UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos
Área de Nutrição Experimental

Estado nutricional relativo ao zinco e ao selênio de pacientes
com síndrome de Turner em diferentes fases de
desenvolvimento

Liliane Viana Pires

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Profa. Titular Silvia M. F. Cozzolino

São Paulo
2008

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Pires, Liliane Viana
P667e Estado nutricional relativo ao zinco e ao selênio de pacientes
com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento
/ Liliane Viana Pires. -- São Paulo, 2008.
102p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Alimentos e
Nutrição Experimental.

Orientador: Cozzolino, Silvia Maria Franciscato.

1. Bioquímica nutricional 2. Nutrição experimental : Ciência
dos alimentos I. T. II Cozzolino, Silvia Maria Franciscato,
orientador.

641.1 CDD

*"Se não houver frutos, valeu a beleza das flores; se
não houver flores, valeu a sombra das folhas; se não
houver folhas, valeu a intenção da semente"*

Henfil

DEDICATÓRIA

*A **DEUS**, por me iluminar e conduzir sempre
pelos melhores caminhos...*

*Aos meus pais amados, **Francisco Pires** e **Antônia Viana** (minha razão de existir), pelo amor sem limite, pelos valores ensinados, por acreditarem nos meus sonhos e na minha realização profissional.*

*Aos meus irmãos, **Lidiany** e **Júnior**, pelo incentivo e por estarem sempre juntos a mim em todos os momentos. Sem vocês meus sonhos não teriam sentido.*

As pacientes que participaram deste estudo pela grande colaboração e envolvimento com as atividades deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

*Agradeço de forma especial e carinhosa, à orientadora e amiga Professora **Silvia M. F. Cozzolino**, pelas orientações e profissionalismo durante todo o desenvolvimento deste trabalho. E também pelos ensinamentos de vida que aprendi dia-a-dia. Ensinou-me que na vida de pós-graduação precisamos ser mais do que pesquisadores, precisamos ser humanos. Obrigada pelo estímulo, amizade e pela forma carinhosa de ensinar.*

*À amiga Professora **Dilina Marreiro**, que me mostrou o caminho da pesquisa científica de uma forma tão doce e empolgante, me fazendo acreditar que esse era o melhor caminho a ser seguido. O meu agradecimento vai de uma forma mais que especial pela amizade que construímos dentro e fora do mundo da pesquisa. Obrigada por tudo! E sonho que se sonha junto torna-se realidade.*

*À Professora **Ângela Spinola-Castro**, pela confiança no trabalho desenvolvido e pela grande colaboração e sugestões indispensáveis neste trabalho.*

*À minha amiga **Ana Mara de O. e Silva**, por compartilharmos do mesmo sonho, vivermos os mesmos desafios e solidificarmos uma amizade nascida no primeiro período da graduação do curso de Nutrição na UFPI. Sabemos que não somos apenas boas amigas e sim irmãs que nos tornamos por cada momento de alegria e tristeza compartilhado nesta etapa de nossas vidas. Você é demais maninha!*

*A toda a **minha família** pela torcida, pelo orgulho e pelo amor sempre demonstrados nas nossas reuniões familiares. Obrigada a todos!*

*Aos Tios da minha amiga Ana Mara, **João de Deus** e **Anaíde de Deus**, pela acolhida ao chegar a São Paulo e por acreditarem na realização desse sonho. Serei eternamente grata a vocês e sua família (**Alice, Rose, Maiara e João Vitor**).*

*À grande amiga **Elma de Andrade Wartha**, pelo carinho, ensinamentos, convivência diária, disponibilidade em ajudar sempre e por nos tornarmos irmãs de coração.*

*Ao **Alessandro de Lima**, pela amizade, gargalhadas, otimismo, convivência diária e pelo carinho.*

Ao grande amigo, **José Alexandre Coelho Pimentel**, pelo apoio durante a execução deste trabalho, pela amizade construída dia-a-dia, pelo carinho dispensado quando eu sentia falta da minha família e pela disponibilidade ilimitada.

À amiga **Luciana Sigueta Nishimura**, minha companheira de todas as horas, que esteve comigo em todos os momentos vividos na pós-graduação e na vida. Uma amizade que para mim foi um presente de Deus. E que a escolha de uma amizade verdadeira é para sempre. Simplesmente obrigada minha maninha! E daqui a alguns anos nossa amizade será a mesma, pois irmãos são irmãos sempre!

À amiga **Carla Soraya Costa Maia**, pela confiança, grande amizade construída e solidificada a cada dia pelos gestos de carinho, sejam eles, pessoalmente, por telefone ou por e-mail, e pelos ensinamentos de vida. E que vale a pena viver apesar de todos os desafios. A cada dia percebo o quanto és especial e essencial na minha vida. Obrigada por tudo! Essa é uma conquista sua também.

Ao amigo **Rafael Barofaldi Bueno**, pelo companheirismo, atenção, amizade, carinho e dedicação. Nossas risadas e trocas de idéias ajudaram-me a trabalhar sem ver o tempo passar. Obrigada pela grande colaboração e disponibilidade em todas as etapas que compõe este trabalho. Você é muito especial!

À aluna de iniciação científica **Zoraya Silva**, que esteve presente no início da execução deste trabalho, mostrando-se disponível em aprender a vivência da pesquisa científica. Pela sua companhia, torcida e carinho, muito obrigada.

À aluna de iniciação científica **Vanessa Myazato**, pela convivência diária, pela nobre ajuda, pelas trocas de ensinamentos, pelo seu carinho e desejo que tudo desse certo.

À amiga **Maria de Lurdes Pedroza (Lurdinha)**, por ser especial na minha vida, pelo carinho e amor dispensados como uma mãe. Por sempre estar pronta para me dar um abraço fraterno.

Aos Pais da Luciana, **Takao e Palmira Nishimura**, que foram para mim como pais verdadeiros, me acolhendo nos finais de semana, dando-me carinho, atenção e incentivo nesta caminhada. Obrigada por tudo!

Ao amigo **Anderson Marçal**, pela amizade sincera, pela convivência, pelo carinho e por ser essa pessoa de coração enorme.

À amiga **Bárbara Cardoso**, pela vivência de pós-graduação e, principalmente pela construção de uma das minhas mais belas amizades. Sempre pronta para ajudar a qualquer momento. Sempre sempre ESPECIAL!

Ao amigo e Professor **Thomas Ong**, pela atenção, trocas de idéias e ensinamentos científicos e de vida. Um exemplo a seguir!

Às médicas **Adriana Miachon** e **Tatiana Fabbri**, pela paciência, ajuda inigualáveis, sempre dispostas a colaborar. Quero dizer-lhes que a ajuda de vocês foi fundamental para o desenvolvimento desse trabalho e que é muito prazeroso fazer pesquisa com o grupo de vocês.

À **Bárbara Bicalho**, uma amiga de sorriso doce e sempre com as palavras certas nos momentos certos.

À **Cristiane Cominetti**, pela grande amizade, força, apoio, convivência diária e carinho.

À **Fernandinha Guilherme**, pela disponibilidade em ajudar sempre, pelo apoio, carinho e amizade conquistada. A cada dia nossa amizade tem se tornado mais especial para mim! Obrigada Flor por tudo!

À **Ariana Rocha**, pelo carinho, pela força, amizade e pelas palavras de otimismo. Obrigada Ári!

À **Maritsa Bortoli**, pelo carinho, incentivo e palavras de que tudo daria certo no final.

À **Milena Barcza**, com seu jeitinho tímido sempre esteve disposta a colaborar. Obrigada pelas trocas de idéias, carinho, risadas, ajuda e pela amizade que estamos construindo.

À técnica **Ivanir Pires**, uma amiga, um anjo e dona do abraço mais acolhedor.

Às técnicas **Clara Satsuki Mori** e **Marly Elizabete de Castro** e o Professor **Dr. Enrico Lippi Ortolani** do Hospital Veterinário H MV-USP, pela colaboração nas análises das enzimas e confiança no nosso trabalho. Muito obrigada em nome de todo o Laboratório de Nutrição-Minerais.

Aos meus amigos de Teresina que compartilham do mesmo sonho e vivência de pós-graduação, **Leonardo Torres, Vivianne Rocha e Michelle Garcêz**.

À amiga **Lucília Rabelo** que apareceu como uma luz de alegria nos meus dias. Obrigada pela perfeita convivência e por nos tornarmos irmãs. Você muito é muito importante para mim. Aprendo sempre com a sua sabedoria!

Às amigas **Vanuska Lima, Simone Freire e Adriana Lima** pela disponibilidade e atenção no início dessa pós-graduação.

Ao amigo **Fábio Kovach** pelas risadas, desabafos e pela amizade conquistada.

Às minhas queridas amigas e companheiras de graduação em Nutrição que sempre estiveram torcendo para realização deste sonho, sempre presentes nesses anos de pós-graduação (**Raquel Campos, Ticiane Brito, Márcia Luiza Beserra, Juliana Libório, Ana Hercília Clementino, Adriana Carvalho, Ana Patrícia Santos e Tia Dagmar e família**).

Ao amigo **Reginaldo Trindade**, pela doce amizade, carinho e ajuda nas traduções para o inglês.

Ao amigo e incentivador **Luis Cláudio Demes da Mata**, pelas sábias palavras sempre nos momentos oportunos.

Ao amigo **Paulo Roberto**, pelo carinho e por me adotar como sua irmãzinha. Obrigada pelos cuidados para comigo.

Ao amigo **João Félix** pelo bom dia sempre carinhoso.

Aos Docentes do Departamento de Alimentos e Nutrição experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Aos secretários do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental pela constante paciência e pelo carinho compartilhado diariamente. Obrigada **Cleonice, Mônica e Edílson**.

Aos secretários do Curso de Pós-Graduação, **Elaine Midori Ychico e Jorge de Lima** pela paciência, e principalmente pela maneira amiga, atenciosa e divertida. Admiro muito vocês!

Às funcionárias **Joana** e **Lurdinha** do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental/FBA/USP, pela paciência e auxílios prestados.

À querida **Majô** do Comitê de Ética em Pesquisa – FCF, pela simpatia e atenção sempre ilimitada.

Às funcionárias do Departamento de Endocrinologia Pediátrica da UNIFESP, **Darlene, Joana** e **Maria Aparecida** (Cida), pela colaboração nas coletas desta pesquisa.

Aos amigos conquistados na moradia e que sempre tiveram um conselho amigo, **Rogério Pedrosa** e **Artemir Coelho**. Meu carinho a vocês!

Aos colegas de Pós-graduação pelas conversas, pelos abraços sempre carinhosos e pela torcida (**Lucile Abe, Eliana Bonifácio, Luciana Tedesco, Suzana Bressan, Claudimar Oliveira, Felipe Gomes**, enfim aos amigos do Laboratório de Lípidos, Nutrição e Atividade Física, e Nutrição e Câncer).

Às professoras do curso de Nutrição da UFPI, pelo incentivo e estímulo no seguimento desta carreira.

Às participantes deste estudo, não quero só agradecer e sim dedicá-las esse esforço e a contribuição desta pesquisa para o meio científico.

Ao **CNPq** pela concessão da bolsa de estudos.

À **FAPESP**, pelo apoio financeiro para a execução deste trabalho.

Enfim, agradecer a todos que participaram de forma direta e indiretamente para o desenvolvimento desse trabalho. **“E que os nossos amigos são a família que Deus nos permite escolher”** – William Shakespeare.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	I
LISTA DE QUADROS	II
LISTA DE FIGURAS	III
LISTA DE TABELAS	IV
RESUMO	V
ABSTRACT	VI
1.0 INTRODUÇÃO	01
2.0 REVISÃO DA LITERATURA	04
3.0 OBJETIVOS	29
4.0 CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
4.1 Amostragem e seleção	30
4.2 Protocolo Experimental	31
4.3 Avaliação Antropométrica	33
4.4 Avaliação do consumo alimentar	34
4.5 Coleta dos materiais biológicos e avaliação bioquímica	34
4.6 Parâmetros bioquímicos de avaliação do zinco	36

4.6.1 Determinação de zinco no plasma	36
4.6.2 Determinação de zinco no eritrócito	36
4.6.3 Determinação de zinco na urina	36
4.7 Parâmetros bioquímicos de avaliação do selênio	36
4.7.1 Determinação de selênio no plasma, eritrócito, urina e unhas	36
4.7.2 Determinação da atividade enzimática da glutationala peroxidase	37
4.8 Avaliação estatística	37
5.0 RESULTADOS	38
6.0 DISCUSSÃO	61
7.0 CONCLUSÕES	74
8.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
ANEXOS	94

LISTA DE ABREVIATURAS

(OH)₂ D3	- Dihidroxicolecalciferol
ANOVA	- Análise de variância de uma via
AP	- Amapá
CC	- Circunferência da cintura
CDC/NCHS	- Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics
DNA	- Ácido desoxirribonucleico
DRI	- Recomendação de ingestão de referência
EAR	- Necessidade média estimada
EDTA	- Ácido etilenodiamino tetracético
EER	- Necessidade energética estimada
FNB	- Food and Nutrition Board
GH	- Hormônio do crescimento
GHRH	- Hormônio liberador do hormônio do crescimento
GPx	- Glutathione peroxidase
GSH	- Glutathione
HGQTAAS	- Espectrometria de absorção atômica por geração de hidretos acoplados a cela de quartzo
IDI	- Iodotironina desiodinase
IGF	- Fator de crescimento ligado à insulina
IMC	- Índice de massa corpórea
IOM	- Institute of Medicine

MT	- Metalotioneína
MTF	- Fator de transcrição regulador de metal
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PA	- Pará
PTH	- Paratohormônio
RDA	- Ingestão dietética recomendada
Sec	- Selenocisteína
SeMet	- Semetionina
SeO₃²⁻	- Selenito
SeO₄²⁻	- Selenato
SHOX	- Homeobox de baixa estatura
T₂	- Diiodotironina
T₃	- Triiodotironina
T₄	- Tiroxina
TPO	- Anticorpos da peroxidase tiroidiana
Trx	- Tioredoxina
TrxR	- Tioredoxina redutase
TSH	- Hormônio tireoestimulante
UL	- Nível máximo de ingestão tolerável
UNIFESP	- Universidade Federal de São Paulo
USDA	- United States Department of Agriculture
VET	- Valor energético total
ZFX	- Proteína “dedos” de zinco
ZnT	- Transportador de zinco

LISTA DE QUADROS

Quadro 01. Valores de referência da concentração de zinco no plasma, eritrócito e urina, de acordo com GUTHRIE e PICCIANO (1994) e GIBSON (1990).	15
Quadro 02. DRIs relativas ao zinco em mg/dia para crianças, adolescentes e adultas, de acordo com o Institute of Medicine/Food and Nutrition Board, 2000.	16
Quadro 03. DRIs relativas ao selênio em µg/dia para crianças, adolescentes e adultas, de acordo com o Institute of Medicine/Food and Nutrition Board, 2000.	20
Quadro 04. Concentração de selênio no plasma em alguns grupos da população brasileira.	69
Quadro 05. Concentração de selênio no eritrócito em alguns grupos da população brasileira.	70

LISTA DE FIGURAS

Figura 01.	Esquema representativo dos mecanismos de digestão, absorção, aproveitamento por tecidos periféricos e excreção do zinco proveniente da dieta (Adaptado de HENRIQUES <i>et al.</i> , 2003).	14
Figura 02.	Esquema do metabolismo de selênio em mamíferos (Adaptado de PAPP <i>et al.</i> , 2007).	22
Figura 03.	Fluxograma das atividades desenvolvidas durante a pesquisa.	32
Figura 04.	Distribuição percentual das participantes do estudo de acordo com a fase de desenvolvimento.	38
Figura 05.	Distribuição percentual das crianças com síndrome de Turner, segundo o diagnóstico nutricional para peso/estatura (P/E) - OMS (1995).	41
Figura 06.	Distribuição percentual das crianças com síndrome de Turner, segundo o diagnóstico nutricional para estatura/idade (E/I) - OMS (1995).	41
Figura 07.	Distribuição pela estatura/idade das crianças estudadas em curva de crescimento específica para a síndrome de Turner, DSD (KARLBERG <i>et al.</i> , 1993).	42
Figura 08.	Distribuição pela estatura/idade das adolescentes estudadas em curva de crescimento específica para a síndrome de Turner, DSD (KARLBERG <i>et al.</i> , 1993).	43
Figura 09.	Distribuição percentual das participantes adolescentes com síndrome de Turner, segundo a classificação do IMC ajustado para idade (NCHS, 2000).	44
Figura 10.	Distribuição percentual das participantes adultas com síndrome de Turner, segundo a classificação do IMC (kg/(m) ²) (OMS, 1998).	44
Figura 11.	Correlação entre o índice de massa corpórea (IMC) e o % gordura corporal das pacientes com síndrome de Turner nas diferentes fases de desenvolvimento (Correlação linear de Pearson).	45
Figura 12.	Distribuição do percentual de adequação energética das dietas consumidas quanto à necessidade energética estimada (EER).	47

Figura 13.	Distribuição percentual referente ao percentual de contribuição energética dos macronutrientes das dietas das pacientes com síndrome de Turner, de acordo com as DRI's (2000).	48
Figura 14.	Distribuição percentual da ingestão de zinco e selênio das pacientes com síndrome de Turner, de acordo com as DRI's desses minerais para idade.	48
Figura 15.	Percentual da distribuição da concentração de zinco plasmático das pacientes com síndrome de Turner, segundo a fase de desenvolvimento.	50
Figura 16.	Análise estatística da concentração de zinco plasmático ($\mu\text{g/dL}$) das pacientes com síndrome de Turner nas diferentes fases de desenvolvimento, de acordo com análise de uma via – ANOVA, com o pós-teste de Tukey's.	50
Figura 17.	Correlação entre a concentração do zinco plasmático e o IMC das pacientes com síndrome de Turner nas diferentes fases de desenvolvimento (Correlação linear de Pearson).	51
Figura 18.	Percentual de distribuição da concentração do zinco eritrocitário das participantes com síndrome de Turner, segundo a fase de desenvolvimento.	52
Figura 19.	Análise estatística da concentração de zinco eritrocitário ($\mu\text{g/gHb}$) das pacientes com síndrome de Turner nas diferentes fases de desenvolvimento, de acordo com análise de uma via – ANOVA, com o pós-teste de Tukey's.	52
Figura 20.	Percentual de distribuição da concentração de excreção urinária de zinco das participantes com síndrome de Turner, segundo a fase de desenvolvimento.	53
Figura 21.	Análise estatística da concentração de zinco urinário ($\mu\text{g/24h}$) das pacientes com síndrome de Turner nas diferentes fases de desenvolvimento, de acordo com análise de uma via – ANOVA, com o pós-teste de Tukey's.	54
Figura 22.	Percentual da distribuição da concentração de selênio no plasma das pacientes com síndrome de Turner, segundo a fase de desenvolvimento.	55

Figura 23.	Percentual de distribuição da concentração de selênio no eritrócito das participantes com síndrome de Turner, segundo a fase de desenvolvimento.	56
Figura 24.	Percentual de distribuição da concentração de excreção urinária de selênio das participantes com síndrome de Turner, segundo a fase de desenvolvimento.	57
Figura 25.	Percentual de distribuição da concentração de selênio nas unhas das participantes com síndrome de Turner, segundo a fase de desenvolvimento.	58
Figura 26.	Distribuição percentual da atividade da glutathione peroxidase no eritrócito das pacientes com síndrome de Turner nas diferentes fases de desenvolvimento.	59
Figura 27.	Correlação entre a concentração do selênio no eritrócito e a atividade da glutathione peroxidase no eritrócito das pacientes com síndrome de Turner nas diferentes fases de desenvolvimento.	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 01.	Perfil antropométrico das pacientes com síndrome de Turner nas diferentes fases de desenvolvimento.	40
Tabela 02.	Distribuição das crianças com síndrome de Turner, segundo a classificação de z-score para Estatura/Idade (E/I) do CDC-NCHS (2000) e DSD, Síndrome de Turner (ST) (KARLBERG <i>et al.</i> , 1993).	42
Tabela 03.	Distribuição das adolescentes com síndrome de Turner, segundo a classificação de z-score para Estatura/Idade (E/I) do DSD, Síndrome de Turner (ST) (KARLBERG <i>et al.</i> , 1993).	43
Tabela 04.	Distribuição de energia, macronutrientes, zinco e selênio do grupo de crianças com síndrome de Turner.	46
Tabela 05.	Distribuição de energia, macronutrientes, zinco e selênio do grupo de adolescentes com síndrome de Turner.	46
Tabela 06.	Distribuição de energia, macronutrientes, zinco e selênio do grupo de adultas com síndrome de Turner.	47
Tabela 07.	Concentração de zinco no plasma das participantes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento.	49
Tabela 08.	Concentração de zinco no eritrócito das participantes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento.	51
Tabela 09.	Concentração da excreção urinária de zinco das participantes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento.	53
Tabela 10.	Concentração de selênio no plasma das participantes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento.	54
Tabela 11.	Concentração de selênio no eritrócito das participantes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento.	55
Tabela 12.	Concentração de selênio na urina das participantes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento.	56
Tabela 13.	Concentração de selênio nas unhas das participantes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento.	57
Tabela 14.	Atividade da glutathione peroxidase (GPx) no eritrócito das participantes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento.	58

PIRES, L.V. **Avaliação do estado nutricional relativo ao zinco e ao selênio de pacientes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento.** 2008. 109p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

RESUMO

Estudos relacionando a síndrome de Turner com o estado nutricional relativo aos micronutrientes, em especial o zinco e selênio, são praticamente inexistentes. Portanto, o presente estudo teve como objetivo avaliar o estado nutricional relativo ao zinco e ao selênio dessa população, considerando as diferentes fases de vida. A avaliação antropométrica das crianças mostrou que 55,6% estavam eutróficas e 44,4% com sobrepeso, de acordo com o índice de peso/estatura. As adolescentes foram classificadas segundo o percentil de IMC ajustado para a idade, onde 73,7% estavam eutróficas e 26,3% com sobrepeso. Em relação ao grupo das adultas, 42,9% estavam com sobrepeso e 14,3% com obesidade, considerando o IMC ($\text{kg}/(\text{m})^2$). A avaliação do consumo alimentar foi realizada por meio do *software* Nutwin, mostrando que a ingestão de zinco dietético de 35,7% das participantes do estudo estava abaixo da EAR. Em relação à ingestão de selênio, observou-se que 100% das pacientes consumiram quantidades deste mineral acima da EAR. Na avaliação da concentração de zinco plasmático foi demonstrado que 22,2%, 68,4% e 14,3% das crianças, adolescentes e adultas estavam deficientes em zinco. A concentração de zinco eritrocitário apresentou-se deficiente em 66,7% das crianças, 57,9% das adolescentes e 28,6% das adultas. Na avaliação da excreção urinária de zinco observou-se que mais de 50% da população estudada estavam eliminando baixas concentrações desse mineral. Em relação ao estado nutricional de selênio, 77,8% das crianças, 78,9% das adolescentes e 85,7% das adultas encontravam-se deficientes em selênio plasmático e 55,6%, 52,6% e 57,1% das crianças, adolescentes e adultas, respectivamente, estavam deficientes em selênio eritrocitário. O percentual de crianças, adolescentes e adultas com baixas concentrações de selênio na urina foi de 100%, 94,7% e 100%, respectivamente. A determinação da concentração de selênio nas unhas mostrou que 100% das crianças, 93,8% das adolescentes e 66,7% das adultas se encontravam com valores reduzidos neste compartimento. Os resultados da atividade da glutathione peroxidase se mostraram dentro dos limites de normalidade nas três fases de desenvolvimento. Assim, pode-se concluir que o estado nutricional relativo ao zinco e ao selênio está deficiente para grande parte das pacientes, visto que as concentrações desses micronutrientes encontram-se reduzidos para a maioria dos parâmetros utilizados.

Palavras-chaves: síndrome de Turner, zinco, selênio, glutathione peroxidase, estado nutricional

PIRES, L.V. **Assessment of nutritional status on the zinc and selenium of patients with Turner syndrome in different stages of development.** 2008. 109p. Major's Thesis – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

ABSTRACT

Studies relating to Turner Syndrome with the nutritional status on micronutrients, in particular zinc and selenium are practically non-existent. This study aimed to assess the nutritional status on zinc and selenium in this population, considering the different stages of life. Anthropometric evaluation of the children showed that 55.6% were eutrophic and 44.4% with overweight, according to the rate of weight/height. The adolescents were classified according to the percentile of BMI adjusted for age, where 73.7% were eutrophic and 26.3% with overweight. Regarding the group of adults, 42.9% were overweight and 14.3% with obesity, according BMI (kg/m^2). The assessment of food consumption was made through the *software* Nutwin, demonstrating that the intake of dietary zinc, 35.7% of participants in the study were below the EAR. Regarding the intake of selenium, it was observed that 100% of patients consumed quantities of this mineral above the EAR. In assessing the plasma concentration of zinc has been shown that 22.2%, 68.4% e 14.3% of children, adolescents and adults were deficient in zinc. The concentrations of zinc in erythrocyte were deficient 66.7% of children, 57.9% of adolescents and 28.6% of adults. In assessing the urinary excretion of zinc observed that 55.6%, 57.9% and 66.7% of children, adolescents and adults, respectively, eliminate low concentrations of this mineral. The nutritional status of selenium, 77.8% of children, 78.9% of adolescents and 85.7% of adults were found deficient in plasmatic selenium and 55.6%, 52.6% and 57.1% of children, adolescents and adults, respectively, were deficient for selenium in erythrocyte. The percentage of children, adolescents and adults with low concentrations of selenium in urine was 100%, 94.7% and 100% respectively. The determination of the concentration of selenium Nail showed that 100% of children, adolescents and 93.8% from 66.7% of adults with values were reduced in this compartment. The results of the activity of glutathione peroxidase were within the limits of normality in the three stages of development. Thus, it can be concluded that the nutritional status on the zinc and selenium is deficient for most patients, because the concentrations of these micronutrients, are reduced for most of the parameters used.

Keywords: Turner syndrome, zinc, selenium, glutathione peroxidase, nutritional status

1.0 INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner é uma anomalia com fenótipo feminino e ocorre numa proporção de 1:2500 a 1:5000 nascimentos vivos. Essa síndrome é decorrente da presença de um cromossomo X e perda total ou parcial do segundo cromossomo sexual (NIELSE e WOHLERT, 1991; LIPPE, 1996).

As anormalidades no cromossomo ocorrem antes e durante a divisão celular e envolvem uma perda completa ou parcial do cromossomo sexual. Embora os diferentes cariótipos que compreendem a síndrome de Turner produzam uma variedade fenotípica, ainda não foi possível mapear qual a região do cromossomo X ou Y responsável pelas diferentes características observadas na síndrome de Turner (GIQUEL *et al.*, 1998; FERNÁNDEZ-GARCÍA *et al.*, 2000; MONROY *et al.*, 2002).

Em aproximadamente 60% dos casos da síndrome de Turner, o cromossomo X paternal está sem atividade durante a meiose (MARTHUR *et al.*, 1991). Foram sugeridas algumas hipóteses para explicar as implicações fenotípicas da deficiência de um dos cromossomos sexuais ou parte dele, como: a haploinsuficiência da expressão do gene de ambos os cromossomos sexuais; a impressão que conduz para a expressão de um só gene de um dos pais, e efeitos cromossômicos não específicos (RANKE e SAENGER, 2001).

Desse modo, a grande extensão dos aspectos somáticos na síndrome de Turner indica que um número de diferentes locais dos genes do cromossomo X, é responsável por um fenótipo complexo (RANKE e SAENGER, 2001). As características fenotípicas da síndrome de Turner são: baixa estatura (altura final entre 142 e 147 cm) e a disgenesia gonadal, levando a amenorréia primária, atraso no desenvolvimento puberal e esterilidade (LIPPE, 1996; HALL e GILCHRIST, 1990; MASSA e VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, 1991; PASQUINO *et al.*, 1997). Podem ocorrer, ainda, algumas anomalias congênitas e adquiridas, como cardiovasculares e renais, deficiência auditiva, hipertensão, doenças tireoideanas, osteoporose e obesidade, entre outras (LIPPE, 1996).

A relação da síndrome de Turner e os minerais, em especial o selênio e o zinco se devem às funções atribuídas a esses nutrientes como: propriedades antioxidantes; participação na conversão de tiroxina (T₄) em triiodotironina (T₃); proteção contra ação nociva dos metais pesados e xenobióticos; potencialização do sistema imunológico, de forma a manter a integridade das células

imunocompetentes; redução dos peróxidos orgânicos e inorgânicos formados por reações originadas dos radicais livres na célula; regulação do metabolismo dos hidroperóxidos que levam à síntese de leucotrienos, tromboxanos, prostaglandinas e lipóxidos; modulação dos produtos oxidativos na respiração das células fagocitárias; atuação no crescimento; na síntese protéica; na manutenção do apetite; do paladar; na capacidade de cicatrização e na visão noturna (PRASAD, 1998; PRASAD, 1991; VALEE e FALCHUK, 1993; PRASAD, 1983; GUTHRIE e PICCIANO, 1994).

Estudos mostram que o hipogonadismo, uma das alterações clínicas presentes nessa síndrome, é uma das maiores manifestações da deficiência de zinco em humanos. Na deficiência de zinco pode ocorrer uma diminuição da produção de gonadotropina pela pituitária, enfatizando a influência desse mineral na regulação hormonal (KARACA *et al.*, 2007).

Especificamente, o eixo da glândula pituitária do fator de crescimento ligado a insulina (IGF-1) e hormônio do crescimento (GH) respondem ao estado nutricional relativo ao zinco no organismo. Tanto o aumento quanto a diminuição das concentrações circulantes do GH são observados na deficiência de zinco, embora as concentrações circulantes do IGF-1 são consistentemente descritas como diminuídos nessa situação (McDONALD, 2000).

A falha no crescimento não é reversível pela manutenção dos níveis de GH e IGF-1 quando administrados exogenamente, sugerindo que ocorre um defeito na sinalização do hormônio. E a participação do zinco parece ser essencial para indução de IGF-1 na proliferação celular, no local de regulação da ligação pós-receptor. A reduzida disponibilidade de zinco pode afetar o sistema de sinalização da membrana e os mensageiros intracelulares que coordenam a proliferação celular em resposta ao IGF-1 (BROWNING *et al.*, 1998; McDONALD, 2000).

Também tem sido relatado que tanto o excesso quanto a deficiência de selênio levam a uma piora do crescimento. Foi verificado que ratos tratados com selenito de sódio na água de beber reduziu os níveis séricos de GH, de IGF-1 e da proteína ligadora de IGF-1, 2 e 3, resultando em retardo no crescimento. O exato mecanismo para tal efeito não foi completamente elucidado, mas a inibição da secreção de GH poderia ser causada pelo acúmulo de selênio nas vesículas secretórias. A retirada do excesso de selenito de sódio restaurou o crescimento e normalizou os níveis do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), porém, a produção de IGF-1 permaneceu diminuída. Além disso, os sinais de dano

ao fígado também persistiram, incluindo elevados níveis de alanina aminotransferase e redução de albumina (KOHRLÉ *et al.*, 2005; GRONBAEK *et al.*, 1995).

A deficiência de selênio também prejudica o crescimento em ratos e resulta em aumento de T4 e diminuição de T3. A injeção de T3 restaurou os níveis de hormônios da tireóide, mas não melhorou o crescimento, sugerindo que fatores adicionais estão envolvidos no distúrbio de crescimento (THOMPSON, 1995).

Estudos relacionando a deficiência de selênio com a produção de auto-anticorpos em pacientes com tireoidites autoimunes têm sido desenvolvidos em humanos. O objetivo desses estudos é verificar se a suplementação com selênio pode modificar a produção de auto-anticorpos nesses pacientes (BECKETT e ARTHUR, 2005).

De uma maneira geral, o selênio e o zinco possuem um importante papel na fisiologia humana e suas funções estão bem descritas na proteção e na diferenciação celular, bem como na homeostasia orgânica, prevenindo o organismo de uma série de danos celulares (RAYMAN, 2000; MACCALL *et al.*, 2000).

Nesse sentido, avaliamos o estado nutricional relativo ao zinco e ao selênio das portadoras da síndrome de Turner. A participação desses minerais nas alterações metabólicas e nas doenças crônicas não transmissíveis já está bem esclarecida na literatura. O que se sabe é que na síndrome de Turner existe um risco aumentado para o desenvolvimento destas doenças. Portanto, o conhecimento do estado nutricional dessa população em relação a estes minerais poderá auxiliar no tratamento das alterações metabólicas inerentes a esta síndrome, bem como, ser uma ligação na promoção e recuperação da saúde.

2.0 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Síndrome de Turner

Em 1938, Turner identificou uma síndrome composta de uma variedade de anomalias congênitas, tais como: baixa estatura, atraso na maturidade sexual, linfodema congênito, etc. (HONDA *et al.*, 2004).

A síndrome de Turner ocorre em aproximadamente 1:2500 crianças nascidas vivas do sexo feminino, com uma prevalência estimada de 1,5 milhões de mulheres com esta doença em todo o mundo (LIPPE, 1991). As taxas de mortalidade entre mulheres com a síndrome de Turner são três vezes mais altas do que para as mulheres da população em geral, com uma redução da expectativa de vida de 13 anos (PRICE *et al.*, 1986).

A elevada taxa de mortalidade em pacientes com essa síndrome é devida, principalmente, a alta prevalência de doenças cardiovasculares (PRICE *et al.*, 1986; GRAVHOLT *et al.*, 1998), embora o diagnóstico dessa síndrome seja realizado geralmente durante a infância ou adolescência.

O cariótipo da síndrome de Turner é caracterizado por uma anomalia no cromossomo sexual. Em 40 a 60% dos pacientes com esta síndrome, o cariótipo anormal é uma monossomia 45,X, mas uma variedade de outras anomalias têm sido encontradas incluindo o mosaicismos, defeito em Xp ou Xq, e isocromia no braço longo do cromossomo X (LIPPE, 1991; SAENGER, 1996).

Foram sugeridas algumas hipóteses para explicar as implicações fenotípicas da deficiência de um dos cromossomos sexuais ou parte dele, como: a haploinsuficiência da expressão do gene de ambos os cromossomos sexuais; a impressão que conduz para a expressão de um só gene de um dos pais, e efeitos cromossômicos não específicos (RANKE SAENGER, 2001).

A grande extensão dos aspectos somáticos na síndrome de Turner indica que um número de diferentes locais dos genes do cromossomo X são responsáveis por um fenótipo complexo (RANKE e SAENGER, 2001).

O quadro clínico é evidenciado pela baixa estatura, infantilismo genital, malformações e estigmas diversos (palato em ogiva, cúbito valgo, epicanto e outros). Esses sinais estão associados também a diversas morbidades, que podem ser devido às anomalias congênitas, às doenças associadas, à falta de tratamento ou ao próprio tratamento e envelhecimento (LIPPE, 1996; GRAVHOLT *et al.*, 1998).

Dentre as morbidades mais freqüentes estão: as doenças cardíacas, renais, hipertensão, resistência à insulina, hipercolesterolemia, otite média, endocardite e doenças autoimunes, entre elas o hipotireoidismo, doença celíaca e o vitiligo (LIPPE, 1996; RANKE, 1998).

2.1.1 Baixa estatura na Síndrome de Turner

Uma das características mais consistentes da síndrome de Turner é a presença da baixa estatura. Inicia-se durante a fase do pré-natal e persiste depois do nascimento, resultando em uma adulta com 20 cm abaixo da média feminina do grupo étnico correspondente (RANKE *et al.*, 1994).

A baixa estatura na síndrome de Turner pode ser explicada, pelo menos em parte, pela haploinsuficiência de uma região cromossomal crítica (localizada na parte distal do braço curto – Xp 22.2), na qual o gene SHOX (Homeobox de baixa estatura) está localizado (braço curto - Xp 22.33). Esse gene pode também ter um importante papel no desenvolvimento do esqueleto humano. O gene SHOX é predominantemente expresso nos membros durante o desenvolvimento embrionário humano, particularmente na região do cotovelo e joelho (RAO *et al.*, 1997, CLEMENT-JONES *et al.*, 2000).

Os defeitos do esqueleto, devido a haploinsuficiência do gene SHOX, incluem: antebraços curtos, cubitus valgus, palato arqueado alto, metacarpos curtos e deformidade de Madelung (SHILLER *et al.*, 2000). Os pacientes com eliminação do SHOX são classificados como síndrome de Turner, se essa eliminação for localizada entre a junção proximal de XP 22.2 e Xp 22.3 (KOSHO *et al.*, 1999).

Outro gene que tem sido estudado em relação ao crescimento ligado ao cromossomo X é o ZFX (Proteína “dedos” de zinco, ligado ao X). Zinn e colaboradores sugerem que na região do Xp 11.1 a Xp 22 estão localizados genes que também contribuem para o retardo no crescimento visto na síndrome de Turner e que o fator de transcrição do ZFX é um provável gene candidato para tal efeito (ZINN e ROSS, 2000).

2.1.2 Hormônio do crescimento, estrógeno, mineralização óssea e os nutrientes

A baixa estatura afeta aproximadamente 95% das mulheres e adolescentes com a síndrome de Turner e o tratamento com GH humano tem sido recomendado para as meninas que estão abaixo do quinto percentil na curva de crescimento

(SAENGER *et al.*, 2001). Embora as adolescentes com síndrome de Turner não sejam deficientes em GH, o tratamento com esse hormônio está sendo largamente utilizado para aumentar a estatura final (DAVENPORT *et al.*, 2002).

Fisiologicamente, a glândula pituitária contém uma alta concentração de zinco quando comparada a outros órgãos, e esse elemento traço melhora a função do GH. Como a glândula pituitária é uma fonte de GH, um regulador endócrino primário do crescimento somático, diversos estudos investigam o papel desse hormônio na inibição do crescimento devido a deficiência de zinco (MACDONALD, 2000).

Em um estudo conduzido em ratos, foi verificado que a deficiência de zinco causou alteração na produção de GH pela pituitária e também redução das concentrações circulantes desse hormônio (ROTH e KIRCHGEISSNER, 1997). A molécula do hormônio de crescimento contém um sítio de ligação com o zinco, que é estrutural e funcionalmente importante. Concentrações de zinco mais altas do que um micromolar, promovem a formação de um dímero de hormônio de crescimento, estes por sua vez, são menos susceptíveis à degradação. Esse hormônio, quando na forma de dímeros, possui baixa afinidade por receptores de GH. Dessa forma, a presença de altas concentrações de zinco em secreções da pituitária pode prevenir a associação do GH com os receptores proximais das células desta mesma glândula. Isto poderia ser necessário para assegurar que o GH alcance os receptores periféricos (MACDONALD, 2000).

O GH também é conhecido por aumentar o *turnover* do osso, mas ainda precisa ser determinado se o aumento no *turnover* causaria aumento na densidade mineral em crianças na fase de crescimento. Embora esteja bem estabelecido que o GH promova crescimento ósseo longitudinal, o efeito do GH sobre a densidade mineral ainda não está bem claro (SAS *et al.*, 2001; CARRASCOA *et al.*, 2000; BAKALOV *et al.*, 2004). O efeito do GH sobre o metabolismo ósseo em pacientes com síndrome de Turner tem sido principalmente estudado no osso cortical e poucos estudos têm mostrado o efeito desse hormônio sobre o osso trabecular no período prépuberal (ARI *et al.*, 2006).

Beckett e colaboradores (1999) verificaram que adolescentes com síndrome de Turner que utilizavam GH em associação com o estrógeno, tiveram uma melhora na absorção, deposição e reabsorção de cálcio. Ao contrário desses resultados, o aumento da deposição de cálcio não foi verificado quando foi administrado o estrógeno isoladamente, o que sugere que a combinação de GH e estrógeno em

baixas doses podem ser benéficos no aumento da retenção de cálcio em adolescentes com síndrome de Turner.

O selênio também está relacionado com os níveis séricos de GH. Tanto o excesso quanto a deficiência de selênio levam a um retardo do crescimento, conforme verificado por Kohrle *et al.* (2005) e Gronbaek *et al.* (1995).

A maioria das adolescentes com síndrome de Turner necessita de estrógeno exógeno para induzir e manter o desenvolvimento sexual e o ciclo menstrual normal, além de atingir um ótimo desenvolvimento esquelético e a mineralização óssea (SAENGER *et al.*, 2004).

2.1.3 Alterações metabólicas da Síndrome de Turner e os nutrientes

Osteoporose

Foi postulado que a síndrome de Turner está associada com um defeito primário na formação óssea, o qual pode explicar a baixa estatura e a alta incidência de osteoporose em mulheres com esta síndrome. O risco de fraturas em locais específicos está aumentado em duas a três vezes na síndrome de Turner (ROSS *et al.*, 1991; DAVIES *et al.*, 1995; BECHTOLD *et al.*, 2001; SAS *et al.*, 2001; GRAVHOLT *et al.*, 2002).

Nos últimos anos, tem-se verificado o impacto da terapia com o GH na densidade mineral óssea. Estudos sugerem uma melhoria, outros não demonstraram nenhum efeito e outros sugeriram uma diminuição na densidade mineral óssea relacionada ao tratamento com o GH (SAS *et al.*, 2001; CARRASCOSA *et al.*, 2000).

Outro ponto importante na terapia com hormônios, diz respeito ao início da reposição de estrógeno aos 16 anos de idade, o qual está associado com uma taxa de densidade mineral óssea normal (BAKALOV *et al.*, 2003). A interrupção desse tratamento está associada com uma perda rápida do osso trabecular, resultando em fraturas espontâneas e diminuição da taxa de crescimento em mulheres jovens com esta síndrome (JOBE *et al.*, 2000; HANTON, 2003). Muitos defeitos no desenvolvimento do esqueleto observados na síndrome de Turner são atribuídos a haploinsuficiência do gene SHOX, que poderia estar envolvida na osteopenia cortical (RAO *et al.*, 1997; ROSS *et al.*, 2001).

A matriz orgânica do osso é composta principalmente de proteína e cálcio, o que indica a importância desses nutrientes para a saúde óssea. Existe uma correlação positiva entre o conteúdo de zinco no osso e a força do osso, sugerindo

que esse mineral pode desempenhar um papel na diferenciação dos osteoclastos e promover a atividade dos osteoblastos que agem na formação do osso (MIR *et al.*, 2007).

A participação dos elementos traço para o desenvolvimento e a manutenção do esqueleto está relacionada à função catalítica na síntese da matriz orgânica do osso. O zinco atua, ainda, regulando a secreção de calcitonina da glândula tireóide, que tem uma influência sobre o osso, e pode modular o efeito hormonal na calcificação e formação do tecido ósseo (MIR *et al.*, 2007; YAMAGUCHI, 1998). Estudos conduzidos em mulheres verificaram que a baixa ingestão alimentar de zinco está associado a uma reduzida massa óssea nessa população.

A deficiência de selênio tem sido relacionada ao desenvolvimento de osteopenia e piora do metabolismo ósseo, retardo no crescimento e redução dos níveis de GH e de IGF-1, em estudos conduzidos com ratos. A atividade das deiodinases na glândula pituitária pode ser uma razão para esses achados. O comprometimento da função dos osteoblastos e reduzida sensibilidade ao paratormônio (PTH) e/ou 1,25 dihidroxicolecalciferol ($1,25-(OH)_2 D_3$) foram observados (GOUVEIA *et al.*, 2004; VAN DER GEYTEN *et al.*, 1999; WYATT *et al.*, 1998).

Doença autoimune da tireóide

A síndrome de Turner está associada com doenças auto-imunes da tireóide, e sua incidência aumenta com a idade. Aproximadamente metade da população adulta com esta síndrome apresenta teste positivo para anticorpos autoimunes e 25 a 30% são hipotireoideanas, comparados com 1,5% da população em geral (SYLVEN *et al.*, 1991; IVARSSON *et al.*, 1997).

Os elementos traço selênio, iodo, ferro, zinco, cálcio e magnésio, estão envolvidos na homeostase do hormônio da tireóide. Atualmente, os dois minerais de grande interesse nas alterações da glândula da tireóide são o selênio e iodo. O iodo, por ser um dos produtos do processo de redução da deiodinação local do hormônio da tireóide. O selênio por ser componente das iodotironinas desidases tipo I, II e III responsáveis pela conversão de T_4 em T_3 e formação de T_3 reverso e diiodotironina (T_2). Outro mineral importante nesse processo é o ferro presente em hemoproteínas, que está envolvido na degradação oxidativa da não deiodinação pela clivagem do anel do difenil-éter (KOHRLER, 1999; LEONARD e KOHRLER, 1999).

A eficiência da síntese dos hormônios tireoideanos pela glândula da tireóide necessita de uma ingestão adequada de iodo, selênio, ferro e cálcio. Do mesmo modo, a ação do hormônio da tireóide é mediada pelas proteínas “dedos” de zinco dos receptores nucleares de T_3 (BASSETT *et al.*, 2003).

O hormônio da tireóide tem um papel regulatório na expressão de enzimas hepáticas e na função neutrófila. A completa atividade dos hormônios da tireóide é dependente da deiodinação de T_4 a T_3 , sendo esta reação catalisada pela iodotironina 5'-deiodinase tipo I. Estudos estão sendo realizados para mostrar o efetivo papel do selênio no metabolismo do hormônio da tireóide. Assim, a homeostase do hormônio da tireóide pode ser alterada tanto pela presença da deficiência grave quanto pelo excesso desse elemento traço no organismo (PAPP *et al.*, 2007).

Estudos relacionando a deficiência de selênio, função imune alterada e inflamação têm sido desenvolvidas em humanos para verificar se a suplementação com selênio pode modificar a produção de auto-anticorpos em pacientes com tireoidites autoimunes crônicas (BECKETT e ARTHUR, 2005). Em um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, usando uma suplementação de selênio na concentração de 200µg/dia por meio de selenito produziu uma redução significativa na concentração de anticorpos da peroxidase tireoidiana (TPO), e em alguns pacientes mostrou uma melhora da ecogenicidade da tireóide (GARTNER e GASNIER, 2003). Porém, nenhum efeito significativo nas concentrações de anticorpos tireoglobulinas, hormônio tireoestimulante (TSH) e hormônios da tireóide foram observados. O mecanismo pelo qual o selênio exerce efeito na produção de TPO poderia ser explicado pela habilidade das altas doses de selênio em modificar a resposta imune e inflamatória (MCKENZIE *et al.*, 2002).

O risco aumentado para o desenvolvimento de doença auto-imune da tireóide em portadoras da síndrome de Turner pode estar relacionado à presença de isocromossomos X em seu cariótipo. ELSHEIKH e colaboradores (2001) avaliaram a influência do cariótipo no desenvolvimento da tireoidite auto-imune (tireoidite de Hashimoto) em adultas com síndrome de Turner e não confirmaram tal afirmação.

Diabetes mellitus, homeostase da glicose e resistência à insulina

Na síndrome de Turner, diversas anormalidades no metabolismo da glicose estão presentes: intolerância a glicose, hiperinsulinemia e diminuição da

sensibilidade à insulina (NIELSEN e WOHLERT, 1991; HOLL *et al.*, 1994; GRAVHOLT *et al.*, 1998). Cerca de 50% das adultas com essa síndrome têm uma resposta alterada ao teste de intolerância à glicose. Esta intolerância melhora com o tratamento, utilizando hormônios sexuais ao longo do tempo, devendo ocorrer, em parte, devido aos efeitos destes esteróides no desempenho físico, composição corporal, eixo GH-IGF e pressão arterial (GRAVHOLT *et al.*, 2000).

A presença da doença diabetes *mellitus*, tem sido relatada ser 2 a 4 vezes mais comum em mulheres com síndrome de Turner e, em princípio, manifesta-se mais cedo do que na população em geral (KERDANET *et al.*, 1994).

Pesquisas clínicas têm evidenciado que o desbalanço de elementos traço pode causar uma piora do quadro clínico de pacientes diabéticos, principalmente no metabolismo da glicose e insulina (ZARGAR *et al.*, 1998; SINGH *et al.*, 1998)

A concentração de selênio corpóreo com diabetes *mellitus* está associada com a função desse mineral no controle da produção de radicais livres e também na prevenção da intolerância a glicose e suas complicações nesta doença. Estudos *in vitro* em adipócitos demonstram um efeito do selênio na ligação da insulina (translocação dos transportadores de glicose pela membrana plasmática). Este efeito parece ser mediado através da fosforilação de resíduos tirosil em proteínas celulares e ribossômicas envolvidas no receptor de insulina. Assim, o estado nutricional adequado relativo ao selênio é importante nos pacientes com diabetes *mellitus* (BATTELL *et al.*, 1998)

Estudos realizados com zinco e diabetes *mellitus* revelam uma distribuição anormal desse mineral nos pacientes diabéticos. A relação desse mineral com o diabetes *mellitus*, baseia-se nas inúmeras funções orgânicas exercidas pelo zinco no metabolismo orgânico (PEDROZA e COZZOLINO, 1998). O diabetes pode comprometer o crescimento, a maturação sexual, a cicatrização de feridas, capacidade visual e a função imunológica. Algumas pesquisas apontam o efeito da deficiência de zinco sobre a intolerância à glicose e a sua influência na sensibilidade à insulina, e como um modulador da ação deste hormônio (ARGUILLA *et al.*, 1978).

O zinco possui, ainda, outro papel de destaque na proteção de grupos sulfidril contra oxidação, inibindo a produção de espécies reativas de oxigênio por metais de transição pró-oxidantes. Essa ação se dá possivelmente pela competição com o ferro e cobre nos sítios de ligação nas membranas celulares de algumas proteínas (BETTGER e O'DELL, 1993). Este mecanismo explica a ação benéfica do zinco na

redução do risco e/ou retardo no surgimento das complicações do diabetes *mellitus* em longo prazo (SENA *et al.*, 2003).

Doenças cardiovasculares e dislipidemias

Anormalidades cardíacas congênitas, particularmente no lado esquerdo do coração, são usualmente diagnosticadas na fase inicial da vida, e outras manifestações como dissecção aórtica e doenças isquêmicas geralmente se desenvolvem mais tardiamente (PRICE *et al.*, 1986).

Em um estudo conduzido com 179 mulheres portadoras da síndrome de Turner, foram avaliados dados clínicos e teste de ecocardiografia, os resultados mostraram que 26% das pacientes avaliadas tinham malformação cardiovascular, 10% estreitamento acentuado da aorta e 18% doença na válvula aórtica (OSTBERG e CONWAY, 2003).

A hipertensão é três vezes mais comum em pacientes com esta síndrome quando comparadas à população em geral (GRAVHOLT *et al.*, 1998). Elsheikh e colaboradores (2002) relataram hipertensão secundária à doença renal ou ao estreitamento da aorta em 20% das pacientes com a síndrome de Turner. A doença renovascular em pequenos vasos tem sido proposta como uma possível explicação, devido à elevação na atividade da renina, que pode ser observada antes do início da terapia com estrogênio.

É oportuno enfatizar que a doença coronariana isquêmica é duas vezes mais comum em pacientes adultas com síndrome de Turner do que na população em geral. Os fatores de risco para o desenvolvimento dessa doença nestas pacientes são hipertensão, resistência à insulina, dislipidemias e deficiência estrogênica (GRAVHOLT *et al.*, 1998).

Associados a isso, foram demonstrados níveis aumentados de colesterol entre adolescentes com a síndrome de Turner sem qualquer tratamento hormonal prévio (ROSS *et al.*, 1995).

Anormalidades renais

As desordens renais na síndrome de Turner são geralmente categorizadas como congênitas e renovascular. A incidência de anormalidades congênitas é nove vezes mais elevada nessas pacientes (GRAVHOLT *et al.*, 1998). As seqüelas das

anormalidades renais aumentam o risco de pielonefrite e obstrução pelve-uterina, as quais resultam em falha crônica do sistema renal (HELLSTROM *et al.*, 1989).

Desordens gastrintestinais

Grande variedade de problemas gastrintestinais afetam mulheres com a síndrome de Turner, incluindo a doença inflamatória intestinal, disfunção hepática, carcinoma do colón e possivelmente, a doença celíaca. Estima-se que a doença inflamatória intestinal é 2 a 3 vezes mais comum nessas pacientes do que na população em geral (KNUDTZON *et al.*, 1988).

A disfunção hepática é inicialmente manifestada como uma desordem nas enzimas hepáticas, incluindo elevados níveis das transaminases, fosfatase alcalina e particularmente, a γ -glutamil transferase, embora não tenha sido demonstrada associação com o cariótipo, índice de massa corpórea e marcadores imunes (ALBAREDA *et al.*, 1999).

2.2 Zinco

2.2.1 Aspectos gerais

O zinco tem um importante papel na nutrição humana, e cada vez mais, tem-se estudado esse mineral quanto aos seus aspectos bioquímicos, imunológicos e clínicos. A importância do zinco foi demonstrada com a descoberta de processos metabólicos envolvendo esse mineral em diversas atividades enzimáticas, pois esse elemento é componente essencial para mais de 300 enzimas e estabilizador de estruturas moleculares de constituintes citoplasmáticos (McCALL *et al.*, 2000). Também participa da síntese e da degradação de carboidratos, lipídios, proteínas e ácidos nucleicos (MACDONALD, 2000).

Existem ainda evidências de que o zinco também desempenha função primordial na transcrição de polinucleotídeos e, conseqüentemente, na regulação da expressão gênica (MACNONALD, 2000).

O teor de zinco difere entre os alimentos, variando de 0,002mg/100g de clara de ovo, 1mg/100g de frango até 75mg/100g de ostras. As melhores fontes de zinco alimentar são os mariscos, ostras, carnes vermelhas, fígado, miúdos e ovos. Nozes e leguminosas são fontes relativamente boas de zinco (KING e KEEN, 1994; SANDSTRÖM, 1997).

2.2.2 Aspectos Fisiológicos

A quantidade de zinco absorvida pelo trato gastrointestinal é regulada por mecanismos homeostáticos, que regulam sua captação celular, distribuição entre os compartimentos intracelulares e macromoléculas, bem como sua excreção pelos rins e pele (KING *et al.*, 2000).

A absorção do zinco inicia-se no estômago, pois durante a digestão ocorre degradação das moléculas orgânicas e, provavelmente, dissociação dos sais inorgânicos liberando o zinco do composto original. Porém, a quantidade desse mineral absorvida neste local é mínima. A absorção do zinco ocorre predominantemente no duodeno (KING *et al.*, 2000).

A captação do zinco pela superfície da borda em escova do enterócito ocorre por meio de dois mecanismos de transporte: processo mediado por carreadores e por difusão simples. O primeiro mecanismo será utilizado em situações de baixa concentração de zinco na dieta, enquanto que o segundo mecanismo será utilizado quando a concentração desse mineral na dieta estiver elevada (COUSINS e HEMPE, 1990).

É importante mencionar que vários fatores da dieta já foram identificados como promotores ou antagonistas potenciais da absorção de zinco (SANDSTRÖM e LÖNNERDAL, 1989). A presença de substâncias orgânicas solúveis de baixo peso molecular, como os aminoácidos (principalmente a histidina e cisteína) e ácidos orgânicos podem agir como ligantes, unindo o zinco e facilitando sua absorção. Entretanto, substâncias como taninos, polifenóis, oxalatos e fitatos podem reduzir a absorção desse mineral, prejudicando sua biodisponibilidade. Outros minerais com propriedades físico-químicas semelhantes, como o ferro, cobre e cádmio, quando presentes em excesso, podem diminuir a entrada de zinco na célula, seu transporte intestinal e, portanto, sua absorção (COUSINS, 1996).

Após a captação e liberação da célula intestinal pela membrana basolateral por meio dos transportadores, o zinco passa para os capilares mesentéricos, onde é transportado pela albumina no sangue portal e captado pelo fígado, sendo posteriormente distribuído para outros tecidos ligado à albumina (57%), à α -2-macroglobulina (40%) e alguns aminoácidos (3%), especialmente à cisteína e histidina. A excreção de zinco ocorre primariamente pelo trato gastrointestinal (COUSINS e HEMPE, 1990) (Figura 01).

Figura 01. Esquema representativo dos mecanismos de digestão, absorção, aproveitamento por tecidos periféricos e excreção do zinco proveniente da dieta (Adaptado de HENRIQUES *et al.*, 2003).

O conteúdo total de zinco no organismo varia de 1 a 2g, sendo que 80% deste é encontrado no músculo esquelético e osso. Esse mineral é também encontrado no intestino, fígado, baço, rins, pele, cabelo, saliva e em outros tecidos, fluídos e secreções do organismo. No sangue, cerca de 80% do zinco é encontrado nos eritrócitos, 16% no plasma ligado principalmente à albumina (70%) e α -2-macroglobulina. A circulação representa a menor parte do total de zinco do organismo e o *turnover* plasmático é o mais elevado (GIBSON, 1990; VALEE & FALCHUK, 1993; SANDSTRÖM, 1997).

Os valores normais de zinco no organismo apresentam-se no quadro abaixo:

Quadro 01. Valores de referência da concentração de zinco no plasma, eritrócito e urina, de acordo com GUTHRIE e PICCIANO (1994) e GIBSON (1990).

Compartimento	Concentração normal de zinco
Plasma*	75–110 µg/dL
Eritrócito**	40–44 µgZn/g Hb
Urina**	300–600 µgZn/24h

* GUTHRIE e PICCIANO (1994); ** GIBSON (1990);

A concentração de zinco nos eritrócitos não reflete mudanças recentes nos níveis de zinco de um indivíduo e é um parâmetro de estado nutricional relativo ao zinco de tempo mais longo. O conteúdo de zinco nestas células é expresso em microgramas por grama de hemoglobina (GIBSON, 1990).

Diversas funções do zinco no organismo humano têm sido descritas, como na manutenção do apetite, do paladar, da capacidade de cicatrização e na visão noturna. Alguns estudos mostram a necessidade desse mineral para a imunidade mediada por células, proteção antioxidante e a estabilização de membranas (PRASAD, 1983; PRASAD, 1991; VALEE e FALCHUK, 1993; GUTHRIE e PICCIANO, 1994; PRASAD, 1996).

Segundo Cousins (2006), o zinco presente na dieta pode influenciar a expressão gênica por meio de ligação com fatores de transcrição, por exemplo, o MTF-1, influenciando na expressão de transportadores de zinco, como o MT e o ZnT1.

2.2.3 Recomendação de zinco

Devido o zinco participar de muitas enzimas e atuar como componente regulador da expressão da informação genética, dentre outras funções importantes, a ingestão recomendada pelo Institute of Medicine/Food and Nutrition Board (2000) é de 11 mg/dia e 8 mg/dia, para homens e mulheres, respectivamente. Embora não haja evidências de efeitos adversos pela ingestão de zinco via alimentação, a definição do nível máximo de ingestão tolerável (UL) considerou o consumo de zinco total, incluindo alimentos, água e suplementos.

Quadro 02. DRIs relativas ao zinco em mg/dia para crianças, adolescentes e adultas, de acordo com o Institute of Medicine/Food and Nutrition Board, 2000.

Recomendação de ingestão de referência DRIs	Zinco (mg/dia)				
	1-3 anos	4-8 anos	9-13 anos	14-18 anos	> 18 anos
EAR	2,5	4,0	7,0	7,3	6,8
RDA	3,0	5,0	8,0	9,0	8,0
UL	7,0	12,0	23,0	34,0	40,0

EAR – necessidade média estimada: valor de ingestão diária de um nutriente que, estima-se, supre a necessidade de metade dos indivíduos saudáveis de um determinado grupo do mesmo gênero e estágio de vida;

RDA – ingestão dietética recomendada: é o nível de ingestão dietética diária suficiente para atender às necessidades de um determinado nutriente de praticamente todos (97 a 98%) os indivíduos saudáveis de um determinado grupo do mesmo gênero e estágio de vida;

UL – nível máximo de ingestão tolerável: é o valor mais alto da ingestão diária continuada de um nutriente que aparentemente não oferece risco de efeito adverso à saúde para todos os indivíduos de um mesmo estágio de vida ou gênero.

2.2.4 Deficiência de zinco

A deficiência do zinco está associada com a concentração de fitatos presentes nas dietas, um dos fatores responsáveis pela baixa biodisponibilidade de zinco nestas (PRASAD, 1991; SANDSTRÖM, 1997). Associado a isso, outros fatores podem levar à deficiência em zinco, entre os quais o consumo inadequado de zinco, alimentação parenteral total, desnutrição energético-proteica, dietas hipocalóricas, alcoolismo, síndrome de má absorção (pancreatite, doença de Crohn, colite ulcerativa), doenças crônicas, insuficiência renal crônica, queimaduras extensas, anemia falciforme, gravidez, lactação e uso de medicamentos (WADA *et al.*, 1985; JACKSON *et al.*, 1988; PRASAD, 1991).

Na deficiência de zinco ocorre primeira uma mobilização das reservas funcionais e com a deficiência prolongada ocorre: anorexia, retardo no crescimento e defeito no crescimento fetal, cicatrização lenta, intolerância à glicose pela diminuição de produção de insulina, hipogonadismo, impotência sexual, atrofia testicular, atraso na maturação sexual e esquelética, disfunções imunológicas, hipogeusia, distúrbios de comportamento, aprendizado e memória, diarreia, dermatite e alopecia (KREBS e HAMBIDGE, 1997; PRASAD, 1998).

A deficiência moderada de zinco está sendo cada vez mais detectada, principalmente nos países em desenvolvimento, onde estudos bem delineados têm mostrado a importância clínica deste estado de deficiência com o aparecimento de retardo no crescimento, diarreia, pneumonia, malária e prejuízo no desenvolvimento cerebral (HAMBIDGE, 2000).

2.2.5 Parâmetros de avaliação do estado nutricional relativo ao zinco

A avaliação do estado nutricional em relação ao zinco compreende medidas do consumo alimentar, concentrações de zinco plasmático, eritrocitário, urinário e parâmetros funcionais, como a análise da atividade de metaloenzimas: anidrase carbônica, fosfatase alcalina e carboxipeptidases. Apesar da existência de vários parâmetros biológicos, ainda existem muitas dificuldades para determinação do estado nutricional dos indivíduos em relação a esse mineral, pois os parâmetros bioquímicos sensíveis para avaliar tal situação não são suficientemente validados para permitir seu uso como um critério de diagnóstico em pesquisas epidemiológicas (SANDSTRÖM, 2001).

A concentração de zinco no plasma é o índice mais utilizado para avaliar o estado nutricional relativo a este mineral. Entretanto, este índice é influenciado tanto pelo estado fisiológico quanto patológico (GIBSON, 1990; PERETZ *et al.*, 1991). Segundo Whitaker (1998), a concentração plasmática/sérica de zinco não é um bom parâmetro para avaliar o estado nutricional relativo a este mineral, pois a redução da concentração de zinco no plasma ou no soro pode refletir uma redistribuição do zinco pelo organismo e não uma inibição na absorção deste.

A quantidade de zinco no eritrócito reflete alterações a médio e longo prazo nos estoques desse mineral no organismo, isso devido à meia vida destas células serem de 120 dias (HINKS, 1983).

A concentração de zinco na urina é um parâmetro que não reflete variações da ingestão de zinco do dia-a-dia. Quando a ingestão de zinco é diminuída de forma crônica, a eliminação desse mineral pela urina também é reduzida, aparentemente como parte da regulação homeostática do conteúdo de zinco corpóreo (SANDSTRÖM, 2001).

2.3 Selênio

2.3.1 Aspectos gerais:

A denominação do elemento-traço selênio vem do grego *selene*, que significa lua (FOX e FAIRWEATHER, 1999). A sua descoberta ocorreu em 1917 pelo químico sueco Jons Jakob Berzelius, que o identificou durante uma fase de oxidação do ácido sulfúrico, enquanto pesquisava agentes tóxicos. Schwartz e Foltz em 1957 descobriram a essencialidade do selênio para mamíferos (REILLY, 1996; KÖRLE, 1999; ALARCON-NAVARRO e MARTINEZ, 2000). Mas a sua importância na nutrição humana somente foi reconhecida em 1979, quando cientistas chineses descobriram uma cardiopatia diagnosticada como doença de Keshan, em uma área da China deficitária em selênio (REILLY, 1996; SHILLS *et al.*, 1999; ALFTAN *et al.*, 2000; ESTADOS UNIDOS – IOM/FNB, 2001).

O selênio está amplamente distribuído na crosta terrestre, em pequenas ou grandes concentrações, que variam de 0,1µg/g em algumas áreas até 1µg/g em outras. As características geológicas de cada região influenciam fortemente as concentrações de Se e a predominância química do elemento presente nas rochas ou solos (REILLY, 1996; OLDFIEL, 1999). Além da quantidade deste, é importante também considerar as características físico-químicas do solo, que influenciam na biodisponibilidade do selênio para plantas e animais. Na natureza ele se encontra nos estados de oxidação 0, +2, +4, +6. Em geral, nos solos ácidos, o selênio se apresenta nas formas de selênio elementar (zero), selenido (+2) e selenito (+4), que são menos solúveis e assimiláveis; ao passo que terras alcalinas têm mais selenato (+6), mais solúvel e assimilável pelas plantas e pelos animais (ORTUÑO *et al.*, 1997; FOX e FAIRWEATHER, 1999).

2.3.2 Fontes de selênio:

A obtenção de selênio pelo homem pode ser através dos alimentos, dos suplementos, da água e do ar. Porém, a principal fonte de selênio é provinda dos alimentos (FÁVARO *et al.*, 2000; BAYOUMY-EL, 2001). A quantidade deste mineral nos alimentos, água e ar refletem a concentração de selênio no solo, portanto, pode ser muito heterogênea em um mesmo tipo de alimento, considerando a área onde o alimento foi produzido ou cultivado (FINLEY *et al.*, 1996; AMOUROUX *et al.*, 2001).

As melhores fontes alimentares de selênio são de origem animal, como carnes em geral, que possuem concentrações deste mineral variando entre 0,2µg/g a

0,6µg/g. Em produtos marinhos têm-se observado concentrações de selênio de até 0,87µg/g. São também boas fontes de selênio: o alho, cogumelo, feijão, trigo e subprodutos (pão e farinha de trigo). A castanha-do-brasil é uma das melhores fontes alimentares de selênio, apresenta concentração desse mineral, variando de 15,3 a 29,6µg/g podendo chegar até 40µg/g (GONZAGA, 2002). Na maioria dos alimentos de origem vegetal as concentrações de selênio variam de 0,10 a 0,66µg/g e os produtos lácteos apresentam um baixo conteúdo (MARTI *et al.*, 1987).

A concentração protéica do alimento é outro aspecto a considerar, pois os alimentos protéicos incorporam melhor o selênio, principalmente os que possuem uma maior concentração dos aminoácidos que contém enxofre (metionina e cisteína) (BURK, 1998).

2.3.3 Recomendações de selênio:

Com a descoberta da doença de Keshan foi possível o uso de dados epidemiológicos para estabelecer a recomendação basal de selênio. Em estudos realizados na China, observou-se que a doença não existia quando os níveis de ingestão de um indivíduo adulto de 60kg era igual ou maior a 19,1µg/dia. Este valor médio seria o menor valor associado com a ausência dos sinais clínicos da deficiência deste nutriente. A partir daí foi razoável considerar esse critério como indicador da ingestão média mínima da população, da mesma forma que a recomendação para manter a concentração basal de selênio no sangue. Os dados utilizados para obter as recomendações normativas de selênio foram tomados da relação entre atividade da glutathione peroxidase no plasma e a ingestão desse mineral pelo homem adulto (SHILS *et al.*, 1999).

O Institute of Medicine (IOM) por meio do Food and Nutrition Board (FNB), estimou as recomendações relativas ao selênio para evitar deficiência e toxicidade na população. Devido o selênio incorporar-se às proteínas e exercer funções vitais (HOLBEN e SMITH, 1999), o IOM determinou as necessidades de selênio com base no parâmetro da concentração de selenoproteínas plasmáticas. Para tanto, as concentrações de glutathione peroxidase otimizadas foram utilizadas como indicador para o cálculo da Necessidade Média Estimada (EAR) e Ingestão Dietética Recomendada (RDA), com base em resultados de trabalhos de pesquisas com intervenção. A partir da média dos valores encontrados nesses estudos, foi possível

estabelecer a EAR e a RDA (Quadro 03). Esta última, definida como EAR mais 2 desvios padrões, resultando na seguinte equação: $RDA = 1,22 \times EAR$ (IOF/FNB, 2001).

Quadro 03. DRIs relativas ao selênio em µg/dia para crianças, adolescentes e adultas, de acordo com o Institute of Medicine/Food and Nutrition Board, 2000.

Recomendação de ingestão de referência DRIs	Selênio (µg/dia)				
	1-3 anos	4-8 anos	9-13 anos	14-18 anos	> 19 anos
EAR	17,0	23,0	35,0	45,0	45,0
RDA	20,0	30,0	40,0	55,0	55,0
UL	90,0	150,0	280,0	400,0	400,0

EAR – necessidade média estimada: valor de ingestão diária de um nutriente que, estima-se, supre a necessidade de metade dos indivíduos saudáveis de um determinado grupo do mesmo gênero e estágio de vida;

RDA – ingestão dietética recomendada: é o nível de ingestão dietética diária suficiente para atender às necessidades de um determinado nutriente de praticamente todos (97 a 98%) os indivíduos saudáveis de um determinado grupo do mesmo gênero e estágio de vida;

UL – nível máximo de ingestão tolerável: é o valor mais alto da ingestão diária continuada de um nutriente que aparentemente não oferece risco de efeito adverso à saúde para todos os indivíduos de um mesmo estágio de vida ou gênero.

2.3.4 Aspectos fisiológicos do selênio:

Os compostos de selênio são geralmente muito bem absorvidos pelo ser humano, todavia essa absorção não parece estar sob controle homeostático (SHILS *et al.*, 1999). Existem, ainda, fatores que facilitam a absorção de selênio, como: presença de proteínas (metionina e cisteína), vitaminas E, A e C em altas doses, e também outros antioxidantes. Por outro lado, altas doses de enxofre, metais pesados (mercúrio, arsênio e cádmio) e deficiência nutricional de vitamina B₁, B₆, E, inibem sua absorção (FAIRWEATHER-TAIT, 1997).

A absorção de selênio na forma inorgânica de selenato (SeO_4^{2-}) ou Se (VI) é quase completa, em torno de 90% e depende de um gradiente de Na^+K^+ e ATPase, sendo comumente absorvido junto com o sulfato, porém uma significativa fração é perdida na urina antes que esta possa ser incorporada aos tecidos (SUNDE, 1997; SHILS *et al.*, 1999). A outra forma inorgânica disponível é o selenito (SeO_3^{2-}) ou Se (IV), que possui uma absorção mais variável, entretanto, maior que 50%, provavelmente relacionada às interações com outras substâncias no lúmen intestinal. Sua absorção

ocorre principalmente no duodeno por difusão simples, sendo mais bem retido, uma vez absorvido, do que o selenato (FAIRWEATHER-TAIT, 1997; FOX e FAIRWEATHER, 1999; SHILS *et al.*, 1999). Embora o selenato e o selenito não sejam os principais constituintes dietéticos, eles são comumente utilizados na fortificação de alimentos, bem como em suplementos de selênio (ESTADOS UNIDOS-IOM/FNB, 2001).

Em relação à absorção de selênio na forma orgânica, foi observado que a selenometionina é absorvida em torno de 95-98% no intestino delgado, sendo mediada por um transporte duplo ativo de sódio e aminoácidos neutros (FAIRWEATHER-TAIT, 1997).

O selênio é armazenado no corpo humano em dois compartimentos. No primeiro, o selênio é estocado na forma de selenometionina, sobretudo em músculos, eritrócitos, pâncreas, fígado, rins, estômago, cérebro, pele e mucosa gastrointestinal e depende da ingestão dietética de selênio na forma de selenometionina. Esta se torna disponível para ser metabolizada, conforme o *turnover* protéico da metionina, independente da necessidade de selênio pelo organismo (SUNDE, 1997; ESTADOS UNIDOS-IOM/FNB, 2001).

No segundo compartimento, o selênio é armazenado no fígado, na forma de glutathione peroxidase (GSHPx - 1). Quando a dieta torna-se deficiente em selênio e limita a síntese de outras selenoproteínas ocorre uma redução na concentração de mRNA e, conseqüentemente, comprometimento na síntese da glutathione peroxidase (SUNDE, 1997; ESTADOS UNIDOS-IOM/FNB, 2001).

A ingestão dos compostos selenito, selenato e selenocisteína seguem outra via, sendo aparentemente catabolizados até a forma de selenido. Este último, por sua vez, pode ser novamente metabolizado a selenofosfato, que é o precursor da selenocisteína e de outras selenoproteínas (HOLBEN e SMITH, 1999). O metabolismo de selênio pode ser observado na figura abaixo:

Figura 02. Esquema do metabolismo de selênio em mamíferos (Adaptado de PAPP *et al.*, 2007).

O mecanismo que regula a produção de metabólitos da excreção é estudado por vários pesquisadores, onde a excreção tem mostrado ser responsável pela manutenção da homeostase de selênio em animais, porém ainda não totalmente elucidado (REILLY, 1996; ESTADOS UNIDOS-IOM/FNB, 2001).

2.3.5 Funções do selênio:

A função fisiológica mais importante do selênio é a sua participação nos processos do sistema de defesa antioxidante. Esse mecanismo se dá pela ação das diferentes glutathionas peroxidases, que agem na proteção celular contra os danos provocados pelos radicais livres, juntamente com um complexo sistema antioxidante que envolve outras substâncias contra a promoção excessiva dos radicais livres. Essas enzimas são dependentes de selênio e atualmente são conhecidas sete delas (PAPP, *et al.*, 2007). Os membros da família de GPx incluem: GPx citosólica (cGPx/GPx1), a GPx específica gastrointestinal (GI-GPx/GPx2), a GPx encontrada no plasma (pGPx/GPx3), a GPx fosfolípido hidroperóxido (PHGPx/GPx4) e a GPx6

que foi recentemente descoberta e está localizada no epitélio olfatório e tecidos embrionários. Outras variantes da GPx que contém cisteína ao invés de selenocisteína, incluem a GPx5 com expressão restrita no epidídimo e a GPx fosfolípido hidroperóxido sem a selenocisteína, nomeada de NPGPx/GPx7 (PAPP *et al.*, 2007; KRYUKOV *et al.*, 2003; UTOMO *et al.*, 2004). Essas enzimas diferem em seus tecidos de distribuição e nos substratos específicos para degradação (BRIGELIUS-FLOHE, 2006; ARTHUR, 2000).

A glutathione peroxidase citosólica foi a primeira enzima dependente de selênio encontrada. Ela existe em todas as células e tem como função catalizar ou reduzir uma grande quantidade de peróxido de hidrogênio e hidroperóxidos orgânicos livres, transformando-os em água e álcool, respectivamente, inclusive aqueles oriundos de cadeias de ácidos graxos do metabolismo das fosfolipases. Apesar da glutathione peroxidase ser altamente antioxidante, ela é incapaz de metabolizar hidroperóxidos oriundos de fosfolípidios esterificados, como os que ocorrem nas membranas celulares, sendo que esses hidroperóxidos podem danificar até mesmo a estrutura do DNA da célula. Essa enzima serve também como reserva corporal de selênio, podendo ser usada para as necessidades imediatas desse mineral (HOLBEN e SMITH, 1999; KÖRLE *et al.*, 2000; PAPP *et al.*, 2007).

Outra enzima dependente de selênio descoberta por Ursini e colaboradores foi a glutathione peroxidase fosfolípido hidroperóxido (FAIRWEATHER-TAIT, 1997). A função dessa enzima é de neutralizar a ação de oxidação provocada na membrana da célula pelos hidroperóxidos de ácidos graxos, que são reduzidos e esterificados até fosfolípidios. Além disso, reduzem também os hidroperóxidos de colesterol e ésteres de colesterol nas membranas e nas proteínas de baixa densidade, assim como o bloqueio da peroxidação lipídica no metabolismo dos eicosanóides. Devido a isso, a adequada ingestão de selênio é considerada um fator de redução do risco da aterosclerose (HOLBEN e SMITH, 1999; PAPP *et al.*, 2007).

Em 1986, Takahashi e Cohen, identificaram o terceiro tipo de glutathione peroxidase, a do plasma ou extracelular, onde parece ser sintetizada primariamente nas células tubulares renais. Sua função é servir de barreira antioxidante para o sangue filtrado e proteger as células endoteliais do dano oxidativo provocado pelas espécies reativas, na forma de peróxidos, sendo também, a única glutathione peroxidase presente no leite materno (FLOHÉ, 1999; HOLBEN e SMITH, 1999; PAPP *et al.*, 2007).

A glutathiona peroxidase intestinal em humanos é também dependente de selênio. É encontrada no trato gastrointestinal e fígado e parece ser a principal glutathiona na proteção contra os hidroperóxidos em passagem pelo trato gastrointestinal. Reage também com os peróxidos resultantes de selenoprodutos do metabolismo digestivo dos alimentos e xenobióticos no fígado. Em ambas as funções, essa glutathiona exibe um potencial antitumorgênico dos hidroperóxidos e poderia, portanto, proteger o trato gastrointestinal e evitar o desenvolvimento de processos malignos (FLOHÉ, 1999; HOLBEN e SMITH, 1999; PAPP *et al.*, 2007).

Em dados coletados de estudos epidemiológicos, verificou-se que existe uma relação inversa entre a ingestão de selênio e a incidência de câncer da tireóide, pele, mama, ovário, próstata e trato gastrointestinal, especialmente o colo-retal (SCHRAUZER *et al.*, 1997; KÖHRLE, 1999; ALARCÓN-NAVARRO e MARTINEZ, 2000; DAVIS e UTHUS, 2002).

Estudos em modelos animais e em humanos, investigaram a ação anticarcinogênica das selenoproteínas, onde se destacaram a selenodiglutathiona, tireodoxina redutase e compostos sintéticos de selênio (alquil e aril selenocianatos denominados de BSC e p-XSC) (COMBS, 1998; KÖHRLE, 2000; LOBINSKI *et al.*, 2000; BAYOUMY-EL, 2001; DAVIS e UTHUS, 2002).

A ingestão de aproximadamente 200µg/dia é considerada fator de redução de risco para o desenvolvimento de câncer (TOLONEN, 1995; ALARCON-NAVARRO e MARTINEZ, 2000).

O selênio também diminui o risco de outras doenças crônicas não-transmissíveis como: aterosclerose, trombose arterial e Diabetes *mellitus*. Nesta última, a ação do selênio ainda é pouco conhecida e limita-se à prevenção das injúrias freqüentes em pacientes diabéticos, pois o papel do selênio é reconhecido pela função antioxidante da glutathiona peroxidase que reforça a eliminação das espécies reativas aumentadas nessa doença (ALARCON-NAVARRO e MARTINEZ, 2000).

As selenoproteínas envolvidas no crescimento e no desenvolvimento humano são conhecidas como desiodinases tipo I, II e III. A deficiência em selênio no organismo causa um decréscimo de 15 a 20% em T₃ e T₄. A iodotironina 5'-desiodinase (IDI) é uma selenoproteína encontrada principalmente no fígado e nos rins, responsável pela conversão da forma inativa do pró-hormônio tiroxina (T₄) que é secretado pela tireóide, na forma metabolicamente ativa 3,3-5 triiodotironina (T₃).

Nos casos de deficiência em selênio, o T_4 está aumentado no plasma, enquanto o T_3 está diminuído (HOLBEN e SMITH, 1999; KÖHRLE, 2000).

Estudos realizados em humanos e animais concluíram que o selênio interage com um amplo número de elementos tóxicos, como o arsênio, cádmio, mercúrio, cobre, prata, chumbo e platina, podendo modificar sua toxicidade em diferentes níveis e prevenir possíveis manifestações toxicológicas devido à exposição a estes metais (ORTUÑO *et al.*, 1997).

Diversos mecanismos foram propostos para explicar essa interação. O primeiro seria no interior do trato gastrointestinal, uma reação direta com o selênio na forma inorgânica, com o metal, dando lugar à formação de substâncias biologicamente inativas. Este mecanismo foi encontrado para os estudos específicos do cádmio, platina, chumbo, prata e mercúrio. No segundo mecanismo, o selênio reage com os grupos tióis de algumas moléculas para formar selenosulfitos, que têm forte afinidade por metais, mecanismo também encontrado para o cádmio (ORTUÑO *et al.*, 1997). O selenito é apontado como protetor do dano testicular induzido pelo cádmio, por desviar a ligação deste elemento com proteínas de baixo peso molecular que são essenciais, do ponto de vista metabólico, para as proteínas de alto peso molecular nesse tecido (REILLY, 1996; ORTUÑO *et al.*, 1997; ALARCON-NAVARRO e MARTINEZ, 2000).

Em relação aos xenobióticos, a deficiência em selênio exacerba a toxicidade de alguns deles, como drogas, inseticidas e hidrocarbonetos halogenados (ORTUÑO *et al.*, 1997). Em estudos experimentais com animais foi demonstrado que o selenito, por um mecanismo de redução da formação de ligações covalentes do DNA do fígado protege este órgão da ação nociva das aflatoxinas.

As células fagocitárias possuem algumas propriedades, como: quimiotaxia, migração e atividade fungicida, que são indicadores claramente dependentes das concentrações de selênio no fagócito (ORTUÑO *et al.*, 1997). Alguns dos efeitos desse elemento como regulador do sistema imunológico são explicados pela manutenção da integridade das membranas das células imunocompetentes. Desse modo, são atribuídas ao selênio as seguintes funções nas células do sistema imunológico (SPALLHOLZ *et al.*, 1990; ORTUÑO *et al.*, 1997):

- ⊕ manutenção da integridade das células imunocompetentes;
- ⊕ redução dos peróxidos orgânicos e inorgânicos formados por reações originadas dos radicais livres na célula;

- ⊕ regulação do metabolismo dos hidroperóxidos que levam à síntese de leucotrienos, tromboxanos, prostaglandinas e lipóxidos e;
- ⊕ modulação dos produtos oxidativos na respiração das células fagocitárias.

2.3.6 Deficiência e excesso em selênio

A deficiência em selênio ocorre quando a ingestão diária desse mineral é menor ou igual a 11µg/dia, enquanto que valores acima de 800µg/dia levam à toxicidade por esse elemento (ESTADOS UNIDOS-IOM/FNB, 2001; ZHANG *et al.*, 2002).

Em 1979, na cidade de Keshan, foi comprovada a deficiência de selênio, causando a doença de Keshan, uma cardiomiopatia endêmica que responde à administração de selênio (LIU *et al.*, 2002). Essa doença foi considerada estar relacionada com "água e solo", porque residentes dessas áreas sentiam que o fator causal da doença seria ambiental (FOX e FAIRWEATHER-TAIT, 1999; BAOYAN e ZHANG, 2000; ESTADOS UNIDOS-IOM/FNB, 2001; LIU *et al.*, 2002; ZHANG *et al.*, 2002). Os sinais da doença de Keshan na forma crônica incluem degeneração dos músculos, cardiomegalia, isquemia do miocárdio, eletrocardiograma anormal, edema pulmonar e cinco por cento dos doentes têm hipertrofia do fígado (SCHRAUZER, 1998; FOX e FAIRWEATHER-TAIT, 1999; HOLBEN e SMITH, 1999).

A doença de Kashin-Beck, que é uma osteoartropatia endêmica, também está associada à deficiência de selênio. A principal mudança patológica é a múltipla degeneração e necrose da cartilagem hialina do tecido ósseo, resultando em sinais clínicos de baixa estatura, alargamento das articulações, dor óssea e osteoartrite secundária (FOX e FAIRWEATHER-TAIT, 1999; HOLBEN e SMITH, 1999).

Em relação à toxicidade do selênio, foi evidenciado que os sintomas de intoxicação aguda são: graves distúrbios gastrintestinais, gosto metálico na boca, odor de alho exalado pelas vias respiratórias, distúrbios neurológicos, síndrome do estresse respiratório, infarto do miocárdio e falência renal. Algumas necrópsias também revelaram edema pulmonar grave, necrose do trato gastrintestinal e dos rins, bem como cardiomiopatia (REILLY, 1996; HOLBEN e SMITH, 1999).

Os tecidos e órgãos mais afetados pela toxicidade de selênio são: unhas das mãos e dos pés, cabelos, possivelmente dentes, pele, trato gastrintestinal e sistema

nervoso. A selenose é inicialmente diagnosticada por perdas das unhas e dos cabelos (YANG *et al.*, 1983).

Os fatores que influenciam a gravidade e o tempo de aparecimento dos sinais clínicos da intoxicação por selênio são: idade, estado de nutrição e saúde do indivíduo, e recidivas de alta ingestão de selênio. O limite tolerável de ingestão (UL) relativo a esse mineral é de 400µg/dia. Uma ingestão de 910µg/dia pode causar alterações nas unhas das mãos e dos pés (ESTADOS UNIDOS – IOM/FNB, 2001).

2.3.7 Parâmetros de avaliação do estado nutricional dos indivíduos relativo ao selênio

O conhecimento do estado nutricional é fundamental para avaliar o estado de saúde do indivíduo ou do grupo e assim estabelecer políticas para solucionar problemas de nutrição e melhorar o estado de saúde da população (SERRA MAJEM *et al.*, 1995). Nesse sentido, é necessário adotar métodos que avaliem o estado nutricional como: avaliação do consumo alimentar, antropométricos, clínicos, bioquímicos e imunológicos (JELLIFFE e JELLIFFE, 1989; GIBSON, 1990; HUNTER, 1990; SERRA MAJEM *et al.*, 1995).

A avaliação do estado nutricional relativo ao selênio é realizada por meio de métodos diretos, onde são necessárias técnicas analíticas para a determinação das concentrações de selênio e da atividade da glutathione peroxidase nos diversos compartimentos corporais. Dentre estes, são utilizados o sangue total, plasma, eritrócito ou plaquetas, urina, cabelos ou unhas (GIBSON, 1990; FAIRWEATHER-TAIT, 1997).

É oportuno mencionar que os cabelos e unhas são indicadores de longo prazo do estado nutricional dos indivíduos em relação ao selênio. Apesar disso, a quantidade de selênio varia segundo alguns fatores: forma e concentração deste elemento na dieta, idade e ingestão de metionina, além de fatores secundários, como uso de xampus, principalmente o xampu anti-caspa e de esmaltes nas unhas (REILLY, 1996; BARRERA *et al.*, 2000).

A atividade da enzima GPx é utilizada como um dado funcional do estado nutricional relativo ao selênio, pois ela reflete a ingestão e o metabolismo relativo ao selênio, sendo um dos melhores parâmetros até hoje pesquisados. Muitas investigações científicas utilizam a resposta da atividade enzimática das selenoenzimas, principalmente a GPx e a selenoproteína P, após a suplementação com selênio, para medir a eficácia de um alimento ou suplemento utilizado no estudo

(FAIRWEATHER-TAIT, 1997). Outros fatores que influenciam a avaliação da atividade da glutathione peroxidase são: estresse oxidativo, fatores dietéticos, idade, sexo e hormônios (DUFFIELD *et al.*, 1999).

Algumas considerações devem ser apreciadas para uma adequada interpretação dos resultados da avaliação nutricional de um indivíduo em relação a este elemento, ou seja, na avaliação do estado nutricional pregresso é aconselhável que as análises sejam realizadas no eritrócito e unhas, enquanto que para que seja avaliado o estado nutricional atual, é recomendado que as análises sejam realizadas no plasma, plaquetas e urina. É necessário ainda, que além da concentração de selênio nos materiais biológicos mencionados acima, sejam avaliadas as atividades das selenoenzimas, em especial da GPx (LEVANDER, 1983; GIBSON, 1990; NÉVE, 1995; FAIRWEATHER-TAIT, 1997).

3.0 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral:

Avaliar o estado nutricional relativo ao zinco e ao selênio de pacientes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento.

3.2 Objetivos específicos:

- Avaliar o estado nutricional geral por meio de parâmetros antropométricos;
- Avaliar o estado nutricional em relação ao zinco e selênio por meio de parâmetros bioquímicos;
- Avaliar a adequação da dieta consumida em relação aos nutrientes, principalmente zinco e selênio.

4.0 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Amostragem e seleção

Foram selecionadas 35 participantes com a síndrome de Turner de uma pré-seleção inicial de 40 pacientes que faziam parte da demanda espontânea do Setor de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, que atendem todas as faixas etárias da população com síndrome de Turner. As participantes do estudo foram distribuídas segundo a fase de desenvolvimento, do total avaliado 09 eram crianças, 19 adolescentes e 07 adultas.

Inicialmente, foi aplicado um questionário, a fim de se obter informações quanto aos critérios de inclusão na pesquisa. Nele constavam questões sócio-econômicas, antecedentes familiares para doenças crônicas não-transmissíveis, o uso de medicamentos e a presença de doenças. A partir dessas informações foi realizada a seleção das participantes do estudo. Os critérios de inclusão foram: a presença da síndrome de Turner, o não uso de suplementos vitamínico-mineral e de medicamentos que interferissem na avaliação do estado nutricional relativo ao selênio e ao zinco.

Essas informações foram coletadas pela pesquisadora, em uma entrevista pessoal (Anexo 03).

Todos os responsáveis e/ou participantes da pesquisa foram esclarecidos sobre os procedimentos aos quais seriam submetidos e o destino do material biológico coletado, assim como da demanda de tempo necessária para a realização do estudo. Foi informado também que possuíam o direito de desistir de participar da pesquisa em qualquer momento que achassem conveniente, sem constrangimentos.

Os responsáveis pelas participantes da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o qual descreve informações sobre o projeto, de acordo com a "Declaração de Helsinque III", capítulo 50, parágrafos 50.20/27, que trata da proteção dos participantes e orienta procedimentos referentes às pesquisas que necessitam experiências com humanos (Anexo 04).

Esta pesquisa foi submetida à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (Anexo 02) e dado ciência ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

4.2 Protocolo Experimental

Este estudo foi de natureza transversal. As participantes da pesquisa foram submetidas a uma (1) coleta de sangue, uma (1) coleta de urina de 24 horas e uma (1) coleta de unhas. Para a avaliação da composição corporal foram realizadas aferições como: peso, estatura e impedância bioelétrica. Foram colhidas também informações sobre o consumo alimentar.

A coleta de sangue foi realizada no Setor de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, por um profissional especializado, de nível técnico. O material biológico serviu para caracterizar as participantes portadoras da Síndrome de Turner quanto ao estado nutricional relativo ao selênio e zinco, por meio de análises das concentrações plasmáticas, eritrocitárias e urinárias desses minerais, além da determinação de selênio em amostras de unhas. O fluxograma das atividades que foram desenvolvidas está apresentado a seguir:

Figura 03. Fluxograma das atividades desenvolvidas durante a pesquisa.

4.3 Avaliação Antropométrica

Foram realizadas medidas antropométricas, tais como: peso, estatura e circunferência da cintura (Anexo 05).

As crianças foram classificadas segundo as curvas de crescimento 2000-CDC/NCHS (Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics) (KUCZMARSKI *et al.*, 2002), adotada pela Organização Mundial da Saúde (1995).

Para classificar as crianças e adolescentes com síndrome de Turner foi utilizada curva específica para estatura/idade para essa síndrome, pelo programa Growth Analyser 3.

O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado dividindo-se o peso atual em kilogramas pela estatura em metros ao quadrado. O resultado foi analisado de acordo com o IMC percentilar para idade (2000-CDC/NCHS - Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics) nas adolescentes (KUCZMARSKI *et al.*, 2002) e segundo a OMS (1998) nas adultas com síndrome de Turner.

4.3.1 Impedância bioelétrica

Para determinação desta medida, os indivíduos ficaram deitados, em decúbito dorsal, com as pernas e os braços afastados do corpo. Após a limpeza da pele, foram colocados os dois eletrodos (um distal e outro proximal) nos seguintes pontos anatômicos:

- Pé direito: o eletrodo distal na base de dedo médio e o eletrodo proximal um pouco acima da linha da articulação do tornozelo, entre os maléolos medial e lateral da tíbia.
- Mão direita: o eletrodo distal na base do dedo médio e o eletrodo proximal um pouco acima da linha da articulação do punho, coincidindo com o processo estilóide.

Após o procedimento descrito acima, os cabos sensores foram conectados no monitor e suas extremidades nos eletrodos, em seguida digitados os dados referentes ao sexo, idade, altura e peso, e, dessa forma foi obtido um relatório da composição corporal (BIODYNAMICS, 1995).

4.4 Avaliação do consumo alimentar

Para avaliação do consumo alimentar foi utilizado o método do registro alimentar de três dias, sendo dada a orientação no momento da entrega dos três formulários padrões (Anexo 07) para o registro de todos os alimentos consumidos em dois dias durante a semana e mais um dia no final de semana e a forma correta de preenchê-los.

A análise dos alimentos consumidos pelas participantes da pesquisa, foi por meio do *software* NutWin, do Departamento de Informática da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

4.5 Coleta dos materiais biológicos e avaliação bioquímica

4.5.1 Sangue

Amostras de 12 mL de sangue foram colhidas no período da manhã, estando os indivíduos em no mínimo 12h em jejum. O sangue foi coletado com seringas plásticas descartáveis e agulhas de aço inoxidável, estéreis e descartáveis, sendo a seguir distribuídos em tubos distintos: (1) tubo contendo anticoagulante EDTA (ácido etilenodiamino tetracético) para determinação de selênio; (2) tubo contendo citrato a 30%, para análise de zinco; (3) tubo para análise da enzima glutathione peroxidase. O plasma foi separado do sangue total por centrifugação a 3000 x g durante 15 minutos a 4°C, extraído com pipeta automática, acondicionado em tubos "eppendorfs" de polipropileno previamente desmineralizado, sendo a seguir conservados a -80°C para posterior análise.

Após este procedimento, a massa eritrocitária que foi obtida do sangue total, foi lavada três vezes com 5 mL de solução salina à 0,9%, homogeneizada lentamente por inversão e centrifugada a 10.000 x g por 10 minutos (SORVALL® RC5C) a 4°C, sendo o sobrenadante descartado. Após a última centrifugação, a solução salina foi aspirada, a massa de eritrócito foi cuidadosamente extraída com micropipeta, colocada em tubos "eppendorfs" desmineralizados, e acondicionados à -80°C até o momento da análise.

4.5.2 Unhas

As amostras de unhas foram coletadas e armazenadas em sacos plásticos, fornecidos pela pesquisadora com etiqueta anexada, contendo uma orientação descritiva sobre como realizar a coleta das unhas (Anexo 06). Um dos sacos foi

destinado ao armazenamento exclusivo para as unhas dos dois dedos dos pés. As demais unhas foram acondicionadas em outros sacos plásticos, identificados a origem (se dos pés ou das mãos).

Após o recebimento do material coletado, este foi submetido à lavagem com detergente neutro (Extran-MERCK) a 5% durante 24 horas, e sonificados por 10 minutos. O enxágüe foi realizado 10 vezes com água deionizada e a secagem em estufa ventilada a 105°C durante 12 horas, a fim de retirar a umidade residual.

4.5.3 Controle de contaminação

Todo o material utilizado (vidrarias, plásticos, ponteiros, eppendorfs, etc.) para análises de selênio e zinco foram desmineralizados, utilizando um banho de ácido nítrico a 30%, por no mínimo 12 horas, e depois enxaguados pelo menos 10 vezes consecutivas com água deionizada, minimizando assim a contaminação por minerais, em especial o zinco.

4.5.4 Reagentes

Todos os reagentes utilizados nas análises foram de grau de pureza analítica P.A., bem como a água utilizada no preparo das soluções e na diluição das amostras foi do tipo deionizada e/ou Mili-Q®.

4.5.5 Controle da metodologia da análise de selênio

Para o controle da metodologia de análise de selênio em material biológico, adotou-se como padrão de referência o material certificado SERONORM®, cujo conteúdo de cada frasco foi dissolvido conforme orientação do fabricante, e realizado o processamento por digestão ácida via úmida, como nas demais amostras.

4.5.6 Controle da metodologia da análise de zinco

Para controle da metodologia de análise de zinco foram realizadas análises de amostras do padrão Bovine Liver® em triplicata, com leitura em duplicata e a validade pela recuperação do mesmo. Dessa forma, foi conseguida a reprodutibilidade do método utilizado.

4.6 Parâmetros bioquímicos de avaliação do zinco

4.6.1 Determinação de zinco no plasma

A determinação da concentração de zinco foi realizada por meio do método de espectrometria de absorção atômica de chama, proposto por RODRIGUEZ *et al.* (1989). E o Tritizol[®] (MERCK) foi utilizado como padrão. Uma curva padrão de zinco foi preparada utilizando as seguintes concentrações: 0,1; 0,2; 0,3; 0,5 e 1,0 µg/mL, diluídas em água Mili-Q[®] e glicerol a 3%. Os resultados das absorbâncias das amostras foram expressos em µg/dL.

4.6.2 Determinação de zinco no eritrócito

A determinação de zinco no eritrócito foi feita por espectrometria de absorção atômica de chama proposta por WHITEHOUSE *et al.* (1982) e adaptada por CORDEIRO (1994). Utilizou-se o Tritizol[®] (MERCK) como padrão, o qual foi preparado com água Mili-Q[®] nas seguintes concentrações: 0,1; 0,2; 0,3; 0,5 e 1,0 µg/mL. Paralelamente, foi analisada a concentração de hemoglobina nas amostra, uma vez que os resultados foram expressos em µgZn/g Hb.

4.6.3 Determinação de zinco na urina

A determinação da concentração de zinco na urina foi realizada por espectrometria de absorção atômica (KILERICH *et al.*, 1980). O padrão utilizado nesta análise também foi o Tritizol[®] (MERCK), sendo este diluído em água Mili-Q[®] nas concentrações de 0,1; 0,2; 0,3; 0,5 e 1,0 µg/mL. Os resultados foram calculados em µgZn/mL e transformados em µgZn/24h, considerando o volume urinário de 24h.

4.7 Parâmetros bioquímicos de avaliação do selênio

4.7.1 Determinação de selênio no plasma, eritrócito, urina e unhas

As amostras de plasma, eritrócitos, urina e unhas foram primeiramente digeridas por via úmida ácida, ou seja, nos tubos de vidro pirex contendo as amostras foram adicionados 5 mL de ácido nítrico 68% P.A. (MERCK) e mantidos em repouso durante a noite. Em seguida a digestão foi realizada em bloco digestor com temperatura inicial de 50°C que foi aumentada gradativamente até alcançar, no máximo, 150°C, a fim de eliminar as substâncias orgânicas e reduzir o selênio presente na solução para selênio IV. A seguir foram acrescidas de 5 mL de HCL

1,2N e aquecidos durante duas horas a uma temperatura de 100°C. Após este procedimento essas soluções foram diluídas para 25 mL com água deionizada e submetidas a leitura de selênio, por meio do método de espectrometria de absorção atômica por geração de hidretos acoplados a cela de quartzo (HGQTAAS) (GONZAGA, 2002). Os resultados foram expressos em µg/L.

4.7.2 Determinação da atividade enzimática da glutathiona peroxidase

A análise da atividade da GPx nos eritrócitos foi realizada de acordo com a metodologia proposta por Paglia e Valentine (1976), em um analisador bioquímico Lysis, usando um kit disponível comercialmente (Ransel; Randox). Essa técnica baseia-se na oxidação da glutathiona por peróxido de hidrogênio. Na presença da glutathiona redutase e NADH, a glutathiona oxidada é imediatamente convertida à forma reduzida, com concomitante oxidação de NADH (reduzindo NADPH a NADH⁺). Também foi determinada a concentração de hemoglobina, uma vez que a atividade da enzima foi expressa em µmol de NADH oxidado/min/mg de hemoglobina.

4.8 Avaliação estatística

Foi realizada uma análise descritiva unidimensional das variáveis observadas nos grupos participantes do estudo;

Para compararmos os grupos do estudo em relação ao estado nutricional de zinco e selênio, foi elaborada uma ANOVA – análise de variância de uma via com pós teste de Tukey usando o software Prism 4,0 (GraphPad). Os dados foram expressos como média ± desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo. O valor de *p* menor do que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Para verificar a existência de associação linear entre as variáveis clínicas, foram elaborados diagramas de dispersão e calculados os respectivos coeficientes de correlação linear de Pearson.

5.0 RESULTADOS

5.1 Características das Participantes da Pesquisa

Foram selecionadas 35 pacientes com síndrome Turner nas diferentes fases de desenvolvimento: 09 crianças com idade entre 04 e 09 anos, 19 adolescentes entre 10 a 19 anos e 07 adultas com 20 a 23 anos de idade.

Na **Figura 04** está apresentada a distribuição percentual das participantes do estudo segundo a fase de desenvolvimento.

Figura 04. Distribuição percentual das participantes do estudo de acordo com a fase de desenvolvimento.

Nesse estudo, foram verificadas nas pacientes avaliadas, algumas das comorbidades associadas com a síndrome de Turner, que têm sido amplamente descritas pela literatura. O hipotireoidismo foi a doença mais freqüente nessas pacientes.

5.2 Estado Nutricional das Participantes com Síndrome de Turner

5.2.1 Avaliação da composição corporal por meio da antropometria e bioimpedância

Os resultados da avaliação nutricional das pacientes com a síndrome de Turner obtidos por meio de parâmetros antropométricos como: peso, estatura, índice de massa corpórea (IMC), % gordura corporal e circunferência da cintura encontram-se na **Tabela 01**.

A média encontrada para o índice de massa corpórea nos grupos de crianças, adolescentes e adultas foi de 18,0, 22,3 e 26,4 kg/(m)², respectivamente. Com relação ao percentual de gordura corporal verificado por meio da bioimpedância, observou-se que a média do percentual de gordura encontrado no grupo de crianças foi de 15,1%, enquanto que para os grupos de adolescentes e adultas esse valor aumentou para 19,7% e 27,6%, respectivamente.

Tabela 01. Perfil antropométrico das pacientes com síndrome de Turner nas diferentes fases de desenvolvimento.

Parâmetros	Fase de desenvolvimento	Media $\pm$ DP	Mediana (Mínimo – Máximo)
Peso (kg)	Crianças	23,1 $\pm$ 4,1	24,1 (14,0–28,2)
	Adolescentes	44,9 $\pm$ 9,1	42,7 (29,2–73,4)
	Adultas	52,4 $\pm$ 6,0	50,6 (44,4–69,2)
Estatura (cm)	Crianças	114,2 $\pm$ 7,2	116,1 (94,7–127,5)
	Adolescentes	140,8 $\pm$ 5,7	141,5 (128,0–152,8)
	Adultas	140,8 $\pm$ 3,2	141,0 (133,0–146,0)
IMC (kg/m ²)	Crianças	18,0 $\pm$ 1,7	17,2 (15,6–20,7)
	Adolescentes	22,3 $\pm$ 3,5	21,6 (16,8–34,2)
	Adultas	26,4 $\pm$ 3,1	25,3 (22,5–32,5)
%gordura corporal	Crianças	15,1 $\pm$ 5,4	15,2 (3,2–23,9)
	Adolescentes	19,7 $\pm$ 5,7	19,3 (8,0–33,7)
	Adultas	27,6 $\pm$ 2,9	26,6 (22,6–33,4)
CC (cm)	Crianças	57,3 $\pm$ 4,2	57,5 (48,4–65,0)
	Adolescentes	71,1 $\pm$ 6,9	69,0 (58,6–91,5)
	Adultas	81,4 $\pm$ 6,1	78,5 (72,0–91,5)

DP: Desvio padrão; Crianças ⁿ⁼⁹; Adolescentes ⁿ⁼¹⁹; Adultas ⁿ⁼⁷

IMC : Índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura

Na figura abaixo, está apresentada o percentual de crianças avaliadas, segundo a classificação preconizada pelo OMS, utilizando os percentis do NCHS.

Figura 05. Distribuição percentual das crianças com síndrome de Turner, segundo o diagnóstico nutricional para peso/estatura (P/E) - OMS (1995).

Figura 06. Distribuição percentual das crianças com síndrome de Turner, segundo o diagnóstico nutricional para estatura/idade (E/I) - OMS (1995).

Para comparar o z-score para E/I nas crianças com síndrome de Turner avaliadas nesse estudo foi elaborada uma tabela para demonstrar os dados de z-score para Estatura/Idade (E/I) do CDC-NCHS (2000) e DSD, Síndrome de Turner (ST) (KARLBERG *et al.*, 1993) (Tabela 02).

Tabela 02. Distribuição das crianças com síndrome de Turner, segundo a classificação de z-score para Estatura/Idade (E/I) do CDC-NCHS (2000) e DSD, Síndrome de Turner (ST) (KARLBERG *et al.*, 1993).

Fase de desenvolvimento	Pontos de corte	E/I (NCHS, 2000)	E/I (DSD, ST, 1993)
Crianças ^(N=9)	< - 2DP	1	0
	-2 DP - + 2 DP	8	8
	> + 2 DP	0	1

Nas Figuras 07 e 08, estão demonstradas as distribuições pela estatura/idade das crianças e adolescentes estudadas em curva de crescimento específica para a síndrome de Turner, DSD (1993).

Figura 07. Distribuição pela estatura/idade das crianças estudadas em curva de crescimento específica para a síndrome de Turner, DSD (KARLBERG *et al.*, 1993).

Tabela 03. Distribuição das adolescentes com síndrome de Turner, segundo a classificação de z-score para Estatura/Idade (E/I) do DSD, Síndrome de Turner (ST) (KARLBERG *et al.*, 1993).

Fase de desenvolvimento	Pontos de corte	E/I (DSD, ST, 1993)
Adolescentes (N=19)	< - 2DP	1
	-2 DP - + 2 DP	14
	> + 2 DP	4

Figura 08. Distribuição pela estatura/idade das adolescentes estudadas em curva de crescimento específica para a síndrome de Turner, DSD (KARLBERG *et al.*, 1993).

O diagnóstico do estado nutricional das adolescentes com a síndrome de Turner, utilizando o IMC, mostrou que 73,7% estavam eutróficas, conforme mostra a **Figura 09**. Ao classificar as pacientes adultas, foi verificado que 42,9% apresentaram sobrepeso.

Figura 09. Distribuição percentual das participantes adolescentes com síndrome de Turner, segundo a classificação do IMC ajustado para idade (NCHS, 2000).

Figura 10. Distribuição percentual das participantes adultas com síndrome de Turner, segundo a classificação do IMC (kg/(m)²) (OMS, 1998).

A figura a seguir demonstra uma correlação linear existente entre os índices de massa corpórea e o %gordura corporal.

Figura 11. Correlação entre o índice de massa corpórea (IMC) e o % gordura corporal das pacientes com síndrome de Turner nas diferentes fases de desenvolvimento (Correlação linear de Pearson).

5.2.2 Avaliação do consumo alimentar

Os resultados das análises das dietas consumidas pelas participantes da pesquisa estão apresentados nas **Tabelas 04, 05 e 06**.

Conforme o Institute of Medicine (2000), a recomendação de contribuição percentual de carboidratos, proteínas e lipídios em relação ao valor energético total (VET) é de 45 a 65%, 10 a 35% e 20 a 35%, respectivamente.

O valor de EER (*Estimated Energy Requirement*) pode ser calculado conforme as fórmulas abaixo, para cada fase de vida.

Meninas de 3 – 8 anos de idade:

$$\text{EER (kcal)} = 135,3 - (30,8 \times \text{idade [anos]}) + \text{coeficiente de atividade física} \times (10,0 \times \text{peso [kg]} + 934 \times \text{estatura [m]}) + 20 \text{ kcal}$$

Meninas de 9 – 18 anos de idade:

$$\text{EER (kcal)} = 135,3 - (30,8 \times \text{idade [anos]}) + \text{coeficiente de atividade física} \times (10,0 \times \text{peso [kg]} + 934 \times \text{estatura [m]}) + 25 \text{ kcal}$$

Mulheres de 19 anos ou mais:

$$\text{EER (kcal)} = 354,1 - (6,91 \times \text{idade [anos]}) + \text{coeficiente de atividade física} \times (9,36 \times \text{peso [kg]} + 726 \times \text{estatura [m]})$$

Tabela 04. Distribuição de energia, macronutrientes, zinco e selênio do grupo de crianças com síndrome de Turner.

Fase de desenvolvimento	Nutrientes	Media $\pm$ DP	Mediana (Mínimo – Máximo)
Crianças	Energia (kcal/dia)	1467,82 $\pm$ 323,09	1655,67 (927,67–1984,00)
	Carboidratos (%)	50,04 $\pm$ 9,93	56,12 (41,28–70,50)
	Proteínas (%)	12,80 $\pm$ 3,86	15,02 (7,45–19,77)
	Lipídios (%)	23,79 $\pm$ 6,49	27,46 (17,93–34,80)
	Zinco (mg/dia)	6,69 $\pm$ 2,28	7,44 (3,18–10,51)
	Selênio (μ g/dia)	66,35 $\pm$ 20,26	73,32 (42,24–102,65)

DP: Desvio padrão;

Tabela 05. Distribuição de energia, macronutrientes, zinco e selênio do grupo de adolescentes com síndrome de Turner.

Fase de desenvolvimento	Nutrientes	Media $\pm$ DP	Mediana (Mínimo – Máximo)
Adolescentes	Energia (kcal/dia)	1697,36 $\pm$ 402,99	1656,67 (1090,67–2345,67)
	Carboidratos (%)	52,33 $\pm$ 6,86	53,19 (33,73–60,54)
	Proteínas (%)	16,55 $\pm$ 4,52	14,65 (12,35–26,64)
	Lipídios (%)	30,72 $\pm$ 3,26	30,33 (25,85–36,72)
	Zinco (mg/dia)	7,95 $\pm$ 3,13	7,15 (4,42–18,21)
	Selênio (μ g/dia)	79,28 $\pm$ 32,36	79,83 (40,38–164,07)

DP: Desvio padrão;

Tabela 06. Distribuição de energia, macronutrientes, zinco e selênio do grupo de adultas com síndrome de Turner.

Fase de desenvolvimento	Nutrientes	Media $\pm$ DP	Mediana (Mínimo – Máximo)
Adultas	Energia (kcal/dia)	1529,00 $\pm$ 127,71	1533,00 (1399,33–1654,67)
	Carboidratos (%)	54,59 $\pm$ 5,23	54,78 (49,26–59,72)
	Proteínas (%)	16,04 $\pm$ 3,84	18,03 (11,61–18,48)
	Lipídios (%)	29,38 $\pm$ 3,05	28,67 (26,75–32,71)
	Zinco (mg/dia)	8,69 $\pm$ 3,14	9,81 (5,15–11,11)
	Selênio (μ g/dia)	72,89 $\pm$ 9,68	76,71 (61,88–80,08)

DP: Desvio padrão;

O percentual de adequação do valor energético total (VET) das participantes deste estudo está demonstrado na figura abaixo.

Figura 12. Distribuição do percentual de adequação energética das dietas consumidas quanto à necessidade energética estimada (EER).

Na **Figura 13** está apresentada a distribuição percentual da contribuição energética dos macronutrientes nas dietas das participantes do estudo.

Figura 13. Distribuição percentual referente ao percentual de contribuição energética dos macronutrientes das dietas das pacientes com síndrome de Turner, de acordo com as DRI's (2000).

Na figura abaixo, encontram-se o percentual de distribuição de ingestão de zinco e selênio segundo as DRI's para esses minerais.

Figura 14. Distribuição percentual da ingestão de zinco e selênio das pacientes com síndrome de Turner, de acordo com as DRI's desses minerais para idade.

5.2.3 Parâmetros Bioquímicos de Avaliação do Zinco, Selênio e Glutathione Peroxidase

5.2.3.1 Análise de zinco no plasma

Em relação aos resultados da concentração média de zinco no plasma, pode-se verificar que as adolescentes e adultas se encontravam abaixo dos valores de referência estabelecidos. Os resultados obtidos encontram-se na **Tabela 07**.

A concentração média de zinco no plasma para todo o grupo com Síndrome de Turner foi de $77,39 \pm 12,42$ $\mu\text{g/dL}$. Quando distribuídas segundo a fase de desenvolvimento, os valores médios de zinco nesse compartimento corpóreo foi de $87,62$ $\mu\text{g/dL}$ para crianças, $70,83$ $\mu\text{g/dL}$ nas adolescentes e $82,05$ $\mu\text{g/dL}$ para as participantes adultas, embora, quando distribuídas por critérios de pontos de corte (75 - 110 $\mu\text{g/dL}$), podemos verificar que $22,2\%$ das crianças, $68,4\%$ das adolescentes e $14,3\%$ das adultas estavam abaixo desse ponto.

Tabela 07. Concentração de zinco no plasma das participantes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento.

Parâmetros	Fase de desenvolvimento	Media $\pm$ DP	Mediana (Mínimo – Máximo)
Zinco Plasmático ($\mu\text{g/dL}$)	Crianças ^(N=9)	$87,62 \pm 11,16$	89,70 (70,89 – 103,94)
	Adolescentes ^(N=19)	$70,83 \pm 8,92$	73,56 (54,25 – 86,05)
	Adultas ^(N=7)	$82,05 \pm 12,29$	83,05 (57,85 – 94,39)

Valores de referência: 75 - 110 $\mu\text{g/dL}$ (GUTHRIE e PICCIANO, 1994).

Na **Figura 15** está apresentada o percentual de distribuição das pacientes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento segundo o ponto de corte de 75 - 110 $\mu\text{g/dL}$.

Figura 15. Percentual da distribuição da concentração de zinco plasmático das pacientes com síndrome de Turner, segundo a fase de desenvolvimento.

Figura 16. Análise estatística da concentração de zinco plasmático ($\mu\text{g/dL}$) das pacientes com síndrome de Turner nas diferentes fases de desenvolvimento, de acordo com análise de uma via – ANOVA, com o pós-teste de Tukey's.

Na **Figura 17** está apresentada a correlação entre o zinco plasmático e o IMC das participantes com síndrome de Turner.

Figura 17. Correlação entre a concentração do zinco plasmático e o IMC das pacientes com síndrome de Turner nas diferentes fases de desenvolvimento (Correlação linear de Pearson).

5.2.3.2 Análise de zinco no eritrócito

A média encontrada da concentração de zinco no eritrócito das participantes avaliadas nesse estudo foi de 35,74, 38,66 e 42,78 $\mu\text{gZn/gHb}$ para crianças, adolescentes e adultas, respectivamente, conforme mostra a **Tabela 08**.

Tabela 08. Concentração de zinco no eritrócito das participantes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento.

Parâmetros	Fase de desenvolvimento	Media $\pm$ DP	Mediana (Mínimo – Máximo)
Zinco eritrocitário ($\mu\text{gZn/gHb}$)	Crianças ^(N=9)	35,74 $\pm$ 7,43	36,01 (20,14–43,38)
	Adolescentes ^(N=19)	38,66 $\pm$ 5,85	37,13 (29,49–52,24)
	Adultas ^(N=7)	42,78 $\pm$ 7,68	43,89 (27,92–50,58)

Valor de referência: 40–44 $\mu\text{g Zn/g Hb}$ (GIBSON, 1990).

Na **Figura 18** está apresentada a distribuição percentual da concentração de zinco no eritrócito das participantes com síndrome de Turner avaliadas nesse estudo.

Figura 18. Percentual de distribuição da concentração do zinco eritrocitário das participantes com síndrome de Turner, segundo a fase de desenvolvimento.

As letras diferem entre si estatisticamente ($p < 0,05$)

Figura 19. Análise estatística da concentração de zinco eritrocitário ($\mu\text{g/gHb}$) das pacientes com síndrome de Turner nas diferentes fases de desenvolvimento, de acordo com análise de uma via – ANOVA, com o pós-teste de Tukey's.

5.2.3.3 Análise de zinco na urina

A concentração de zinco na urina de 24h das pacientes com síndrome de Turner está disposta na **Tabela 09** e mostra o valor da média encontrada para tal análise nas diferentes fases de desenvolvimento.

Tabela 09. Concentração da excreção urinária de zinco das participantes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento.

Parâmetros	Fase de desenvolvimento	Media $\pm$ DP	Mediana (Mínimo – Máximo)
Zinco Urinário ($\mu\text{g Zn/ 24h}$) *	Crianças ^(N=9)	271,24 $\pm$ 135,91	296,43 (89,75 – 540,96)
	Adolescentes ^(N=19)	309,47 $\pm$ 141,81	268,84 (71,88 – 569,39)
	Adultas ^(N=6)	247,34 $\pm$ 141,10	227,38 (77,77 – 419,32)

Valor de referência: 300-600 $\mu\text{g Zn/ 24h}$ (GIBSON, 1990).

A distribuição percentual da excreção urinária de zinco pelas participantes com síndrome de Turner encontra-se apresentada na **Figura 20**.

Figura 20. Percentual de distribuição da concentração de excreção urinária de zinco das participantes com síndrome de Turner, segundo a fase de desenvolvimento.

Figura 21. Análise estatística da concentração de zinco urinário ($\mu\text{g}/24\text{h}$) das pacientes com síndrome de Turner nas diferentes fases de desenvolvimento, de acordo com análise de uma via – ANOVA, com o pós-teste de Tukey's.

5.2.3.4 Análise de selênio no plasma

Os resultados da concentração média de selênio no plasma nos três grupos estudados com a síndrome de Turner demonstraram que aproximadamente 80% das participantes encontravam-se abaixo do intervalo considerado normal pela literatura para pessoas saudáveis. Os resultados obtidos encontram-se na **Tabela 10**.

Tabela 10. Concentração de selênio no plasma das participantes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento.

Parâmetros	Fase de desenvolvimento	Media $\pm$ DP	Mediana (Mínimo – Máximo)
Selênio Plasmático ($\mu\text{g}/\text{L}$)	Crianças (N=9)	44, 86 $\pm$ 10,40	42,54 (28,23 – 63,02)
	Adolescentes (N=19)	43,60 $\pm$ 12,77	47,10 (15,91 – 58,69)
	Adultas (N=7)	38,59 $\pm$ 14,42	36,31 (19,31 – 61,93)

Valor de referência: 53–109 $\mu\text{g}/\text{L}$ (ALEGRIA *et al.*, 1996).

Na **Figura 22** estão apresentadas o percentual de distribuição das pacientes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento, segundo valores, 53,0–109 $\mu\text{g}/\text{L}$, propostos por Alegria (1996).

Figura 22. Percentual da distribuição da concentração de selênio no plasma das pacientes com síndrome de Turner, segundo a fase de desenvolvimento.

5.2.3.5 Análise de selênio no eritrócito

A média encontrada da concentração de selênio no eritrócito das participantes avaliadas nesse estudo foi de 56,92, 59,04 e 52,19 µg/L para crianças, adolescentes e adultas, respectivamente, conforme mostra a **Tabela 11**.

Tabela 11. Concentração de selênio no eritrócito das participantes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento.

Parâmetros	Fase de desenvolvimento	Media ± DP	Mediana (Mínimo – Máximo)
Selênio eritrocitário (µg/L)	Crianças (N=9)	56,92 ± 10,84	55,98 (38,93 – 72,12)
	Adolescentes (N=19)	59,04 ± 12,05	58,42 (36,20 – 78,45)
	Adultas (N=7)	52,19 ± 17,61	48,71 (26,09 – 76,45)

Valor de referência: 60–120 µg/L (ORTUÑO *et al.*, 1997).

Na **Figura 23** está apresentada a distribuição percentual da concentração de selênio no eritrócito das participantes com síndrome de Turner avaliadas nesse estudo.

Figura 23. Percentual de distribuição da concentração de selênio no eritrócito das participantes com síndrome de Turner, segundo a fase de desenvolvimento.

5.2.3.6 Análise de selênio na urina

A concentração de selênio na urina de 24h das pacientes com síndrome de Turner está disposta na **Tabela 12** e mostra o valor da média encontrada para tal análise nas diferentes fases de desenvolvimento.

Tabela 12. Concentração de selênio na urina das participantes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento.

Parâmetros	Fase de desenvolvimento	Media $\pm$ DP	Mediana (Mínimo – Máximo)
Selênio Urinário (µg/mL)	Crianças ^(N=9)	0,0069 $\pm$ 0,0036	0,0078 (0,0021–0,0118)
	Adolescentes ^(N=19)	0,0064 $\pm$ 0,0033	0,0057 (0,0013–0,0148)
	Adultas ^(N=6)	0,0061 $\pm$ 0,0028	0,0051 (0,0028–0,0096)

Valor de referência: 0,026 $\pm$ 0,012 µg/mL com intervalo de 0,014–0,038 µg/mL (YANG *et al.*, 1983).

A distribuição percentual da excreção urinária de selênio pelas participantes com síndrome de Turner, de acordo com o intervalo do ponto de corte estabelecido (0,014–0,038 µg/mL) encontra-se apresentada na **Figura 24**.

Figura 24. Percentual de distribuição da concentração de excreção urinária de selênio das participantes com síndrome de Turner, segundo a fase de desenvolvimento.

5.2.3.7 Análise de selênio nas unhas

Para compor o estado nutricional relativo ao selênio foi analisada a concentração de selênio nas unhas das pacientes com síndrome de Turner. Os resultados encontrados para este parâmetro estão dispostos na **Tabela 13**.

Tabela 13. Concentração de selênio nas unhas das participantes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento.

Parâmetros	Fase de desenvolvimento	Media $\pm$ DP	Mediana (Mínimo – Máximo)
Selênio nas unhas ($\mu\text{g/g}$)	Crianças ($N=9$)	$0,38 \pm 0,14$	0,36 (0,27 – 0,60)
	Adolescentes ($N=16$)	$0,36 \pm 0,18$	0,31 (0,17 – 0,85)
	Adultas ($N=3$)	$0,51 \pm 0,50$	0,28 (0,17 – 1,08)

Valor de referência: 0,70–1,19 $\mu\text{g/g}$ (BASKET, 1995).

A distribuição percentual da concentração de selênio nas unhas das participantes com síndrome de Turner encontra-se apresentada na **Figura 25**.

Figura 25. Percentual de distribuição da concentração de selênio nas unhas das participantes com síndrome de Turner, segundo a fase de desenvolvimento.

5.2.3.8 Determinação da atividade da glutathiona peroxidase no eritrócito

A determinação da glutathiona peroxidase no eritrócito das pacientes avaliadas nesse estudo encontra-se na **Tabela 14**.

Tabela 14. Atividade da glutathiona peroxidase (GPx) no eritrócito das participantes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento.

Parâmetros	Fase de desenvolvimento	Media $\pm$ DP	Mediana (Mínimo – Máximo)
GPx (U/g Hb)	Crianças ^(N=9)	38,07 $\pm$ 5,46	36,29 (30,61–47,73)
	Adolescentes ^(N=19)	41,44 $\pm$ 14,88	40,50 (22,76–73,98)
	Adultas ^(N=7)	34,04 $\pm$ 9,04	38,00 (14,80–39,21)
GPx (U/L)	Crianças ^(N=9)	12.370,16 $\pm$ 2.756,64	11.270,90 (8.696,10–16.916,60)
	Adolescentes ^(N=16)	11.695,14 $\pm$ 3.283,41	11.627,60 (6.851,10–22.275,30)
	Adultas ^(N=7)	9.711,14 $\pm$ 2.511,12	10.434,50 (4.915,90–12.619,80)

Valor de referência da Randox®, Ransel: 27,5–73,6 U/g Hb; 4,17 –10.881 U/L.

Na figura abaixo está apresentada a distribuição percentual da concentração da atividade da glutathiona peroxidase das pacientes avaliadas.

Figura 26. Distribuição percentual da atividade da glutathiona peroxidase no eritrócito das pacientes com síndrome de Turner nas diferentes fases de desenvolvimento.

Na **Figura 27**, encontram-se a correlação linear de Pearson entre as variáveis da atividade da GPx e a concentração de selênio no eritrócito das participantes desse estudo.

Figura 27. Correlação entre a concentração do selênio no eritrócito e a atividade da glutathiona peroxidase no eritrócito das pacientes com síndrome de Turner nas diferentes fases de desenvolvimento (Correlação linear de Pearson).

6.0 DISCUSSÃO

6.1 Caracterização das participantes da pesquisa

As participantes deste estudo eram residentes do estado de São Paulo. As crianças e parte das adolescentes faziam uso de GH diariamente. Já as demais adolescentes e as adultas utilizavam estrógeno exógeno para manter os níveis circulantes e a ação desse hormônio.

A doença associada mais prevalente no grupo estudado foi o hipotireoidismo, seguido de dislipidemias, hipertensão arterial, diabetes mellitus, e resistência à insulina.

As intercorrências clínicas decorrentes da síndrome de Turner que podem estar relacionadas com aspectos ligados a micronutrientes precisam ser melhor exploradas nessa população.

6.2 Avaliação da composição corporal

A síndrome de Turner é caracterizada fenotipicamente pela presença de baixa estatura, sendo este o principal sinal clínico nessa doença. Contudo, os estudos que avaliam as proporções corporais nesta síndrome são escassos, uma vez que se preocupam somente com a altura final dessas pacientes (ROCHICCIOLI *et al.*, 1994; PAGE, 1993; NAERAA E NIELSEN, 1990).

O índice de massa corpórea é descrito por vários autores como um indicador útil e de fácil aplicação no monitoramento do estado nutricional (OMS, 1995; NOBMANN, 2005). Porém, alguns fatores são limitantes quando aplicados em crianças e adolescentes, uma vez que ocorre uma ampla variabilidade individual no processo de maturação sexual, e consequentemente, nas transformações corporais características do período da adolescência. Sendo assim, este índice precisa ser avaliado utilizando-se curvas de referências que levam em consideração a idade e o sexo (KUCZMARSKI *et al.*, 2002).

Nesse contexto, utilizamos os valores de percentil ajustado para a idade a fim de classificar as pacientes adolescentes quanto ao IMC. Pelos resultados obtidos, observamos que grande parte das pacientes estava com sobrepeso e até mesmo obesidade, principalmente o grupo de pacientes adultas, o que já era esperado para estes indivíduos, considerando a baixa estatura e a ingestão energética observada. Deve ser enfatizado que o IMC não é um bom parâmetro para avaliar a composição

corporal nestas pacientes, em virtude da baixa estatura. Isso pode ocasionar uma superestimação de peso corporal.

Nos estudos de ZUMOFF *et al.* (1990) e GALLAGHER *et al.* (1996) foi verificada uma correlação positiva significativa entre o IMC e % gordura do corpo, sendo o mesmo também observado em nosso estudo.

Outro parâmetro utilizado para verificar o acúmulo de gordura corporal é a medida da circunferência da cintura. Este parâmetro avalia a gordura abdominal, sendo um importante indicador para complicações metabólicas, uma vez que tem sido relacionada com a síndrome metabólica, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares em adultos e com o aumento do risco cardiovascular e metabólico em crianças e adolescentes.

No estudo de GIULIANO e MELO (2004) foram avaliados alguns indicadores de adiposidade para o diagnóstico de sobrepeso e obesidade em crianças de 6 a 10 anos de idade, e a circunferência da cintura foi um desses indicadores. Verificou-se uma média de $56,3 \pm 4,0$ cm no perímetro da cintura em meninas eutróficas. Em nosso estudo, o resultado deste indicador de gordura visceral das crianças com síndrome de Turner foi semelhante ao da pesquisa descrita acima.

A avaliação da circunferência da cintura do grupo de adolescentes deste estudo mostrou uma média ($71,1 \pm 6,9$ cm) superior ao encontrado em adolescentes saudáveis e eutróficos ($66,9 \pm 5,2$ cm) (CARNEIRO e KUSHNIR, 2000). Esses resultados juntamente com os valores de gordura no corpo são importantes na avaliação da composição corporal das portadoras da síndrome de Turner, uma vez que esta população apresenta uma maior prevalência no desenvolvimento da resistência à insulina, e a gordura abdominal está intimamente relacionada com essa situação.

Em relação ao grupo de pacientes adultas avaliadas, a média da circunferência da cintura foi de $81,4 \pm 6,1$ cm, estando esse valor acima do ponto de corte para mulheres (< 80 cm) estabelecido pela OMS (1997). O risco de complicações metabólicas associado ao aumento do perímetro da cintura está evidenciado por esses resultados.

6.3 Avaliação do consumo alimentar

Apesar das explicações e orientações orais e escritas quanto à forma correta de anotar os alimentos consumidos nos três dias de avaliação, em alguns registros

alimentares observou-se uma superestimativa do consumo de alimentos, principalmente nos registros das crianças avaliadas.

Ao analisar os registros alimentares das participantes do estudo, verificou-se um elevado consumo energético quando comparado com a necessidade energética estimada (EER). O percentual de adequação do valor energético total mostrou que 58,1% das participantes estavam consumindo além da necessidade energética estimada. Esses dados corroboram o elevado percentual de sobrepeso encontrado nestas pacientes com síndrome de Turner.

A média da contribuição energética dos carboidratos nas dietas consumidas pelas participantes do estudo encontrava-se dentro faixa (45 a 65%) recomendada pelo IOM (2000).

Com relação ao consumo médio de proteínas, a contribuição energética desse nutriente nos três grupos estudados foi de 12,8% nas crianças, 16,5% nas adolescentes e 16,0% nas adultas. Esses valores encontram-se adequados, conforme o IOM (2000), que pode ser de 10 a 35% do valor energético total.

Os resultados encontrados em relação ao percentual de contribuição de ingestão de lipídios nessa população demonstraram que o consumo médio desse nutriente se encontra entre os limites adequados de ingestão (20 a 35% do valor energético total).

O consumo inadequado de zinco através da dieta é um dos fatores que predispõe à deficiência desse mineral. Por isso, a estimativa das quantidades de zinco ingerido, através de pesquisas quantitativas do consumo desse elemento na dieta, é útil para avaliar o seu risco de deficiência em populações saudáveis e em grupos de riscos. A deficiência de zinco é considerada com um risco elevado, além de ser um problema de saúde pública, quando a prevalência de consumo inadequado for maior que 25% para um determinado grupo de indivíduos (FOOD AND NUTRITION BULLETIN, 2007).

Estudos em países latino-americanos e nos EUA mostraram que a média da ingestão diária de zinco varia entre 50% e 80% da recomendação, independentemente da idade, gênero e raça (SALGUEIRO *et al.*, 2000).

Em nosso estudo foi verificado que 35,7% das participantes estavam com ingestão de zinco abaixo dos valores recomendados segundo a EAR, de acordo com o sexo e a faixa etária, ou seja, não estavam de acordo com a recomendação (Figura 14).

Deve-se levar em consideração, ainda, que muitas interações podem ocorrer simultaneamente, as quais são dependentes do conteúdo de zinco na dieta, da sua interação com outros componentes ingeridos e do estado nutricional do indivíduo. Por outro lado, o organismo através de mecanismos homeostáticos consegue compensar a inadequação da ingestão de zinco quando estas são temporárias. Esse mecanismo ocorre por meio da redução de perdas endógenas fecais, urinárias e tegumentares, e com isto, mantêm constante o conteúdo de zinco corpóreo (KING, 1999; PRASAD, 2003).

A concentração de selênio nos alimentos, como já abordado na revisão da literatura, é dependente do conteúdo desse mineral no solo. Os dados da concentração de selênio nos alimentos utilizados neste trabalho são provenientes da tabela de USDA (United States Department of Agriculture) que é de origem Americana. Os alimentos produzidos no solo daquela região contêm concentrações de selênio relativamente mais altas do que os alimentos produzidos em outros países. Dessa forma, são necessários mais dados da concentração de selênio dos alimentos produzidos em solos brasileiros para uma avaliação mais próxima do consumo desse mineral pela nossa população. Como a determinação bioquímica de selênio tem demonstrado a presença de deficiência relacionada a esse mineral em muitos grupos da população brasileira, embora o consumo alimentar de selênio tenha se apresentado adequado ou superior aos valores de recomendação, podemos deduzir que os mesmos não refletem a ingestão real de selênio, devido às limitações explicadas acima.

Considerando a recomendação de ingestão de referência para esse mineral e a faixa etária, pôde-se observar que praticamente todas as participantes deste estudo se encontravam acima dos valores da necessidade média estimada. Ao analisar isoladamente os alimentos das dietas não foi observada a presença do consumo de alimentos considerados ricos em selênio.

Esses resultados são bastante relevantes quando se correlaciona a ingestão com os parâmetros bioquímicos, como pudemos verificar nesta pesquisa

Não existem trabalhos sobre a ingestão de selênio em portadoras da síndrome da Turner, entretanto, a ingestão estará sempre relacionada com o consumo alimentar de cada região.

6.4 Avaliação de zinco no plasma, eritrócitos e urina

O zinco é um elemento-traço que desperta grande interesse para estudos de crescimento, desenvolvimento e manutenção da saúde, uma vez que esse mineral está intimamente ligado ao metabolismo ósseo agindo positivamente no crescimento e desenvolvimento.

O estado nutricional relativo ao zinco deve ser avaliado utilizando a combinação de vários índices, tendo em vista a falta de um método sensível, prático e específico para a sua determinação (GIBSON, 1990).

A determinação da concentração de zinco no plasma é considerada um dos índices mais utilizados na avaliação do estado nutricional de populações (GIBSON, 1990), ainda que seja pouco sensível e específico, visto que o *pool* desse mineral é bem regulado, favorecendo a manutenção da homeostase no organismo (HAMBIDGE, 2003).

Nesse estudo, observou-se que 22,2% das crianças, 68,4% das adolescentes e 14,3% das adultas avaliadas estavam com concentrações de zinco no plasma abaixo do ponto de corte (75-110 µg/dL), conforme demonstrado na figura 15 (GUTHRIE e PICCIANO, 1994).

Ao relacionar a ingestão alimentar de zinco com os parâmetros bioquímicos relativos a esse mineral, pudemos observar que um elevado percentual das pacientes avaliadas apresentavam-se deficientes quanto à concentração desse mineral no plasma, sendo esse parâmetro utilizado para avaliar o consumo de zinco em curto prazo, pois este mineral possui um elevado *turnover* neste compartimento (GIBSON, 1990; SANDSTROM, 1997).

MICHELAZZO (2007) avaliou as concentrações de zinco no plasma de crianças e adolescentes de escolas públicas e privadas do estado de São Paulo, verificando que 12% se encontravam abaixo do ponto de corte estabelecido (75–110 µg/dL), estando deficientes em zinco quando considerado esse parâmetro.

Deve ser enfatizado que apenas 0,1% do conteúdo corpóreo de zinco encontra-se no plasma, tendo uma dinâmica rápida e estando sob controle homeostático (OMS, 1998). Fatores como estresse, infecção, catabolismo, hormônios e alimentação estão envolvidos nas oscilações plasmáticas de zinco (GIBSON, 1990).

Conforme já explicitado anteriormente, praticamente não existem dados na literatura sobre a concentração de zinco corpóreo na síndrome de Turner. Ainda que

os resultados médios encontrados estejam de acordo com a referência, verifica-se que uma parcela significativa deste grupo encontra-se com valores baixos, indicando uma deficiência.

Na análise estatística de uma via – ANOVA, com pós-teste de Turkey's, foi observado que houve uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre as fases, sendo que as adolescentes apresentaram maior déficit em relação ao parâmetro de zinco no plasma, podendo indicar uma maior sensibilidade a esta deficiência. Além disso, nessa etapa de desenvolvimento ocorrem mudanças relacionadas ao amadurecimento sexual, aumentando a demanda de nutrientes. Nesse sentido, é de grande importância desenvolver estudos complementares com estas pacientes nesta fase de vida.

Alguns estudos mostram que existe uma correlação entre o IMC e a concentração de zinco no plasma, principalmente em estudos realizados com obesos. No estudo de MARTINO *et al.* (1993) foi avaliada a concentração de zinco no soro de 40 pacientes obesos antes e após uma dieta hipocalórica (737 kcal/dia) durante 60 dias. Estes autores verificaram que a concentração de zinco no soro desses pacientes era significativamente mais baixa antes da referida dieta, e que os valores foram normalizados em todos os pacientes após a mesma, concluindo que o zinco poderia estar aumentado no tecido adiposo e, durante uma dieta hipocalórica, a mobilização deste tecido liberaria este mineral, resultando em aumento secundário no soro. Por outro lado, MARREIRO (2002) avaliou a relação entre o zinco plasmático e o IMC de crianças e adolescentes obesos, mas não observou correlação significativa entre estas variáveis.

O nosso resultado de correlação entre o IMC e a concentração plasmática de zinco mostrou uma correlação inversa de aproximadamente 53%, não sendo esse valor estatisticamente significativo quando adotado um $p < 0,05$ (Figura 17).

Ao contrário do zinco no plasma, a concentração desse mineral no eritrócito serve para avaliar o estado nutricional num período mais longo, visto que estas células possuem uma meia vida de 120 dias, não refletindo as mudanças recentes de ingestão desse mineral (GIBSON, 1990). Além disso, neste compartimento o zinco não é depletado rapidamente (HAMBIDGE, 2003).

A avaliação da concentração de zinco nos eritrócitos das pacientes com síndrome de Turner revelou uma diferença estatística significativa ($p < 0,05$) entre os grupos de crianças e adultas (Figura 19).

Considerando os valores de normalidade para concentração de zinco no eritrócito (40-44 $\mu\text{gZn/gHb}$) segundo GIBSON (1990), observou-se que 66,7% das crianças e 57,9% das adolescentes avaliadas apresentavam concentrações inferiores aos valores de referência. Ao analisar a concentração encontrada para esse parâmetro nas pacientes adultas com síndrome de Turner, 42,9% encontrava-se com valores superiores à faixa de normalidade. Um aspecto importante a ser discutido, diz respeito à incorporação do zinco na protoporfirina no processo de eritropoiese, formando a zinco protoporfirina ao invés da hemoglobina, durante a deficiência de ferro (BALDUS *et. al.*, 1996). Uma possível explicação para a concentração aumentada desse elemento nos eritrócitos das pacientes adultas com síndrome de Turner seria a presença desse complexo zinco protoporfirina indicando uma deficiência de ferro, e consequentemente uma diminuição da hemoglobina circulante.

Em um estudo realizado com crianças e adolescentes brasileiras saudáveis foi determinada a concentração de zinco no eritrócito e observou-se que 81% das meninas avaliadas estavam deficientes, segundo esse parâmetro (MICHELAZZO, 2007). Portanto, nossos resultados corroboram com os mesmos obtidos no estudo citado, independente de ser uma população acometida por uma síndrome, a qual apresenta um risco de alterações metabólicas e hormonais.

No mesmo trabalho descrito acima (MICHELAZZO, 2007) foi avaliada a excreção urinária de zinco em crianças e adolescentes e a média encontrada foi de $285,2 \pm 152,6 \mu\text{gZn/24h}$, estando estes indivíduos abaixo do ponto de corte (300-600 $\mu\text{gZn/24h}$). Os nossos resultados também mostram uma média de excreção urinária de zinco para crianças e adultas abaixo dos valores de normalidade. Quanto ao grupo das adolescentes foi verificada uma excreção urinária de zinco dentro da faixa de referência, porém com valores próximos ao limite inferior desse intervalo. Ao realizar a distribuição percentual das pacientes quanto à excreção de zinco pela urina, observou-se que 55,6% das crianças, 57,9% das adolescentes e 66,7% das adultas avaliadas, estavam com excreção urinária abaixo dos valores de referência proposto por GIBSON (1990). Esses resultados nos levam a concluir que as participantes desse estudo, estavam eliminando menos zinco através da urina na tentativa de manter a homeostase desse mineral no plasma.

A redução de zinco urinário ocorre rapidamente após o início de uma baixa ingestão de zinco, essa situação se manifesta antes de qualquer mudança na

concentração plasmática ou na fração absorvida de zinco, tendendo a se manter constante diante de uma ampla variação na ingestão (JOHNSON *et al.*, 1993). Os nossos dados de excreção urinária relativa a esse mineral, mais uma vez corroboram para uma ingestão deficiente de zinco.

Já existem na literatura descrições sobre a relação do estado nutricional de zinco com algumas doenças metabólicas, como obesidade, diabetes mellitus, resistência à insulina, doença renal, entre outras. Assim, o conhecimento das concentrações de zinco nos compartimentos corpóreos dessa população é de suma importância para uma intervenção clínica que melhore o quadro metabólico desse grupo.

Pelos resultados obtidos, pudemos verificar que cerca de 50% da população em todas as fases de vida apresentaram algum déficit de zinco e o grupo de adolescentes foi o mais comprometido em relação a este mineral, sendo que as concentrações plasmáticas foram mais representativas neste caso de deficiência. Portanto, uma intervenção nutricional no âmbito de uma orientação alimentar ou mesmo de uma suplementação de zinco, é necessária.

6.5 Avaliação do selênio no plasma, eritrócitos, urina e unhas

O estado nutricional relativo ao selênio pode ser avaliado em vários tecidos humanos, dentre eles: o plasma e eritrócito sanguíneo, urina, cabelos e unhas. A determinação da concentração de selênio no plasma é considerada um parâmetro de avaliação do estado nutricional desse mineral em curto prazo, uma vez que o conteúdo de selênio presente nesse compartimento corpóreo responde rapidamente a qualquer variação de ingestão diária do nutriente, estado fisiológico e/ou na presença de doenças. Essa sensibilidade de variação do nutriente relacionada à ingestão é devido à meia vida da selenoproteína P, que é de 4 horas (REILLY, 1996; HAMBIDGE, 2003; GONZAGA *et al.*, 2007).

Pesquisas relacionadas à ingestão de nutrientes, bem como a sua distribuição no plasma, eritrócito, urina e unhas em pacientes com síndrome de Turner não são relatados na literatura. A ingestão de selênio é bastante variável, conforme a região de onde os alimentos são produzidos. De maneira geral, a ingestão de selênio por alguns grupos da população brasileira e o reflexo dessa ingestão nas concentrações plasmáticas e eritrocitárias têm demonstrado valores próximos aos limites marginais descritos na literatura para essas variáveis.

A distribuição percentual das portadoras da síndrome de Turner em relação a concentração plasmática de selênio, demonstrou que aproximadamente 80% das participantes desse estudo se encontravam abaixo do valor mínimo (53 µg/L) proposto por ALEGRIA (1996) para população saudável. Sendo que a média da concentração de selênio encontrada no plasma das crianças, adolescentes e adultas avaliadas nessa pesquisa foi de $44,86 \pm 10,40$, $43,60 \pm 12,77$ e $38,59 \pm 14,42$ µg/L, respectivamente. Quando a média da concentração plasmática de selênio foi comparada ao valor de referência proposto na literatura, não encontrou-se diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Os resultados de alguns trabalhos realizados no Brasil com o objetivo de avaliar o estado nutricional relativo ao selênio em diversos grupos da população estão apresentados no quadro abaixo:

Quadro 04. Concentração de selênio no plasma em alguns grupos da população brasileira.

Autores	Concentração de selênio no plasma (µg/L)
BOAVENTURA (1994) ¹	49,9
MEDEIROS (1997) ²	75,0
COUTINHO (1999) ³	76,2
SILVA (2002) ⁴	78,5
GONZAGA (2002) ^{5a}	107,3
GONZAGA (2002) ^{5b}	83,6
BEHR (2004) ⁶	73,0
BORTOLI (2005) ⁷	75,4

¹. Média da concentração de selênio no plasma de estudantes residentes na cidade de São Paulo.

². Mediana da concentração de selênio no plasma de adultos saudáveis.

³. Mediana da concentração de selênio no plasma de um grupo controle, antes da prática de capoeira.

⁴. Mediana da concentração de selênio no plasma de mulheres idosas residentes na cidade de São Paulo.

^{5a}. Média da concentração de selênio no plasma de crianças saudáveis residentes na cidade de Macapá – AP, submetidas a um programa de merenda escolar enriquecida com castanha-do-Brasil.

^{5b}. Média da concentração de selênio no plasma de crianças saudáveis residentes na cidade de Belém – PA.

⁶. Média da concentração de selênio no plasma de idosos não institucionalizados.

⁷. Média da concentração de selênio no plasma de adultos ovolactovegetarianos residentes na cidade de São Paulo – SP.

A avaliação da concentração de selênio no eritrócito das participantes com síndrome de Turner mostrou que 55,6% das crianças, 52,6% das adolescentes e

57,1% das adultas avaliadas encontram-se deficientes em selênio quando comparadas com os valores de selênio no eritrócito (60–120 µg/L) relatados pelo estudo de ORTUÑO (1997).

Resultados de avaliação da concentração de selênio no eritrócito em alguns grupos populacionais brasileiros com diferentes faixas etárias, realizadas pelo mesmo grupo de pesquisa desse estudo, encontram-se no quadro abaixo:

Quadro 05. Concentração de selênio no eritrócito em alguns grupos da população brasileira.

Autores	Concentração de selênio no eritrócito (µg/L)
BOAVENTURA (1994) ¹	74,8
MEDEIROS (1997) ²	97,0
COUTINHO (1999) ³	111,9
SILVA (2002) ⁴	85,5
GONZAGA (2002) ^{5a}	133,2
GONZAGA (2002) ^{5b}	94,7
BEHR (2004) ⁶	45,0
BORTOLI (2005) ⁷	60,0

¹. Média da concentração de selênio no eritrócito de estudantes residentes na cidade de São Paulo.

². Mediana da concentração de selênio no eritrócito de adultos saudáveis.

³. Mediana da concentração de selênio no eritrócito de um grupo controle, antes da prática de capoeira.

⁴. Mediana da concentração de selênio no eritrócito de mulheres idosas residentes na cidade de São Paulo.

^{5a}. Média da concentração de selênio no eritrócito de crianças saudáveis residentes na cidade de Macapá – AP, submetidas a um programa de merenda escolar enriquecida com castanha-do-Brasil.

^{5b}. Média da concentração de selênio no eritrócito de crianças saudáveis residentes na cidade de Belém – PA.

⁶. Média da concentração de selênio no eritrócito de idosos não institucionalizados.

⁷. Média da concentração de selênio no eritrócito de adultos ovolactovegetarianos residentes na cidade de São Paulo – SP.

Conforme os resultados apresentados neste estudo, foi observado que apesar dos testes estatísticos não apresentarem diferenças significativas entre as médias das concentrações sanguíneas obtidas e dos valores de referência, existe risco de deficiência em relação ao estado nutricional de selênio.

Para compor a avaliação do estado nutricional relativo ao selênio das pacientes com síndrome de Turner foi determinada a concentração urinária deste elemento. A determinação de selênio na urina é um parâmetro usado desde 1930

que reflete o estado atual de ingestão diária de selênio (ESTADOS UNIDOS – NRC, 2001).

Os resultados do nosso estudo mostraram que a concentração de selênio encontrada na urina das crianças, adolescentes e adultas com síndrome de Turner foi de $0,007 \pm 0,004$, $0,006 \pm 0,003$ e $0,006 \pm 0,003$ $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Esses níveis de concentração quando distribuídos em percentual, segundo os valores de referência da literatura, mostraram que 94,7% das participantes estavam eliminando concentrações reduzidas de selênio.

Ao verificar que as concentrações de selênio no plasma e eritrócito estavam depletadas na população estudada, sugere-se que a diminuída excreção urinária observada no estudo seja explicada pela tentativa do organismo em poupar a eliminação deste elemento, a fim de não reduzir as suas concentrações plasmáticas. Esse fato corrobora a idéia de uma ingestão deficiente em selênio, conforme discutido anteriormente.

Um estudo realizado por GONZAGA (2002) em crianças da região norte do Brasil (Macapá – AP) que consumiam merenda escolar enriquecida com castanha-do-Brasil, comparadas com crianças de Belém – PA que não recebiam suplementação, observou que esta intervenção levou ao aumento da excreção além dos níveis normais, podendo colocar essas crianças em risco de excesso.

Outro parâmetro utilizado para avaliar o estado nutricional pregresso de uma população em relação à ingestão alimentar de selênio é a determinação desse elemento nas unhas. Uma vez que a matriz que constitui as unhas é composta por tecidos queratinizados que acumulam selênio e o seu crescimento ocorre lentamente, e este se torna um bom biomarcador do estado nutricional em longo prazo (FOX e FAIRWEATHER-TAIT, 1999; GIBSON, 1990).

A média da concentração de selênio encontrada no presente estudo foi de $0,39 \pm 0,14$ $\mu\text{g/g}$ nas crianças, $0,36 \pm 0,18$ $\mu\text{g/g}$ nas adolescentes e $0,50 \pm 0,51$ $\mu\text{g/g}$ nas adultas, não apresentando diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados. Quando esses resultados foram distribuídos segundo o ponto de corte utilizado para esse parâmetro ($0,7-1,19$ $\mu\text{g/g}$), foi observado que todas as crianças com síndrome de Turner avaliadas apresentavam-se abaixo do limite inferior de referência. Grande percentual de adolescentes e adultas também se encontravam abaixo do valor inferior de referência, 93,8% e 66,7%, respectivamente.

Alguns estudos realizados com a população do estado de São Paulo demonstraram concentrações reduzidas de selênio nas unhas. BOAVENTURA (1994) avaliou a concentração desse mineral nas unhas de estudantes residentes na cidade de São Paulo e verificou uma média de 0,32 µg/g. Outro estudo com o mesmo enfoque foi o de MEDEIROS (1997), que avaliou em adultos saudáveis a concentração de selênio nas unhas e os resultados demonstraram valores médios de 0,52 µg/g, inferiores ao citado pela literatura. Dessa forma, os nossos resultados foram condizentes com a média encontrada para esse parâmetro na população do estado de São Paulo.

A avaliação bioquímica do selênio na população estudada mostrou claramente que há uma alteração da concentração desse mineral nos compartimentos corpóreos avaliados. Em contrapartida, a avaliação do consumo alimentar de selênio nestas pacientes se mostrou acima da recomendação para esse nutriente. O que nos leva, mais uma vez, a discutir sobre os dados da concentração de selênio nos alimentos de tabelas internacionais, visto que a avaliação da concentração desse mineral em dietas da nossa população é dependente de dados de alimentos produzidos em solos brasileiros e estudos com essas informações ainda são raros.

O conhecimento do estado nutricional relativo ao selênio é de grande importância nas pacientes com síndrome de Turner, uma vez que a produção de radicais livres está aumentada e o mineral selênio tem função antioxidante, reduzindo esse processo. Os resultados mostraram que as pacientes avaliadas encontravam-se deficientes em todos os parâmetros utilizados para determinar o estado nutricional de selênio. Podemos sugerir, neste caso, a suplementação com uma castanha-do-Brasil para essa população e monitorar as alterações metabólicas presentes.

6.6 Avaliação da atividade da glutathiona peroxidase

O selênio faz parte da glutathiona peroxidase (GPx) e de outras selenoenzimas ou selenoproteínas, que estão envolvidas na remoção do peróxido de hidrogênio e peróxidos lipídicos produzidos durante o estresse oxidativo (ERDEN-INAL *et al.*, 2002). A relação da atividade da GPx com as concentrações de selênio no eritrócito vem sendo utilizada como um biomarcador de estado nutricional relativo ao selênio (BROWN e ARTHUR, 2001).

A determinação da atividade da GPx nas participantes deste estudo foi comparada com o intervalo de normalidade proposto pelo kit comercialmente utilizado em nossas análises (Ransel, Randox Laboratórios, UK). Também, comparamos os resultados encontrados na população de crianças e adolescentes com síndrome de Turner com o estudo de GAETA e colaboradores (2002), onde foi avaliada a atividade da GPx no eritrócito de crianças e adolescentes saudáveis. A média encontrada nessa população foi de $10.510,8 \pm 2.166,3$ U/L e os resultados do presente estudo para essa determinação foi em média de $12.370,16 \pm 2.756,64$ U/L nas crianças, $11.695,14 \pm 3.283,41$ U/L nas adolescentes e $9.711,14 \pm 2.511,12$ U/L nas adultas. Ao realizar a análise estatística pelo test t de Student ($p < 0,05$) não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as médias encontradas no nosso estudo comparadas com estudo de GAETA (2002).

A atividade da glutathione peroxidase também foi expressa em U/g Hb. Os valores médios encontrados da atividade da GPx no eritrócito de crianças e adolescentes com síndrome de Turner foi de $38,07 \pm 5,46$ e $41,44 \pm 14,88$ U/gHb, respectivamente. KOZER e colaboradores (2003) também avaliaram a atividade desta enzima em crianças saudáveis e encontraram um valor de mediana de 44,98 U/gHb.

A partir dos nossos resultados, observou-se que as crianças, adolescentes e adultas do presente estudo encontravam-se dentro do intervalo de referência proposto pelo kit comercialmente utilizado (27,5–73,6 U/g Hb), além de não diferirem dos dados encontrados na literatura para crianças e adolescentes saudáveis.

A correlação linear de Pearson entre a concentração de selênio no eritrócito e a atividade da GPx, foi diretamente proporcional nas crianças e adultas com síndrome de Turner, enquanto que nas adolescentes essa correlação foi inversamente proporcional, conforme demonstrado na figura 27.

7.0 CONCLUSÕES

A avaliação do estado nutricional relativo ao zinco e ao selênio nas portadoras da síndrome de Turner, em diferentes fases de desenvolvimento, mostrou que a maioria das pacientes estavam deficientes nestes nutrientes.

A avaliação antropométrica identificou um elevado percentual de sobrepeso nas participantes avaliadas, corroborado pela avaliação de gordura corporal.

O consumo alimentar das participantes apresentou-se dentro do percentual recomendado para macronutrientes, e aumentado em relação à adequação da ingestão de energia diária.

O consumo de zinco foi inferior ao recomendado em cerca de 35% das pacientes avaliadas. Em relação ao consumo de selênio, todas consumiram esse mineral acima da recomendação de EAR.

O estado nutricional relativo ao zinco apresentou-se deficiente em aproximadamente metade da população deste estudo quando avaliada pelos parâmetros de zinco plasmático, eritrocitário e urinário. Os grupos de crianças e de adolescentes com síndrome de Turner foram os que apresentaram maior percentual de deficiência.

A avaliação do estado nutricional relativo ao selênio, mostrou que as pacientes com síndrome de Turner, dos três grupos estudados, encontravam-se deficientes em todos os parâmetros utilizados.

Na determinação da atividade da glutathiona peroxidase, verificou-se que 15,8% e 14,3% das adolescentes e adultas, respectivamente, apresentaram atividade reduzida dessa enzima, e todas as crianças encontraram-se dentro dos valores de referência.

8.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALARCON-NAVARRO, M. e MARTINEZ, M. C. L. Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. **The Science of the Total Environment**, v. 249, p. 347-71, 2000.
- ALBAREDA, M.M.; GALLEGO, A.; ENRIQUEZ, J.; RODRIGUEZ, J.L.; WEBB, S.M. Biochemical liver abnormalities in Turner's syndrome. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 11, p. 1037-1039, 1999.
- ALEGRIA, A.; BARBERA, R.; CLEMENTE, G.; FARRE, R.; GARCIA, M. J.; LARGADA, M. J. Selenium and glutathione peroxidase reference values in whole blood and plasma of a reference population living in Valencia, Spain. **Journal Trace Element Medical Biologic**, v. 10, p.223-228, 1996.
- ALFTHAN, G.; XU, G. L.; TAN, W. H.; ARO, A.; WU, J.; YANG, Y. X.; LIANG, W. S.; XUE, W. L.; KONG, L. H. Selenium supplementation of children in a selenium-deficient area in China: blood selenium levels and glutathione peroxidase activities. **Biological Trace Element Research**, v. 73, n. 2, p. 13-25, 2000.
- AMOUREUX, D. A.; LISS, P. S. B.; TESSIER, E. A.; HAMREN-LARSSON, M. B.; BONARD, O. F. X. Role of oceans as biogenic sources of selenium. **Earth and Planetary Science letters**, v. 189, p. 277-83, 2001.
- ARGUILLA, E.T.; PACKER, S.; TARMA, W.; MIYOMOTO, J. The effects of zinc on insulin metabolism. **Endocrinology**, v. 103, p. 1440-9, 1978.
- ARI, M.; BAKALOV, V. K.; HILL, S.; BONDY, C. A. The Effects of GH treatment on Bone Mineral Density and Body Composition in Girls with Turner Syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, p.4302-4305, 2006.
- ARTHUR, J.R. The glutathione peroxidases. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 57, p. 1825 – 1835, 2000.
- BAKALOV, V.K. et. al. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 89, p. 3516-3520, 2004.

BALDUS, M.; SALOPEK, S.; MOLLER, M.; SCHLIESSER, J.; KLOOKER, P.; REDDING, J.; *et al.* Experience with zinc protoporphyrin as a marker of endogenous iron availability in chronic haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 11, p. 486 – 491, 1996.

BAOYAN, M. A.; ZHANG, X. Regional ecological risk assessment of selenium in Jilin province; China. **The Science of the Total Environment**, v. 262, p. 103-110, 2000.

BARRERA, B. P.; ALONSO, L. M. J.; BARRERA, B. A.; JUAN, C. J. A.; BERMUDEZ, F. J. M. Selenium determination in mother and child's hair by electrothermal atomic absorption spectrometry. **Forensic Science International**, v. 107, p. 149-56, 2000.

BASKETT, C.K.; SPATE, V.L.; MORRIS, J.S.; ANDERSON, H.D.; MASON, M.M.; REAMS, C.L.; CHENG, T.P.; ZINN, K.R.; HILL, G.R.; DOWDY, R.P. Investigation of the appearance of supplemental enriched Se-76 using the human nail as a dietary monitor. **Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, v. 195, p.97–108, 1995.

BASSETT, J.H.; HARVEY, C.B.; WILLIAMS, G.R. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 213, p. 1–11, 2003.

BATTELL, M. L.; DELGATTY H. L. M.; MCNEIL, J. H. Sodium selenate corrects glucose tolerance and heart function in STZ diabetic rats. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v.179, p.27-34, 1998.

BAYOUMY-EL, K. The preventive role of selenium on genetic damage and on cancer: review. **Mutation Research**, v. 475, p. 123-39, 2001.

BECHTOLD, S.; RAUCH, F.; NOELLE, V.; DONHAUSER, S.; NEU, C.M.; SCHOENAU, E.; SCHWARZ, H.P. Musculoskeletal analyses of the forearm in young women with Turner syndrome: a study using peripheral quantitative computed tomography. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.86, p. 5819-5823, 2001.

BECKETT, G. J.; ARTHUR, J.R. Selenium and endocrine systems. **Journal of Endocrinology**, v. 184, p.455-465, 2005.

BECKETT, P.R.; COPELAND, K.C.; FLANNERY, T.K.; SHERMAN, L.D.; ABRAMS, S.A. Combination growth hormone and estrogen increase bone mineralization in girls with Turner syndrome. **Pediatric Research**, v. 45, p. 709-713, 1999.

BEHR, C. S. Efeito de uma dieta enriquecida com castanha-do-Brasil (*Bertholletia excelsa*, L.) no estado nutricional relativo ao selênio de idosos não institucionalizados. São Paulo, 2004. 99 p. (Dissertação de mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo).

BETTGER, W.; O'DELL B. L. Physiological roles of zinc in the plasma membrane of mammalian cells. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v.4, p.194-207, 1993.

BOAVENTURA, G. T. Avaliação do estado nutricional relativo ao selênio de estudantes da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. São Paulo, 1994. 117p. (Dissertação de doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo).

BORTOLI, M. C. Avaliação do estado nutricional relativo ao zinco e ao selênio de ovolactovegetarianos, praticantes de yoga, na cidade de São Paulo. Paulo, 2005. 101 p. (Dissertação de mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo).

BRIGELIUS-FLOHE, R. Glutathione peroxidases and redox-regulated transcription factors. **Biological Chemistry**, v. 387, p. 1329–1335, 2006.

BROWN, K. M.; ARTHUR, J. R. Selenium, selenoproteins and human health: a review. **Public Health Nutrition**, v.4, p.593–599, 2001.

BROWNING, J. D.; MACDONALD, R. S.; THOMTON, W. H.; O'DELL, B. L. Reduced food intake in zinc deficient rats is normalized by megestrol acetate but not by insulin-like growth factor-I. **The Journal of Nutrition**, 128: 136-142, 1998.

BURK, R. F. Recent developments in trace elements metabolism and function: news roles of selenium in nutrition. **The Journal of Nutrition**, v. 119, p. 1051-54, 1998.

CARNEIRO, J.R.I.; KUSHNIR, M. C. Obesidade na Adolescência: Fator de Risco para Complicações Clínico-Metabólicas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 44, n. 5, p. 390-306, 2000.

CARRASCOSA, A. et. al. Spontaneous, but not induced, puberty permits adequate bone mass acquisition in adolescent Turner syndrome patients. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 15, p.2005-2010, 2000.

CLEMENT-JONES, M.; SCHILLER, S.; RAO, E.; BLASCHKE, R.J.; ZUNIGA, A.; ZELLER, R.; ROBSON, S.C.; BINDER, G.; GLASS, I.; STRACHAN, T.; LINDSAY, S.; RAPPOLD, D.G. The short stature homeobox geneSHOXis involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. **Human Molecular Genetics**, v.9, p.695–702, 2000.

COMBS JR, G. F.; GRAY, W. P. Chemopreventive agents: selenium. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 79, p. 179-192, 1998.

COUSINS, R. J. A role of zinc in the regulation of gene expression. **The Proceedings of the Nutrition Society**, v.57, p.307-311, 1998.

COUSINS, R. J. Zinc. In.: ZIEGLER, E. E.; FILER, L. J. eds. Present knowledge in nutrition. 7ª ed. Washington: International Life Sciences Institute Nutrition Foundation, 1996. cap. 29, p. 293-306.

COUSINS, R. J.; HEMPE, J. M. Zinc. In.: BROWN, M. L. ED. Present knowledge in nutrition. 6ª ed. Washington: International Life Sciences Institute Nutrition Foundation, 1990. p. 251-267.

COUTINHO, V. F. Caracterização do estado nutricional relativo ao selênio de praticantes de capoeira. São Paulo, 1999. 199 p. (Dissertação de mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo).

DAVENPORT, M. L.; PUNYASAVATSUT, N.; STEWART, P. W.; GUNTHER, D. F.; SÄVENDAHL, L.; SYBERT, V. P.. Growth failure in early life: an important manifestation of turner syndrome. **Hormone Research**, v. 57, p. 157–164, 2002.

DAVIES, M.C.; GULEKLI, B.; JACOBS, H.S. Osteoporosis in Turner's syndrome and other forms of primary amenorrhoea. **Clinical Endocrinology**, v. 43, p. 741-746, 1995.

DAVIS, C. D.; UTHUS, E. O. Dietary selenite and azadeoxy - cytidine treatments affect dimethylhydrazine-induced aberrant crypt formation in rat colon and DNA methylation in HT-29 cells. **The Journal of Nutrition**, v. 132, p. 292-7, 2002.

DUFFIELD, A. J.; THOMSON, C. D.; HILL, K. E.; WILLIAMS, S. Estimation of selenium requirements for new zealanders. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 70, p. 896-903, 1999.

ELSHEIKH, M. et. al. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. **Clinical Endocrinology**, v. 55, p. 227-231, 2001.

ELSHEIKH, M.; DUNGER, D.B.; CONWAY, G.S.; WASS, J.A. Turner's syndrome in adulthood. **Endocrine Reviews**, v.23, p. 120-140, 2002.

ERDEN-INAL, M., SUNAL, E.; KANABAK, G. Age-related changes in the glutathione redox system. **Cell Biochemistry and Function**, v.20, p. 61-66, 2002.

ESTADOS UNIDOS. Institute of Medicine/Food Nutrition Board. Introduction to dietary reference intakes. In.: Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Disponível em: URL: [http:// www.nap.edu/openbook](http://www.nap.edu/openbook). 2001, cap.1, p. 21-34.

ESTADOS UNIDOS. Institute of Medicine/Food Nutrition Board. Introduction to dietary reference intakes. In.: Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Disponível em : URL: [http:// www.nap.edu/openbook](http://www.nap.edu/openbook). 2000, cap. 12, p. 442-501.

FAIRWEATHER-TAIT, S. J. Bioavailability of selenium. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 51, p. 520-523, 1997.

FÁVARO, D. I. T.; MAIHARA, V. A.; MAFRA, D.; SOUZA, S. A.; VASCONCELOS, M. B. A.; CORDEIRO, M. B. C.; COZZOLINO, S. M. F. Application of NAA to the

determination of mineral and trace elements Brazilian diets at IPEN/CNEN/SP. **Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, v. 244, n. 1, p. 241-5, 2000.

FERNÁNDEZ-GARCÍA R, GARCÍA-DOVAL S, COSTOYA S, PÁSARO E. Analysis of sex chromosome aneuploidy in 41 patients with Turner syndrome: a study of "hidden" mosaicism. **Clinical Genetics**, v. 58, p. 201-8, 2000.

FINLEY, J. W.; MATTHYS, L.; SHULER, T. B. S.; KORYNTA, E. Selenium content of foods purchased in north Dakota. **Nutrition Research**, v. 16, n. 5, p. 723-8, 1996.

FLOHÉ, R. B. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidase. **Free Radical biology & Medicine**, v. 27, p. 951-65, 1999.

FOOD AND NUTRITION BULLETIN. Executive summary. Recommendations for indicators of population zinc status. Report of WHO / UNICEF / IAEA / IZINCG Interagency Meeting on Zinc Status Indicators. v. 28: p. S399-S400, 2007.

FOX, T.; FAIRWEATHER-TAIT, S. J. Selenium. In.: HURRELL, R. The mineral fortification of foods. **Leatherheads**, Leatherhead Publishing, 1999. v.2, p. 1-44.

GAETA, L. M.; TOZZI, G.; PASTORE, A.; FEDERICI, G.; BERTINI, E.; PIEMONTE, F. Determination of superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in blood of healthy pediatric subjects. **Clinica Chimica Acta**, v.322, p.117–120, 2002.

GALLAGHER, D.; VISSER, M.; SEPULVEDA, D.; PIERSON, R.N.; HARRIS, T.; HEYMSFIELD, S.B. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex and ethnic groups? **American Journal of Epidemiology**, v. 143, p. 143-228, 1996.

GARTNER, R.; GASNIER, B. C. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis. **Biofactors**, v.19, p. 165–170, 2003.

GIBSON, R. S. Principles of nutritional assessment. Nova York, Oxford University Press, 1990, 691 p.

GICQUEL C, GASTON V, CABROL S, LE BOUC Y. Assessment of Turner's syndrome by molecular analysis of the X chromosome in growth-retarded girls. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 83, p. 1472-6, 1998.

GIUGLIANO, R.; MELO, A.L.P. Diagnóstico de sobrepeso e obesidade em escolares: utilização do índice de massa corporal segundo padrão internacional. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 2, p.129-34, 2004.

GONZAGA, I. B. Avaliação nutricional relativa ao selênio em crianças com dieta enriquecida de castanha-do-Brasil (*Bertholletia excelsa*, L.). São Paulo, 2002, 115 p. (Tese de doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo).

GONZAGA, I.; MARTENS, E.; COZZOLINO, S.M.F. Selênio. In: COZZOLINO, S. M. F. Biodisponibilidade de nutrientes. Barueri: Manole, 2007.

GRAVHOLT, C. H.; FEDDER, J.; NAERAA, R. W.; MULLER, J. Occurrence of gonadoblastoma in female with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 85, p. 3199-3202, 2000.

GRAVHOLT, C.H, JUUL S, NAERAA RW. Morbidity in Turner Syndrome. **Journal of Epidemiology**, v. 51, p. 147-58, 1998.

GRAVHOLT, C.H. Turner's syndrome and the heart: Cardiovascular complications and treatment strategies. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, v. 2, p. 401-413, 2002.

GRAVHOLT, C.H.; KLAUSEN, I.C.; WEEKE, J.; CHRISTIANSEN, J.S. Lp(a) and lipids in adult Turner's syndrome: impact of treatment with 17b-estradiol and norethisterone. **Atherosclerosis**, v. 150, p. 201-8, 2000.

GRAVHOLT, C.H.; LAURIDSEN, A.L.; BRIKEN, K.; MOSEKILDE, L.; HEICKENDORFF, L.; CHRISTIANSEN, J.S. Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult Turner syndrome: a cross-sectional study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 87, p. 2798-2808, 2002.

GRAVHOLT, C.H.; NAERAA, R.W.; NYHOLM, B.; GERDES, L.U.; CHRISTIANSEN, E.; SCHMITZ, O.; *et al.* Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's Syndrome. **Diabetes Care**, v. 21, n. 7, p. 1062-70, 1998.

GRONBAEK, H.; FRYSTYK, J.; ORSKOV, H.; FLYVBJERG, A. Effect of sodium selenite on growth, insulin-like growth factor-binding proteins and insulin-like growth factor-I in rats. **Journal of Endocrinology**, v.145, p.105–112, 1995.

GUTHRIE, H.A.; PICCIANO, M.F. Micronutrient Minerals. In.; GUTHRIE, H.A.; PICCIANO, M.F., eds. Human nutrition. New York, Mosby, 1994. p. 351 – 357.

HALL, J.G; GILCHRIST, D.M. Turner syndrome and its variants. **Pediatric Clinics of North America**, v. 37, p. 1421-44, 1990.

HAMBIDGE, M. Biomarkers of trace mineral intake and status. **The Journal of Nutrition**, v. 133, p. 948S-955S, 2003.

HAMBIDGE, M. Human zinc deficiency. **The Journal of Nutrition**, v. 130, p. 1344S-1349S, 2000.

HANTON, L. AXELROD, L. BAKALOV, C.A.B. The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome, **Journal of Women's Health** (Larchmt.). v. 12, p. 971-977, 2003.

HELLSTROM, P.; OTTELIN, J.; SINILUOTO, T.; PAIVANSALO M.; KYLLONEN, A.P. Renal cell carcinoma in horseshoe kidney associated with Turner syndrome and caval extension. **Urology**, v. 34, p. 46-48, 1989.

HENRIQUES, G. S.; HIRATA, M. H.; COZZOLINO, S. M. F. Aspectos recentes da absorção e biodisponibilidade do zinco e suas correlações com a fisiologia da isoforma testicular da Enzima Conversora de Angiotensina. **Revista de Nutrição**, v.16, n.3, p.333-345, 2003.

HINKS, L.J.; CLAYTON, B; E. Zinc and copper concentrations in leucocytes and erythrocytes in healthy adults and the effect of oral contraceptives. **Journal of Clinical Pathology**, v.36, p. 1016-1021, 1983.

HOLBEN, D. H.; SMITH, A. M. The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 37, n. 3, p. 211-228, 1999.

HOLL, R.W.; KUNZE, D.; ETZRODT, H.; TELLER, W.; HEINZE, E. Turner's syndrome: final height, glucose tolerance, bone density and psychosocial status in 25 adult patients. **European Journal of Pediatrics**, v. 153, p. 11-16, 1994.

HONDA, K.; NAKAMURA, T.; YAMAZAKI, K.; TUN, Z.; MISAWA, S. DNA analysis of sex chromosomal aberration: curious mutation found in Turner syndrome. **International Congress Series**, v. 1261, p. 468-470, 2004.

HUNTER, D. Biochemical indicators of diet intake. In.: WILLET, W. Nutritional epidemiology. Nova York, Oxford University Press, 1990, 289 p.

IVARSSON, S.A.; ERICSSON, U.B.; NILSSON, K.O.; GUSTAFSSON, J.; HAGENAS, L.; HAGER, A.; MOELL C.; UVEMO, T.; WESTPHAL, O.; ALBERTSSON-WIKLAND, K.; *et al.*, Thyroid autoantibodies, Turner's syndrome and growth hormone therapy. **Acta Paediatrica**, v. 84, p. 63-65, 1995.

JACKSON, M. J. *et al.* Stable isotope metabolic studies of zinc nutrition in slumdwelling lactating women in the Amazon Valley. **The British Journal of Nutrition**, v. 59, p. 193-203, 1988.

JELLIFFE, D. B.; JELLIFFE, E. F. P. Direct assessment of nutritional status. In.: Community nutritional assessment. Oxford, Oxford University Press, 1989, 218 p.

JOBE, S.; DONOHOUE, J. D.P. Deep venous thrombosis and Turner syndrome. **Journal of Pediatric Hematology Oncology**, v. 26, p. 272, 2004

JOHNSON, P.; HUNT, C. D.; MILNE, D. B.; MULLEN, L. K. Homeostatic control of zinc metabolism in men: zinc excretion and balance in men fed diets low in zinc. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.57, p.557-565, 1993.

KARACA, Z.; TANRIVERDI, F.; KURTOGLU, S.; UNLUHIZACI, K.; KILESTIMUR, F. Pubertal arrest due to zinc deficient: the effect of zinc supplementation. **Hormones**, v. 6, n.1, p. 71-74, 2007.

KARINE C.M. DE SENA, K. C. M.; ARRAIS, R. F.; BRITO, T. N. S; ALMEIDA, M. G.; PEDROSA, L. F. C. Efeito da Suplementação Com Zinco Sobre a Zinúria de Pacientes Com Diabetes Tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v 47, n. 5. p. 572-577, 2003.

KARLBERG, J.; ALBERTSSON-WIKLAND, K.; NAERAA, R.W.; RONGEN-WESTERLAKEN, C.; WIT, J.M. Reference values for spontaneous growth in Turner girls and its use in estimating treatment effects. In: Basic and clinical approach to Turner syndrome, eds Hibi I, Takano K. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. p.83-92, 1993.

KERDANET, M.; LUCAS, J.; LEMEE, F.; LECORNU, M. Turner's syndrome with X-isochromosome and Hashimoto's thyroiditis. **Clinical Endocrinology**, v. 41, p. 673-676, 1994.

KIILERICH, S.; CHRISTENSEN, M. S.; NAESTOFT, J.; CHRISTIANSEN, C. Determination of zinc in serum and urine by atomic absorption spectrophotometry: Relationship between serum levels of zinc and proteins in 104 normal subjects. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 105, n. 2, p. 231-239, 1980.

KING, J. C.; KEEN, C. L. Zinc. In: SHILS, M. E. OLSON, J. A. SHIKE, M. ROSS, A.C. eds. Modern Nutrition in Health and Disease: Lippincott Williams & Wilkins Baltimore, 1999, p.223-249.

KING, J.C.; KEEN, C.L. Zinc. In.: SHILS, M.E., OLSON, J.A., SHIKE, M., eds. Modern nutrition in health and disease. 8^a ed., Philadelphia: Lea & Febiger, 1994. v.1, p. 214-230.

KING, J.C.; SHAMES, D.M.; WOODHOUSE, L.R. Zinc homeostasis in human. **The Journal of Nutrition**, v. 130, p. 1360S-6S, 2000.

KNUDTZON, J.; SVANE, S. Turner's syndrome associated with chronic inflammatory bowel disease. A case report and review of the literature. **Acta Medica Scandinavica**, v. 223, p. 375-378, 1988.

KÖHRLE, J. The trace element selenium and the thyroid gland. **Biochimie**, v. 81, p. 527-33, 1999.

KÖHRLE, J.; FLOHÉ, B. R.; BOCK, A.; GARTNER, R.; MEYER, O.; FLOHÉ, L. Selenium in biology: facts and medical perspectives. **Biological chemistry**, v. 381, n. 9/10, p. 849-64, 2000.

KÖHRLE, J.; JAKOB, F.; CONTEMPRÉ, B.; DUMONT, J. E. Selenium, the Thyroid, and the Endocrine System. **Endocrine Reviews**, v. 26, n. 7, p. 944-984, 2005.

KOSHO, T.; MUROYA, K.; NAGAI, T.; FUJIMOTO, M.; YOKOYA, S.; SAKAMOTO, H.; HIRANO, T.; TERASAKI, H.; OHASHI, H.; NISHIMURA, G.; SATO, S.; MATSUO, N.; OGOTA, T. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: implications for the development of Turner syndrome. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.84, p. 4613-4621, 1999.

KOZER, E.; EVANS, S.; BARR, J.; GREENBERG, R.; SORIANO, I.; BULKOWSTEIN, M.; PETROV, I.; CHEN-LEVI, Z.; BARZILAY, B.; BERKOVITCH, M. Glutathione, glutathione-dependent enzymes and antioxidant status in erythrocytes from children treated with high-dose paracetamol. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.55, n.3, p. 234-240, 2003.

KREBS, N. F.; HAMBIDGE, K. M. Trace elements in human nutrition. In.: WALKER, W. L., WATKINS, J. B., eds. Nutrition in Pediatrics basic science and clinical applications. 2 ed^a. London: Decker. Inc. Publisher, 1997. cap.7, p. 91-99.

KRYUKOV, G.V.; CASTELLANO, S.; NOVOSELOV, S.V.; LOBANOV, A.V.; ZEHTAB, O.; GUIGO, R.; GLADYSHEV, V.N. Characterization of mammalian selenoproteomes. **Science**, v. 300, p. 1439–1443, 2003.

KUCZMARSKI, R.J.; OGDEN, C.L.; GUO, S.S.; *et al.* 2000 CDC growth charts for the United States: Methods and development. National Center for Health Statistics (NCHS). Vital Health Stat, Maryland, 2002 [Series Report 11. n. 246, 201p.]

LEONARD, J.L.; KÖHRLE, J. Intracellular pathways of thyroid hormone metabolism. In: BRAVERMAN, L.E.; UTIGER, R.D., eds. Werner and Ingbar's the thyroid—a fundamental and clinical text. Philadelphia: J. B. Lippincott Company, 2000, p. 136–173.

LEVANDER, O. A. Considerations in the design of selenium bioavailability studies. **Federation Proceedings**, v. 42, p. 1721-25, 1983.

LIPPE, B. M. Turner Syndrome. In: Sperling, M. A, ed. Pediatric Endocrinology. Philadelphia:WB Saunders Company, 1996, p. 387-421.

LIPPE, B. Turner syndrome. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 20, p. 121-52, 1991.

LIU, Y.; CHIBA, M.; INABA, Y.; KONDO, M. Keshan disease; a review from the aspect of history and etiology. **Nippon Eiseigaku Zasshi**, v. 56, n. 4, p. 641-48, 2002.

LOBINSKI, R. *et al.* Species-selective determination of selenium compounds in biological materials. **Pure and applied chemistry, Research Triangle Park**, v. 72, n. 3, p. 447-61, 2000.

MACCALL, K. A. *et al.* Function and mechanism of zinc metalloenzymes. **The Journal of Nutrition**, v. 130, p. 1437S-1446S, 2000.

MACDONALD, R.S. The role of zinc on growth and cell proliferation. **The Journal of Nutrition**, v. 130, p. 1500S-1508S, 2000.

MAFRA, D.; COZZOLINO, S.M.F. Zinco protoporfirina como parâmetro de deficiência de ferro na insuficiência renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, 22:52-6, 2000.

MARREIRO, D. N. Efeito da suplementação com zinco na resistência à insulina em mulheres obesas. São Paulo, 2002. 109 p. (Tese de doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo).

MARTI, M. C. M.; RODRIGUES, M. H. B.; FERREIRA, R. A. L.; MARTINEZ, F. B. Determinacion fluorimetrica de selenio en alimentos. **An. Bromatol.**, v. 34, n. 1, p. 125 - 37, 1987.

MARTINO, G.; MATERA, M. G.; MARTINO, B.; VACCA, C.; MARTINO, S.; ROSSI, F. Relationship between zinc and obesity. **Journal of Medicine**, v.24, p. 177-183, 1993.

MASSA, G. G.; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M. Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of paternal height. **Pediatrics**, v. 88, p. 1148-52, 1991.

MATHUR, A.; STEKO, L.; SCHATZ, D.; MACLAREN, N. K.; SCOTT, M. L.; LIPPE, B. the parental origin of the single X chromosome in Turner syndrome: lack of

correlation with parental age or clinical phenotype. **American Journal of Human Genetics**, v. 48, p. 682-86, 1991.

MCKENZIE, R. C.; ARTHUR, J. R.; MILLER, S. M.; RAFFERTY, T. S.; BECKETT, G. J. Selenium and the immune system. In: CALDER, P. C.; FIELD, C. J.; GILL, N. S., eds. *Nutrition and Immune Function*. CAB International: Oxford, 2002, p. 229–250.

MEDEIROS, C. S. C. Efeito da suplementação de selênio em pacientes com síndrome do intestino curto submetidos à nutrição parenteral domiciliar. São Paulo, 1997. 96 p. (Dissertação de mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo).

MICHELLAZZO, F. B. Avaliação da ingestão e do estado nutricional em relação ao zinco de jovens na faixa escolar. São Paulo, 2007. 119 p. (Tese de doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo).

MONROY, N.; LÓPEZ, M.; CERVANTES, A.; GARCÍA-CRUZ, D.; ZAFRA, G.; CANÚN, S.; *et al.* Microsatellite analysis in Turner syndrome: parental origin of X chromosomes and posible mechanism of formation of abnormal chromosomes. **American Journal of Medical Genetics**, v. 107, p. 181-9, 2002.

NAERAA, R. W.; NIELSEN, J. Standards for growth and final height in Turner's Syndrome. **Acta Paediatrica Scandinavica**, v. 79, p. 182-90, 1990.

NÉVE, J. Human selenium supplementation as assessed by changes in blood selenium concentration and glutathione peroxidase activity. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v.9, p. 65-73, 1995.

NIELSEN, J.; WOHLERT, M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. **Birth Defects Original Article Series**, v. 26, p. 209-23, 1990.

NOBMANN, E. D. Knowledge of diet and anthropometry of Arctic children provides opportunities for improvement. **International Journal of Circumpolar Health**, v. 64, p. 2, 2005.

OLDFIELD, J. E. Selenium world atlas. Grimbergen, STDA, 1999, 83p

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE [World Health Organization]. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, 1995.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Elementos traço na nutrição e saúde humana. São Paulo: Roca; 1998. p.63-91.

ORTUÑO, J.; ROS, G.; PERIAGO, M. J.; MARTINEZ, C.; LOPEZ, G.; RODRIGO, J. Importância nutricional del selenio. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, v. 47, n. 1, p. 6-13, 1997.

OSTBERG, J. E.; CONWAY, G. S. Adulthood on women with Turner syndrome, **Hormone Research**, v. 59, p. 211-221, 2003.

OSTBERG, J. E.; CONWAY, G. S. Adulthood on women with Turner syndrome, **Hormone Research**, v. 59, p. 211-221, 2003.

PAGE, L. A. Final heights in 45,X Turner's Syndrome with spontaneous sexual development. Review of European and American reports. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 6, p. 153-158, 1993.

PAGLIA, D. E., VALENTINE, W. N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. **The Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v.70, p.158–69, 1976.

PAPP, L.V.; LU, J.; HOLMGREN, A.; KHANNA, K.K. From selenium selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 9, n. 7, p. 775 – 806, 2007.

PASQUINO, A. M.; PASSERI, F.; PUCARELLI, I.; SEGNI, M.; MUNICCHI, G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 82, n. 6, p. 1810-3, 1997.

PEDROSA, L. F. C.; COZZOLINO, S. M. F. Alterações metabólicas e funcionais de zinco em diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 6, p. 422-430, 1998.

PERETZ, A.; NEVE, J.; JEGHERS, O.; LECLERCQ, N.; PRAET, J.; VERTONGEN, F.; FAMAHEY, J. Interest of zinc determination in leucocyte fractions for the

assessment of marginal zinc status. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 203, p. 35-46, 1991.

PRASAD, A. S. Clinical, biochemical and nutritional spectrum of zinc deficiency in human subjects: an update. **Nutrition Research**, v. 41, p. 197-211, 1983.

PRASAD, A. S. Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.53, p. 403-412, 1991.

PRASAD, A. S. Zinc deficiency in humans: a neglected problem. **Journal of The American College of Nutrition**, v.17, p. 542-543, 1998.

PRASAD, A. S. Zinc deficiency in women, infants and children. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 15, p. 113–120, 1996.

PRASAD, A. S. Zinc deficiency. **BMJ**, v.326, p.409-10, 2003.

PRICE, W.H.; CLAYTON, J.F.; COLLYER, S.; MEY, R. DE.; WILSON, J. Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner's syndrome, **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 40, p. 97-102, 1986.

RANKE, M. B.; SAENGER, P. Turner's syndrome. **Lancet**, v. 358, p. 309-14, 2001.

RANKE, M.B. Turner and Noonan Syndrome S: Disease- Specific Growth and Growth—Promoting Therapies. In: Kelnar CJH, Savage MO, Stirling HF, Saenger P, ed. Growth Disorders. London:Chapman & Hall, 1998, p. 623-39.

RAO, E.; WEISS, B.; FUKAMI, M. et. al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet.* v. 16, p. 54-63, 1997.

RAYMAN, M. P. The importance of selenium to human health. **Lancet**, v. 356, p. 233-241, 2000.

REILLY, C. Selenium in food and Health. Londres, Blackie Academic and Professional, 1996, 338p.

ROCHICCIOLI, P., DAVID, M., MALPUECH, G., COLLE, M., LIMAL, J. M., BATTIN, J., et al. Study of final height in Turner's Syndrome: Ethnic and genetic influences. **Acta Paediatrica Scandinavica**, v. 83, p. 305-308, 1994.

RODRIGUEZ, M.P.; NARIZANO, A.; DEMCZYLO, V.; CID, A. A simpler method for the determination of zinc human plasma levels by flame atomic absorption spectrophotometry. **At. Spectrosc.**, v. 10, n. 2, p. 68-70, 1989.

ROSS, J. L.; SCOTT, J.C.; MARTILA, P. et. al. Phenotypes associated with SHOX deficiency. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 86, p.5674-5680, 2001.

ROSS, J., FEUILLAN, P., LONG, L. Lipid abnormalities in Turner's syndrome. **The Journal of Pediatrics**, v. 126, p. 242-5, 1995.

ROSS, J.L.; LONG, L.M.; FEUILLAN, P.; CASSORLA, F.; CUTLER JR., G.B. Normal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 73, p. 355-359, 1991.

SAENGER, P. Trasnsition in Turner's syndrome. **Growth Hormone & IGF Research**. v. 14, p. 72-76s, 2004.

SAENGER, P. Turner's syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 335, p. 1749-54, 1996.

SALGUEIRO, M. J.; ZUBILLAGA, M.; LYSIONEK, A.; SARABIA, M. I.; CARO, R.; PAOLI, T.; HAGER, A.; NWEILL, R.; BOCCIO, J. Zinc as essential micronutrient: a review. **Nutrition Research**, v. 20, p. 737-755, 2000.

SANDSTRÖM, B. Bioavailability of zinc. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.51, p. S17-S19, 1997.

SANDSTRÖM, B. Bioavailablity of zinc. **European Journal of Clinical Nutrition**, London, Suppl. 1, p. 517-519, 1997.

SANDSTRÖM, B. Diagnosis of zinc deficiency and excess in individuals and populations. **Food and Nutrition Bulletin**, v. 22, n. 2, 2001.

SANDSTRÖM, B.; LÖNNERDAL, B. Promoters and antagonists of zinc absorption. In.: MILLS, C. F. (eds). Zinc in human biology. Nova York, Springer Verlag, 1989, p. 59-68.

SAS, T.C.; KEIZER-SCHRAMA, S.M.M.; STIJNEN, T.; TEUNENBROEK A. V., LEEUWEN W.J. V., ASARFI A., RIJN R.R.V., DROP S.L. Bone mineral density assessed by phalangeal radiographic absorptiometry before and during long-term growth hormone treatment in girls with Turner's syndrome participating in a randomized dose-response study. **Pediatric Research**, v. 50, p. 417-422, 2001.

SCHILLER, S.; SPRANGER, S.; SCHECHINGER, B.; FUKAMI, M.; MERKER, S.; DROP, S.L.S.; TROGER, J.; KNOBLAUCH, H.; KUNZE, J.; SEIDEL RAPPOLD, G.A. Phenotypic variation and genetic heterogeneity in Léri-Weill syndrome. **European Journal of Human Genetics**, v.8, p.54-62, 2000.

SCHRAUZER, G. N. Selen: neue entwicklungen aus biologie, biochemie und medizin. 3^o ed., Leipzig, J. A. Barth, 1998, 232p.

SCHRAUZER, G. N.; WHITE, D. A.; SCHNIEDER, C. J. Cancer mortality correlation studies - III: statistical associations with dietary selenium intakes. **Bioinorganic Chemistry**, v. 7, p. 23-31, 1997.

SERRA MAJEM, L.; ARANCETA, B. J.; MATRAIX, VERDÚ, J. Nutrición y salud pública métodos, bases científicas y aplicaciones. Barcelona: Masson, 1995. 401 p.

SHILS, M. E.; OLDSOON, J. A.; SHIKE, M. Modern nutrition in health and disease. 9^o ed. Baltimore, Williams e Wilkins, 1999, v. 1, p. 265-76.

SILVA, V. L. Avaliação do estado nutricional relativo ao selênio de mulheres idosas não institucionalizadas. Efeito De uma dieta enriquecida com castanha-do-Brasil (*Bertholletia excelsa*, L.) no estado nutricional relativo ao selênio de idosos não institucionalizados. São Paulo, 2002. 77 p. (Dissertação de mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo).

SINGH, R.B.; NIAZ, M.A.; RASTOGI, S.S.; BAJAJ, S.; GAOLI, Z.; SHOUMIN, Z. Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulin resistance in rural and urban populations of North India. **Journal of the American College of Nutrition**., v. 17, p. 564-570, 1998.

SPALLHOLZ, J. E. *et al.* Selenium and immune system. **Environmental Research**, Orlando, v. 587, p. 123-39, 1990.

SUNDE, R. A handbook of nutritionally essential mineral elements. Nova York, Dekker, 1997, p. 493-557.

SYLVEN, L.; HAGENFELDT, K.; BRONDUM-NIELSEN, K.; VON SCHOULTZ, B. Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment and social life. **Acta Endocrinologica**, v. 125, p. 359-365, 1991.

THOMPSON, K. M.; HAIBACH, H.; SUNDE, R. A. Growth and plasma triiodothyronine concentrations are modified by selenium deficiency and repletion in second-generation selenium-deficient rats. **Journal of Nutrition**, v. 125, p. 864-873, 1995.

TOLONEN, M. Vitaminas y minerales en la salud y la nutrición. Zaragoza, Acribia, 1995, p. 45-83.

UTOMO, A.; JIANG, X.; FURUTA, S.; YUN, J.; LEVIN, D.S.; WANG, Y.C.; DESAI, K.V.; GREEN, J.E.; CHEN, P.L.; LEE, W.H. Identification of a novel putative non-selenocysteine containing phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (NPGPx) essential for alleviating oxidative stress generated from polyunsaturated fatty acids in breast cancer cells. **The Journal of Biological Chemistry**. v. 279, p.43522–43529, 2004.

VALEE, B. L.; FALCHUK, K. H. The biochemical basis of zinc physiology. **Physiological Reviews**, v.73, n.1, 1993.

VAN DER GEYTEN, s.; VAN ROMPAEY, e.; SANDERS, j. p.; VISSER, t. j.; KUHN, e. r.; DARRAS, v. m. Regulation of thyroid hormone metabolism during fasting and refeeding in chicken. **General and Comparative Endocrinology**, v.116, p. 272–280, 1999.

WADA, L. *et al.* Zinc utilization in young men fed adequate and low zinc intakes. **The Journal of Nutrition**, v. 115, p. 1345-54, 1985.

WHITEHOUSE, R.C.; PRASAD, A.S.; RABBANI, P.I.; COSSACK, Z.T. Zinc in plasma, neutrophils, lymphocytes, and erythrocytes as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. **Clinical Chemistry**, v. 23, n. 03, p. 475-80, 1982.

WHITTAKER, P. Iron and zinc interactions in humans. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.68, p.442S-446S, 1998.

WYATT, D.T.; GESUNDHEIT, N.; SHERMAN, B. Changes in thyroid hormone levels during growth hormone therapy in initially euthyroid patients: lack of need for thyroxine supplementation. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 83, p.493–3497, 1998.

YAMAGUCHI, M. Role of zinc in bone formation and bone resorption. **Journal of Trace Elements in Experimental Medicine**, v. 11, p. 119–135, 1998.

YANG, G. Q.; WANG, S. Z.; ZHOU, R. V.; SUN, S. Z. Endemic selenium intoxication of human in China. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.37, p. 872-81, 1983.

ZARGAR A.H.; SHAH, N.A.; MASSODI, S.R. Copper, zinc and magnesium levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus, **Postgraduate Medical Journal**, v.74, p. 665–668, 1998.

ZHANG, F. A.; YU, W.; HARGROVE, J. L.; GREENSPAN, P.A.; DEAN, R.G.; TAYLOR, E. W.; HARTLE, D. K. Inhibition of TNF- induced ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression by selenium. **Atherosclerosis**, v. 161, n. 2, p. 381-86, 2002.

ZUMOFF, B.; STRAIN, G. W.; MILLER, L. K.; ROSNER, W.; SENIE, R.; SERES, D. S.; et al. Plasma free and non sex hormone binding globulin bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.71, p.929-31, 1990.

ANEXOS

Anexo 01 (OBRIGATÓRIO)

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Secretaria de Pós-Graduação

Informações para os Membros de Bancas Julgadoras de Mestrado/Doutorado

1. O candidato fará uma apresentação oral do seu trabalho, com duração máxima de trinta minutos.

2. Os membros da banca farão a arguição oral. Cada examinador disporá, no máximo, de trinta minutos para arguir o candidato, exclusivamente sobre o tema do trabalho apresentado, e o candidato disporá de trinta minutos para sua resposta.

2.1 Com a devida anuência das partes (examinador e candidato), é facultada a arguição na forma de diálogo em até sessenta minutos por examinador.

3. A sessão de defesa será aberta ao público.

4. Terminada a arguição por todos os membros da banca, a mesma se reunirá reservadamente e expressará na ata (relatório de defesa) a aprovação ou reprovação do candidato, baseando-se no trabalho escrito e na arguição.

4.1 Caso algum membro da banca reprove o candidato, a Comissão Julgadora deverá emitir um parecer a ser escrito em campo exclusivamente indicado na ata.

4.2 Será considerado aprovado o aluno que obtiver aprovação por unanimidade ou pela maioria da banca.

5. Dúvidas poderão ser esclarecidas junto à Secretaria de Pós-Graduação: pgfarma@usp.br, (11) 3091 3621.

São Paulo, 18 de março de 2005.

Profa. Dra. Bernadette D. G. M. Franco
Presidente da CPG/FCF/USP

Anexo 02

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Comitê de Ética em Pesquisa - CEPOfício CEP nº 128/2006

São Paulo, 11 de outubro de 2006.

Ilmo(a). Sr(a).

Profa. Dra. Liliane Viana Pires
Sílvia Maria Franciscato Cozzolino
FBA

Prezado(a) Senhor(a),

Vimos informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP, em reunião realizada em 22 de maio de 2006, **APROVOU** o projeto "Avaliação do estado nutricional relativo ao selênio e zinco de crianças com síndrome de turner " (Protocolo CEP nº 357) apresentado por Vossa Senhoria.

Lembramos que após a execução de 50% do cronograma do projeto, deverá ser apresentado um relatório parcial, de acordo com o Artigo 18 – item C, da Portaria FCF-111/97.

Atenciosamente,

Assinatura manuscrita de Prof. Dra. Valentina Porta.

Prof. Dra. Valentina Porta
Coordenadora do Comitê de Ética Pesquisa
FCF/USP

Anexo 03

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS – FCF/USP
DEPARTAMENTO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DOS ALIMENTOS

FICHA DE CADASTRAMENTO

Nº _____

GRUPO: _____

Identificação

Nome _____ Data ____/____/____

DN ____/____/____ Idade ____ anos Naturalidade _____

Escolaridade da mãe _____ Escolaridade do pai _____

Renda Familiar: () até 10 SM () De 10 a 20 SM () Acima de 20 SM

Endereço _____

Bairro _____ Cidade _____ - _____ Estado _____

CEP _____ - _____ Tel _____

História Clínica

a) Antecedentes familiares:

() Síndrome de Turner () Dislipidemias () Diabetes mellitus ()

Hipertensão arterial () Obesidade () Outras _____

b) Presença de Doenças? S () N ()

() Artrite reumatóide () Hipertensão Arterial () Diabetes mellitus () Doença Renal

() Hipotireoidismo () Outras _____

c) Uso de Medicamentos: S () N () Qual? _____

d) Faz reposição hormonal? S () N ()

() Estrógeno () Hormônio do crescimento () Outros _____

e) Uso de suplemento vitamínico-mineral? () S () N

f) Pratica alguma atividade física? () S () N

Qual? _____ Frequência/intensidade: _____

Anexo 04

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU LEGAL RESPONSÁVEL**

1. Nome do Paciente:.....
 Documento de Identidade Nº :..... Sexo: () M () F
 Data de Nascimento:...../...../.....
 Endereço:..... Nº:..... Apto:.....
 Bairro:..... Cidade:.....
 CEP:..... Telefone:.....
2. Responsável Legal:.....
 Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc.):.....
 Documento de Identidade Nº:..... Sexo: () M () F
 Data de Nascimento:...../...../.....
 Endereço:..... Nº:..... Apto:.....
 Bairro:..... Cidade:..... CEP:..... Tel:.....

II – DADOS SOBRE A PESQUISA

1. Título do Protocolo de Pesquisa: **Avaliação do estado nutricional relativo ao selênio e zinco em pacientes com síndrome de Turner em diferentes fases de desenvolvimento.**
2. Pesquisador: **Liliane Viana Pires**
 Cargo/Função: **Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas – FCF/USP**
 Departamento da FCF/USP: **Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental**
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA
- Risco Mínimo (**X**) Risco Médio () Risco Baixo () Risco Maior ()
- (A participante da pesquisa não sofrerá nenhum perigo com conseqüências imediatas ou tardias dos procedimentos utilizados nessa pesquisa).
4. Duração da Pesquisa: **6 meses**

III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

Na síndrome de Turner existem muitas alterações que afetam o equilíbrio e o bom desenvolvimento das crianças, adolescentes e adultas acometidas com esta doença. Devido a isso, este estudo tem como objetivo avaliar o estado nutricional de alguns minerais que

podem ser importantes para minimizar estas alterações. A pesquisa constará de 20 crianças de 5 a 9 anos, 20 adolescentes de 10 a 19 anos, e 20 adultas com 20 a 59 anos, voluntárias com a síndrome de Turner. Serão realizadas análises no sangue, na urina, nas unhas e na dieta, para avaliar os minerais selênio e zinco. Além disso, também serão obtidos dados antropométricos (peso, altura, etc.). Para isso, serão necessárias: uma (1) coleta de sangue (12 mL), estando a participante em jejum de no mínimo 12 horas, coleta de urina durante 24 horas e uma (1) coleta de unhas. Também será necessário que durante três dias sejam anotados todos os alimentos consumidos pelas participantes, a fim de analisar o consumo alimentar. Os responsáveis receberão todas as orientações necessárias para a realização da pesquisa. Este estudo não trará nenhum risco para as participantes. Na coleta do sangue poderá ocorrer um desconforto, devido à dor da picada da agulha, mas logo passa (serão utilizadas seringas e agulhas descartáveis e esterilizadas). Esta pesquisa trará benefícios para a participante com a síndrome de Turner, pois existem evidências de que os minerais exercem um efeito protetor no organismo, equilibrando e contribuindo para o crescimento e bom desenvolvimento. Além do que, a participante passará por uma avaliação nutricional completa, sem nenhum custo financeiro para a família e, será dada uma orientação quanto à alimentação que deverá ser seguida para a melhora do quadro.

IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

É direito de cada participante obter os resultados das análises que serão feitas, bem como informações sobre o andamento da pesquisa, procedimentos utilizados, riscos e benefícios relacionados a esta pesquisa, em qualquer fase do estudo, a fim de esclarecer eventuais dúvidas.

Deve ser ressaltado que a participação na pesquisa poderá ser desfeita em qualquer momento que o Sr. (a) achar conveniente, sem sofrer nenhum tipo de constrangimento.

Os resultados obtidos na pesquisa, serão arquivados e mantidos em sigilo, preservando a privacidade de cada participante, conforme ética.

Não haverá nenhuma despesa financeira para o (a) Sr. (a) na participação deste estudo. Também não haverá recompensa financeira relacionada à participação na pesquisa.

V – INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Liliane Viana Pires (Mestranda do programa de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos da FCF/USP)

Faculdade de Ciências Farmacêuticas/FCF

Av. Lineu Prestes, 580 – Bloco 14

Cidade Universitária “Armando de Salles Oliveira”

CEP 05508-000 – São Paulo – SP

Telefones: 3091-3625 (Laboratório de Nutrição-Minerais)

(11) 8518-6420

VI – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Assinatura do sujeito de pesquisa
ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

Anexo 05**AVALIAÇÃO NUTRICIONAL****--ANTROPOMETRIA--**

NOME: _____ Nº _____

DN: ____/____/____ GRUPO: _____

DADOS ANTROPOMÉTRICOS:

IDADE ____ anos ESTATURA _____ cm

PESO _____ kg

IMC (kg/m^2): _____

CLASSIFICAÇÃO: _____

Percentil P/I: _____ Classificação: _____

Percentil E/I: _____ Classificação: _____

Percentil P/E: _____ Classificação: _____

BIOIMPEDÂNCIA

% massa magra: _____

% massa gorda: _____

Anexo 06**ORIENTAÇÃO PARA COLETA DAS UNHAS**

- ❖ Deixar as unhas crescerem;
- ❖ Não utilizar nenhum tipo de esmalte;
- ❖ Lavar com água e sabão comum;
- ❖ Corte as unhas bem curtas;
- ❖ Misture as unhas dos pés (direito e esquerdo), com exceção das unhas dos dedos do dedão, que devem estar separadas das demais unhas dos dedos dos pés;
- ❖ Guarde em dois sacos plásticos limpos e bem fechados;
- ❖ As unhas das mãos deverão ser guardadas em outro saquinho plástico, separada das unhas dos pés;
- ❖ Identifique os sacos com o seu nome completo, com a origem das unhas, se dos pés, das mãos ou do dedão do pé.
- ❖ Anote a data da coleta.

Anexo 07**REGISTRO ALIMENTAR**

NOME _____ DATA ____/____/____

DIA DA SEMANA _____

REFEIÇÃO	ALIMENTOS	QUANTIDADE (medida caseira)
DESJEJUM		
LANCHE		
ALMOÇO		
LANCHE		
JANTAR		
CEIA		