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

ESTADO NUTRICIONAL RELATIVO AO ZINCO
DE CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DOWN

ADRIANA DE SOUZA LIMA

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:

Profa. Titular Silvia M. Franciscato Cozzolino

São Paulo
2002

Ficha Catalográfica

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

Lima, Adriana de Souza

L732e Estado nutricional relativo ao zinco de crianças com
síndrome de Down / Adriana de Souza Lima. -- São Paulo,
2002.
142p.

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

Orientador: Cozzolino, Sílvia Maria Franciscato

1. Zinco : Valor nutritivo : Ciência dos alimentos 2.
Síndrome de Down : Medicina I. T. II Cozzolino, Sílvia
Maria Franciscato, orientador.

641.17 CDD

ADRIANA DE SOUZA LIMA

**ESTADO NUTRICIONAL RELATIVO AO ZINCO
DE CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DOWN**

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Titular Silvia Maria Franciscato Cozzolino
Orientador/Presidente

1º Examinador

2º Examinador

São Paulo, 12 de agosto de 2008

... Ao Rei consagro o que
compus... Salmos 45:1

Aos pais e crianças que participaram deste estudo, pela amizade, colaboração e pelo envolvimento nas atividades desenvolvidas neste trabalho.

A minha família, especialmente a minha irmã Bel, pela paciência, cumplicidade, pelo apoio e constante estímulo em todos os momentos dessa jornada.

AGRADECIMENTOS

A **DEUS** por sua generosidade e infinita fidelidade para comigo. Obrigada pelo sol, pela chuva, pela noite, pelo dia, pela tempestade, enfim, pelo sopro de vida! “Agora, pois, ó nosso Deus, graças te damos e louvamos o teu glorioso nome”. I Crônicas 29:13

A *Professora Silvia Cozzolino*, pela inestimável oportunidade de desenvolver este trabalho. Meus sinceros agradecimentos pelo incentivo e pelas orientações e o meu reconhecimento por sua pessoa e seu profissionalismo.

Ao *Professor Zan Mustachi* pelo apoio e pela relevante confiança.

Ao *Luiz Cláudio Silva* pela disponibilidade e importante ajuda.

Ao *Professor Antônio Altair Magalhães de Oliveira*, do Laboratório de Análises Clínicas da FCF/USP, pelo carisma, pela amizade, colaboração na coleta do material biológico e orientações durante e após o término deste trabalho.

Aos colegas de laboratório *Irland Barroncas, Marisilda Ribeiro, Vanuska Lima, Gilberto Simeone, Denise Mafra, Vanessa Coutinho, Kátia e Dilina Marreiro* pela amizade e troca de conhecimentos.

Aos meus amigos *Irland, Andréas e Marisilda* pela amizade, incentivo, cumplicidade e apoio em todos os momentos que passamos juntos.

Às *famílias* e aos *participantes* que tornaram esta pesquisa possível.

Às secretárias do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental, *Mônica Dealis Perussi, Isabel Cristina Bossi Alves, Ângela Maria Lima de Oliveira, Tânia Cacheiro e Catarina Alcaraz Marocco*.

Aos secretários do Curso de Pós-graduação, *Benedita C. S. Oliveira, Elaine Midori Ychico e Jorge Alves de Lima* pelas orientações prestadas e pela amizade.

Aos colegas e amigos, professores e funcionários do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas pela amizade e agradável convívio.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ pelo auxílio financeiro.

Ao Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo pela oportunidade da pós-graduação.

Aos bibliotecários do Conjunto das Químicas da USP, Ângelo A. A. Correia da Cruz, Leila Aparecida Bonadio e Adriana de Almeida Barreiros pelo auxílio na metodologia, nas pesquisas e referências bibliográficas.

Ao Laboratório de Análises Clínicas da FCF/USP pelas determinações hematológicas.

Ao Roberto Costa e a Luciana Bueno pela amizade, disponibilidade e pelo grande apoio nas análises estatísticas.

A Bel, minha irmã, pelo seu inestimável apoio ao meu trabalho. Valeu!!!!!! Você é 10000000!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

A minha família, especialmente a minha mãe pelo apoio ilimitado e constante estímulo ao meu desenvolvimento profissional. Vou ficar devendo!!!

Ao Davi pelo incentivo, e acima de tudo pelo seu companheirismo.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	v
AGRADECIMENTOS	viii
SUMÁRIO	x
LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE TABELAS	xiii
LISTA DE QUADROS	xiv
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xv
RESUMO	xvi
ABSTRACT	xvii
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1. Síndrome de Down	6
2.1.1. Histórico	6
2.1.2. Aspectos Epidemiológicos	7
2.1.2.1. Fatores Intervenientes sobre os Aspectos Epidemiológicos	8
2.1.3. Aspectos Citogenéticos	11
2.1.4. Fenótipo Down	12
2.1.5. Alterações Clínicas	12
2.2. Zinco	19
2.2.1. Considerações Gerais	19
2.2.2. Absorção, Transporte, Metabolismo e Excreção	20
2.2.3. Funções do Zinco no Organismo	22
2.2.4. Deficiência de zinco	24
2.2.5. Diagnóstico do Estado Nutricional relativo ao zinco	26
2.3. Zinco e Síndrome de Down	27
3. OBJETIVOS	33
3.1. Objetivo Geral	34
3.2. Objetivos Específicos	34
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	35
4.1. Protocolo Experimental	36
4.2. Parâmetros Antropométricos	39
4.3. Parâmetros Dietéticos	41
4.4. Material e Procedimentos	43
4.4.1. Água	43
4.4.2. Reagentes	43
4.4.3. Controle da metodologia analítica de zinco	43
4.4.4. Descontaminação de material	44
4.5. Coleta do Material Biológico	44
4.5.1. Obtenção da urina de 24 horas	44
4.5.2. Coleta e Separação dos componentes do sangue	44
4.6. Determinação dos Parâmetros Hematológicos	45

4.7. Parâmetros bioquímicos de avaliação do zinco	46
4.7.1. Determinação do zinco no plasma	46
4.7.2. Determinação do zinco nos eritrócitos	47
4.7.3. Determinação do zinco na urina	48
4.7.4. Determinação de Creatinina Urinária	49
4.8. Análise Estatística	49
5. RESULTADOS	51
5.1. Caracterização da População	52
5.2. Diagnóstico de Anemia	53
5.3. Estado Nutricional e Perfil de Crescimento	54
5.4. Avaliação do Consumo Alimentar	59
5.5. Parâmetros Bioquímicos de Avaliação do Zinco	66
6. DISCUSSÃO	73
6.1. Caracterização da população	74
6.2. Prevalência da Deficiência de Ferro	74
6.3. Avaliação Nutricional pelo Método Antropométrico	77
6.4. Análise e Adequação das Dietas	87
6.5. Avaliação do Zinco no Plasma, nos Eritrócitos e na Urina	96
7. CONCLUSÕES	103
ANEXOS	105
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Fluxograma das etapas desenvolvidas na pesquisa, 2000/2001.	38
FIGURA 2. Distribuição percentual dos macronutrientes das dietas consumidas pelos indivíduos com Síndrome de Down e pelo Grupo Controle, 2000/2001.	61
FIGURA 3. Distribuição percentual dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle, segundo a concentração de zinco no plasma, 2000/2001.	66
FIGURA 4. Distribuição percentual dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle, segundo a concentração de zinco nos eritrócitos ($\mu\text{gZn/mL}$), 2000/2001.....	67
FIGURA 5. Distribuição percentual dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle, segundo a concentração de zinco nos eritrócitos expressa por grama de hemoglobina, 2000/2001.....	69
FIGURA 6. Distribuição percentual dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle, segundo a concentração de zinco na urina, 2000/2001....	70

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.	Distribuição do número e da percentagem dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle, segundo o gênero, 2000/2001	52
TABELA 2.	Características individuais dos indivíduos com Síndrome de Down e Controles, 2000/2001	53
TABELA 3.	Concentração de hemoglobina (g/dL) e percentagem do volume hematócrito dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle, 2000/2001	53
TABELA 4.	Distribuição do número e da percentagem dos indivíduos com Síndrome de Down, segundo o intervalo de escore Z para os índices antropométricos, 2000/2001	55
TABELA 5.	Distribuição do número e da percentagem dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle, segundo o intervalo de escore Z para os índices antropométricos, 2000/2001	56
TABELA 6.	Valores médios e desvios padrão dos índices antropométricos expressos em escores Z, dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle, 2000/2001	58
TABELA 7.	Valores médios e desvios padrão de energia e macronutrientes das dietas consumidas pelos indivíduos com Síndrome de Down e pelo Grupo Controle, segundo o gênero e o estágio de vida (anos), 2000/2001	60
TABELA 8.	Distribuição do número e da percentagem de indivíduos com Síndrome de Down (N=35) e Controles (N=33), segundo a probabilidade de adequação ou inadequação da ingestão habitual de ferro, 2000/2001	62
TABELA 9.	Distribuição do número e da percentagem de indivíduos com Síndrome de Down (N=35) e Controles (N=33), segundo a probabilidade de adequação ou inadequação da ingestão habitual de zinco, 2000/2001	63
TABELA 10.	Ingestão média diária (mg), mediana e desvios padrão de zinco das dietas consumidas pelos indivíduos com Síndrome de Down e pelo Grupo Controle, segundo o estágio de vida (anos), 2000/2001	64
TABELA 11.	Alimentos mais citados nas refeições dos indivíduos com Síndrome de Down (N=35) e Controles (N=33), 2000/2001	65
TABELA 12.	Parâmetros sanguíneos de avaliação de zinco dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle, 2000/2001	68
TABELA 13.	Parâmetros urinários de avaliação de zinco dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle, 2000/2001	71
TABELA 14.	Correlações encontradas entre os parâmetros nutricionais, clínicos e bioquímicos para os indivíduos com Síndrome de Down e para o Grupo Controle, segundo o coeficiente linear de Pearson, 2000/2001	72

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: Funções do zinco no organismo.	23
QUADRO 2: Manifestações clínicas da deficiência de zinco.	26
QUADRO 3: Indicadores do estado nutricional relativo ao zinco.	27
QUADRO 4: Interpretação dos resultados obtidos a partir do ponto de corte ± 2 DP para os diferentes índices antropométricos em crianças.	40
QUADRO 5. Valores limites utilizados para definir anemia por deficiência de ferro.	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

E/I – Estatura para idade
CuZn/SOD – Cobre zinco superóxido dismutase
DEP – Desnutrição Protéico-Energética
DNA – Ácido desoxiribonucleico
DP – Desvio Padrão
DRI – Dietary Reference Intakes
EAR – Estimated Average Requirement
FAO – Food and Agricultural Organization of the United Nations
FCF – Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Ig - Imunoglobulinas
NCHS – National Center for Health Statistics
NRC – National Research Council
OMS – Organização Mundial da Saúde
P/E – Peso para estatura
P/I – Peso para idade
RDA – Recommended Dietary Allowance
RNA – Ácido ribonucleico
SD – Síndrome de Down
SOD – superóxido dismutase
T₃ – 3,5,3'-Triiodotironina
T₄ – Tetraiodotironina
TSH – Hormônio Tireoestimulante
UNICEF – United Nations International Children's Emergency Fund
USP – Universidade de São Paulo
WHO – World Health Organization
Zn - Zinco

RESUMO

Estudos experimentais e clínicos têm confirmado que o metabolismo do zinco encontra-se alterado em indivíduos com Síndrome de Down. O objetivo deste estudo foi, portanto, avaliar por meio de parâmetros bioquímicos e dietéticos o estado de nutrição relativo ao zinco de crianças com Síndrome de Down. A pesquisa foi realizada em um grupo de crianças com Síndrome de Down (n=35) e um grupo controle (n=33), com idade entre 4 e 11 anos. Foram avaliados os índices Peso/Idade, Estatura/Idade e Peso/Estatura e o consumo alimentar pelo método de registro de alimentos de três dias e, a análise das informações nutricionais foi feita por um programa computadorizado. O zinco foi determinado no plasma, nos eritrócitos e na urina/24 horas por espectrofotometria de absorção atômica. Foi também avaliada a concentração de hemoglobina e o volume hematócrito. Os resultados demonstraram que as dietas dos grupos apresentavam-se com elevado teor de proteínas, baixos conteúdos de zinco, distribuição adequada de macronutrientes e eram deficientes em calorias. O estado nutricional do grupo controle em relação ao zinco encontrava-se deficiente, podendo ser atribuído à qualidade da dieta. A frequência de baixa estatura foi maior nas crianças com Síndrome de Down. As concentrações de zinco no plasma e na urina foram significativamente menores e nos eritrócitos, significativamente maiores para o grupo com Síndrome de Down. Baseados nos dados, conclui-se que os indivíduos com Síndrome de Down apresentaram uma alteração na distribuição de zinco no organismo.

ABSTRACT

Experimental and clinical studies have established that zinc metabolism is altered in individuals with Down syndrome. The present work intends to evaluate the nutritional status of zinc in children with Down syndrome by the determination of biochemical and dietetic parameters. The investigation was carried out on a group of children with Down syndrome (n=35), and compared with a control group (n=33), both aging between 4 and 11 years. It were evaluated the indexes Weight/Age, Stature/Age and Weight/Stature and the quantitative food ingestion by a method of three-day food records and the diet information were computer analyzed. Zinc was evaluated in plasma, erythrocyte and 24-hour urine applying atomic absorption spectrometry. The hemoglobin concentration and hematocrit volume was determined. The results showed that diet consumed by both groups had high protein content, a deficit in zinc, adequate distribution of macronutrients and a deficit in calories. The nutritional zinc status of the control group was deficient, which maybe related to the quality of the diet. The frequency of short stature was larger in children with Down syndrome. The zinc concentration in plasma and urine was significantly lower and in erythrocyte, significantly higher in Down syndrome group. The results allowed to conclude that zinc nutritional status in Down syndrome individuals is altered.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (DS) foi a primeira anormalidade autossômica descrita no homem e constitui a aberração de cromossomo mais comumente encontrada, ocorrendo em 1 a cada 600 ou 800 nascimentos, sendo responsável por até 1/3 dos casos de deficiência mental de grau moderado a grave (MUSTACCHI e ROZONE, 1990). Primeiramente descrita em 1846 por Edouard Onesimus Seguin (*apud* CAPONE, 1997) e posteriormente, em 1866, foram definidos, claramente, os estigmas físicos da doença por John Lagdon Down (*apud* STRATFORD e GUNN, 1996).

Caracterizada por um desequilíbrio na constituição cromossômica (no caso, a presença de um cromossomo 21 extra), a Síndrome de Down pode estar presente em 95% dos indivíduos afetados sob a forma de trissomia, em menos de 5% dos casos diagnosticados estará representada pela translocação, e, num grupo ainda menor, pelo mosaico (HAYES e BATSHAW, 1993).

Os pacientes com Síndrome de Down apresentam deficiência mental, características fenotípicas da doença, baixa estatura, esterilidade masculina e redução da fertilidade feminina com disfunção gonadal primária, alta susceptibilidade a infecções, anormalidades no timo, cardiopatias, alta prevalência de leucemia, alterações da função tireoideana e outros distúrbios (SCHWARTZMAN *et al.*, 1999; BENDA, 1969).

Alguns dos sintomas da Síndrome de Down decorrem dos danos causados pela hiperexpressão dos produtos codificados pelo excesso de material cromossômico 21. Neste sentido, a cobre-zinco superóxido dismutase (Cu/Zn-SOD) humana é codificada por um gene localizado no cromossomo 21 e elevados níveis dessa enzima, são muito relatados nos pacientes com Síndrome de Down (DE LA TORRE *et al.*, 1996).

A Cu/Zn-SOD é uma enzima chave no metabolismo de radicais livres e o excesso de sua atividade pode por esta razão, trazer distúrbios e prejudicar o estado de equilíbrio das espécies ativas de oxigênio dentro das células, resultando em danos oxidativos. A elevada atividade de SOD pode produzir uma quantidade excessiva de peróxido de hidrogênio, um precursor do radical hidroxila, que poderá ultrapassar a capacidade de remoção pelas peroxidases. Ocorre um aumento na atividade de SOD-1 em células vermelhas (SINET, 1982; DE LA TORRE *et al.*, 1996), nos ossos (SINET *et al.*, 1975), leucócitos e fibroblastos (FEASTER *et al.*, 1977), da ordem de 50% quando comparado a indivíduos normais.

O zinco participa do sítio ativo da superóxido dismutase e VALLEE e FALCHUK (1993) e BRAY e BETTER (1990) relataram que este elemento traço está envolvido na estabilização de membranas estruturais e na proteção celular, prevenindo a peroxidação lipídica. Além disso, o zinco é um elemento indispensável para muitas ações fisiológicas nos mamíferos. É um componente de mais de 200 enzimas, envolvidas em inúmeros processos bioquímicos, como crescimento e replicação celular, maturação sexual, fertilidade e reprodução, visão noturna, defesa imunológica e funções sensoriais (SANDSTRON, 1997; SALGUEIRO *et al.*, 2000).

Alguns estudos em portadores de Síndrome de Down apontam alterações nos níveis de zinco e a deficiência deste elemento traço no plasma tem sido associada com muitas anormalidades da doença. Altas doses de zinco são utilizadas para a melhora do estado de saúde destes indivíduos. Porém, outros trabalhos têm apontado que baixas doses do elemento traço não melhoram as anormalidades clínicas e laboratoriais (BJORKSTEN *et al.*, 1980; LOCKTICH *et al.*, 1989; FRANCESCHI *et al.* 1978; FRANCESCHI *et al.*, 1988; BUCCI *et al.*, 1999; LICASTRO *et al.*, 1993; LICASTRO *et al.*, 1994; LICASTRO *et al.*, 2001).

A avaliação do estado nutricional do zinco, em indivíduos com Síndrome de Down tem sido realizada principalmente por meio de medidas bioquímicas no plasma e, de uma maneira geral, correlacionadas com o surgimento e controle de complicações nessa cromossomopatia, não sendo referidos parâmetros dietéticos relacionados com

os bioquímicos para esse elemento e raramente descrito o uso de medidas de zinco em outros tecidos e fluidos biológicos.

Considerando as repercussões clínicas obtidas pela deficiência de zinco, alguns estudos sugerirem a ingestão insuficiente do elemento traço por alguns indivíduos e crianças e, pelo fato da Síndrome de Down poder favorecer alterações no estado nutricional e clínico, despertou-se para a necessidade de desenvolver um estudo nessa especialidade.

O propósito deste trabalho foi, portanto, o de determinar se, na presença do cromossomo 21 adicional, as condições nutricionais relativas a este elemento traço permanecem adequadas, mesmo sob condições modificadas, como o excesso da SOD-1 descrito, uma vez que a definição de um diagnóstico seja importante para que, se necessário, medidas sejam tomadas a fim de minimizar os problemas de saúde, tão comuns em indivíduos com Síndrome de Down.

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Síndrome de Down

2.1.1. Histórico

Os primeiros trabalhos científicos sobre a Síndrome de Down (SD) datam do século XIX. Não se sabe quando o primeiro caso de SD foi descrito como entidade clínica distinta, porém, em 1846, Seguin (*apud* CAPONE, 1997) escreveu sobre a SD, e na sua descrição deu a entender que considerava a condição como já bastante conhecida. Em 1866, Down, (*apud* STRATFORD e GUNN, 1996) que emprestou o seu nome à condição, definiu, em seu trabalho, os estigmas físicos da doença.

Em 1876, num trabalho considerado clássico, Fraser e Michell (*apud* CAPONE, 1997) publicaram as primeiras ilustrações médicas sobre a SD, quando descreveram os resultados da autópsia de um caso e observações clínicas baseadas em 62 casos. Em 1896, Smith (*apud* ROGERS e COLEMAN, 1992) notando certas similaridades entre os quadros do mongolismo e do cretinismo, utilizou hormônio tireoidiano em crianças com SD e observou melhoras tanto físicas quanto mentais, dando origem a um tratamento que foi utilizado em muitos indivíduos com SD eutireoidianos até muito recentemente.

A primeira sugestão de que a SD poderia decorrer de aberração cromossômica foi do oftalmologista holandês Waardenburg, em 1932 (*apud* ROGERS e COLEMAN, 1992). Dois anos mais tarde, em 1934, Adrian Bleyr (*apud* ROGERS e COLEMAN, 1992) nos Estados Unidos da América, sugeriu que esta aberração poderia ser uma trissomia. TIJO e LEVAN (1956) estabeleceram que o número normal de cromossomos na espécie humana era de 46 e, cerca de três anos mais tarde, em 1959, a presença de um cromossomo extra foi descrita quase que simultaneamente por Jerome Lejeune *et al.* (*apud* ROGERS e COLEMAN, 1992) e por Patrícia A. Jacobs (JACOBS, 1959). A presença de translocação cromossômica em alguns indivíduos com SD foi descrita em

1960 por Polani (POLANI, 1960). Em 1961, Clarke *et al.* descreveram os primeiros pacientes com mosaicismo (CLARKE *et al.*, 1961).

Naquela época, o termo “mongolóide”, até então de uso corrente, começou a ser criticado por investigadores japoneses e chineses e pelos pais das crianças afetadas que o consideravam ofensivo. A delegação mongólica que compareceu a uma reunião da Organização Mundial da Saúde (OMS), solicitou, informalmente, que o termo não fosse mais utilizado. A supressão do termo foi feita por meio das publicações do Lancet, em 1964, da OMS, em 1965, e do Index Medicus, em 1975 (HOWARD-JONES, 1979).

2.1.2. Aspectos Epidemiológicos

A incidência estimada para nascimentos de crianças com SD tem sido estudada em vários países e períodos. De acordo com ZELLWEGER (1977), a incidência, na maioria dos países, seria de um para 800/1000 nascidos vivos, e a prevalência de um para 2000/3000 habitantes. Segundo dados publicados por STEELE (1996), na Inglaterra, em vários períodos compreendidos entre 1923 e 1985, as cifras variam entre 1,05 e 1,51 por 1000 nascidos vivos. Taxas bastante superiores foram relatadas por HARLAP (1973), que realizou estudo prospectivo em Jerusalém acompanhando 42.000 partos ocorridos entre 1964 e 1970. Foram identificadas 103 crianças com SD, o que representa uma incidência de 2,4:1000, número bastante superior aos demais citados na literatura. O autor sugere uma eventual relação desta incidência aumentada com uma hipotética infecção materna.

No que se refere à relação entre o gênero e SD, os dados da literatura não são homogêneos. Enquanto trabalhos como os de COLLMANN e STOLLER (1962) descrevem um número discretamente superior de bebês do gênero masculino, em proporção similar ao que se observa com relação ao nascimento de bebês em geral, onde há discreto predomínio para o gênero masculino (1,05:1; 1,06:1), outros (ISELIUS

e LINDSTEN, 1986) descrevem uma superioridade para o gênero masculino maior do que a observada na população geral (1,27:1).

No sentido de investigar possíveis modificações na prevalência da SD, o trabalho de STEELE e STRATFORD (1995) merece atenção. Os autores estudaram a prevalência da SD por idade e gênero no Reino Unido, abrangendo uma população geral de cerca de sete milhões de pessoas, tendo sido identificados pouco mais de 3.700 indivíduos e, com base em dados estatísticos, os autores estimaram haver uma população total de 30.099 indivíduos com SD na Inglaterra, Escócia e País de Gales. Por estes números, a prevalência geral seria, atualmente, de 6,7/10000 da população geral. Os autores discutem vários fatores que poderiam modificar estas taxas nos próximos anos, tais como a crescente longevidade dos pacientes, a conscientização das mulheres sobre os maiores riscos na gestação em idades mais avançadas, a existência de exames subsidiários que permitam a identificação de boa parte das gestações de alto risco etc.

Uma das dificuldades de estudo epidemiológico em SD está vinculada à imprecisa determinação do diagnóstico ao nascimento. Por exemplo: no período de 1965 a 1974 em Minesota (USA) somente 48% das crianças portadoras da SD foram diagnosticadas ao nascimento (THULINE, 1987).

2.1.2.1. Fatores Intervenientes sobre os Aspectos Epidemiológicos

Alguns estudos foram conduzidos com a finalidade de se comprovar os possíveis fatores etiológicos da Síndrome de Down, tais como algumas variações sazonais e cíclicas, sugerindo que quadros infecciosos possam ter relação com incidência da SD (HARLAP, 1974) e o uso de pílulas contraceptivas (LEJEUNE e PRIEUR, 1978 *apud* SCHWARTZMAN et al., 1999).

A melhora no atendimento clínico-cirúrgico das crianças com SD tem propiciado o aumento na sobrevivência. Cifras de 93,1%, 80,0% e de 85% de sobrevivência no

primeiro ano de vida e sobrevida maior do que 50 anos para 50% dos indivíduos afetados já são referidas (MIKKELSEN *et al.*, 1990; MASTROIACOVO *et al.*, 1992).

As cardiopatias congênitas representam a principal causa de óbito dos pacientes com SD, mas a sobrevivência subiu a 70% no primeiro ano de vida (MALONE, 1988). Outros defeitos congênitos de grau variado e infecções respiratórias quase sempre associadas a cardiopatias e insuficiência cardíaca estão também entre as principais causas de óbito, enquanto que a leucemia é responsável por menos de 10% das mortes (SCHOLL *et al.*, 1982).

A maior incidência de SD ocorre na prole de pais cujo estágio de vida está acima da 3ª década. No entanto, há também um aumento em sua frequência na população mais jovem, uma vez que mães mais jovens são mais prolíficas (SELIKOWITZ, 1990).

É preciso considerar a incidência da SD pela distribuição da idade materna na população, já que ela representa o principal fator de risco associado à incidência. Portanto, quanto maior for a média da idade materna, maior será a probabilidade de incidência de SD (SCHWARTZMAN *et al.*, 1999).

As principais técnicas utilizadas para o diagnóstico são:

- *Teste triplo de risco fetal*: Esse teste consiste na avaliação bioquímica baseada na idade materna, relacionado-a com a dosagem sérica materna de hormônio gonadotrófico (HCG), estradiol livre (uE3), e alfa1fetoproteína (AFP). Pode-se evidenciar em gestações com feto portador de SD a redução em cerca de 70% da concentração sérica materna de AFP, assim como no líquido amniótico, em relação a gestações de fetos normais (OURY, 1995).
- *Biópsia de vilo corial*: É um teste importante devido à possibilidade de estudo citogenético, podendo ser realizado por via transabdominal ou transcervical via vaginal entre a 7ª e 9ª semana (OURY, 1995).

- *Ultra-som morfológico fetal*: Trata-se de uma condição de triagem diagnóstica que avalia principalmente a integridade dos sistemas nervoso, cardíaco, urinário, digestivo e oste-articular, podendo ter sinais sugestivos para SD quando o feto apresentar comprimento reduzido do fêmur e/ou úmero, aumento da prega cutânea da nuca, braquicefalia, bexiga pequena, ventrículomegalia cerebral, hidronefrose, defeitos cardíacos átrio-ventriculares, atresia duodenal, dismorfismos da face e membros (MUSTACCHI e ROZONE, 1990; SCHWARTZMAN *et al.*, 1999).
- *Fetosopia*: É também um exame utilizado para avaliar parâmetros dismórficos, porém, não detectados no ultra-som morfológico-fetal (OURY, 1995).
- *Quantificação da SOD*: A SOD pode ser medida por imuno-ensaio enzimático em eritrócitos de fetos com risco de SD. É feita por punção da via umbilical fetal (cordocentese), ou em células fetais circulantes em sangue materno (PORSTMANN *et al.*, 1991; OURY, 1995).
- *Cordocentese*: Utilizada para dosar SOD e confirmar o diagnóstico de SD, com margem de acerto entre 70 a 90% quando a enzima estiver em níveis elevados, é utilizada também para outras medidas séricas fetais de eventuais substratos bioquímicos, tais como a 21 hidroxilase e metabólitos estrogênicos (PORSTMANN *et al.*, 1991).
- *Amniocentese*: Pode ser colhida a partir da 12ª semana de gestação e possibilita o diagnóstico de erros metabólicos por alteração da biossíntese enzimática, principalmente da 21 hidroxilase (MUSTACCHI e ROZONE, 1990).
- *Dosagem de Beta-glico-proteína*: A dosagem da Beta-glico-proteína específica da gravidez (SP1), uma proteína detectada no sangue materno e no líquido amniótico até a 34ª semana gestacional, poderá estar reduzida em casos de SD (KELLY *et al.*, 1994).

2.1.3. Aspectos Citogenéticos

O cariótipo 47,XY,+21 em meninos e o 47,XX,+21 nas meninas representam cerca de 95% das pessoas acometidas pela SD, caracterizando uma trissomia simples. De 1,5% a 3% dos casos diagnosticados, encontrar-se-á outra anomalia cromossômica: a translocação, pela qual o cromossomo 21 adicional está fundido com outro autossomo; e num grupo ainda menor, será encontrado o mosaico, onde uma proporção variável de células trissômicas está presente ao lado de células citogeneticamente normais. Alguns poucos casos podem ser encontrados na literatura descrevendo pacientes com trissomia parcial do cromossomo 21, sendo estes pacientes menos afetados, particularmente no que se refere ao grau de retardo mental presente. Em casos excepcionalmente raros, pode-se observar um fenótipo Down em presença de um cariótipo aparentemente normal. Nestes últimos casos, as possíveis explicações são a presença de um mosaico não diagnosticado, uma duplicação submicroscópica do cromossomo 21, a presença de uma outra condição cujo fenótipo pode ser confundido com o da SD ou mesmo um erro diagnóstico (SCHWARTZMAN *et al.*, 1999; DELABAR *et al.*, 1987; AULA *et al.*, 1973; EPSTEIN *et al.*, 1991).

A trissomia 21 livre é mais freqüente na prole de mulheres com idade avançada, e a maioria dos erros meióticos que propiciam a formação de gametas com dois cromossomos 21 ocorre, em sua grande maioria na primeira divisão meiótica, ou seja, na Meiose I. A não-disjunção na meiose I materna é responsável por 67% a 73% de todos os casos de trissomia 21 livre (ANTONORAKIS, 1993).

O entendimento da não-disjunção continua um enigma. Diversas hipóteses para explicá-la foram propostas, desde a conhecida “*envelhecimento do óvulo*” até a hipótese, chamada de “*seleção de oócitos*”. Por ela, os autores sugerem que a aneuploidia já está presente nos oócitos por ocasião do nascimento das mulheres e se deve à não-disjunção mitótica, durante a embriogênese ovariana (ZHENG e BYERS, 1992).

Em cerca de 5% dos casos de trissomia livre, nos quais o cromossomo extra é de origem paterna, a não-disjunção na meiose II é mais freqüente (PETERSEN *et al.*, 1993).

O mosaico, no entanto, nem sempre é conseqüente de erros mitóticos após a fecundação, como seria o esperado. De fato, um estudo recente de 17 casos de SD com mosaico evidenciado em cultura de linfócitos, mostrou que, em dez deles, a origem da trissomia tinha sido meiótica; portanto, o zigoto era trissômico e após esta fase, houve a formação do mosaico (PANGALOS *et al.*, 1994).

As translocações cromossômicas mais comumente encontradas são aquelas presentes em cromossomos acrocêntricos, por fusão cêntrica, as chamadas translocações robertsonianas (SCHWARTZMAN *et al.*, 1999).

2.1.4. Fenótipo Down

O diagnóstico de SD pode ser feito ao nascimento, baseado no exame clínico e confirmado pela alteração do cariótipo. O exame físico pode revelar a presença de microcefalia, pregas epicânticas, fendas palpebrais oblíquas, língua protrusa, orelhas proeminentes e malformadas, pescoço largo e curto, mãos e pés com dedos pequenos, podendo apresentar braquiclinodactilia, presença de prega palmar única, hipotonia generalizada e retardo mental (BEHRMAN *et al.*, 1990).

2.1.5. Alterações Clínicas

Os indivíduos com Síndrome de Down apresentam um comprometimento importante da estatura em relação a indivíduos da mesma idade, sem a síndrome. A estatura e a velocidade de crescimento nestes indivíduos são reduzidas desde o nascimento, até a adolescência; este comprometimento estende-se até a idade adulta (PRASHER, 1995).

A velocidade do crescimento parece estar mais comprometida durante a infância e a adolescência. O estirão do crescimento em crianças com SD é menos intenso, e estima-se que ele seja 0,5 a 1,5 cm menor que o de criança sem SD (ARNELL *et al.*, 1996). De acordo com Rarick (1975), elas já iniciariam o estirão seis meses a um ano mais tarde e com um *déficit* de 3 a 5 cm em relação às crianças normais (RARICK *apud* CHUMLEA e CRONK, 1981). ARNELL *et al.* (1996), entretanto, revelaram, em seu estudo, que a média de idade da velocidade máxima de crescimento foi 12,3 e 10,8 anos, para meninos e meninas, respectivamente, ocorrendo, portanto, mais cedo no grupo de crianças com SD do que nas normais. CRONK *et al.* (1988) verificaram que crianças com SD não institucionalizadas apresentaram estatura significativamente maior do que as institucionalizadas. As diferenças eram de 2 a 12 cm para os meninos e de 2 a 14 cm para as meninas, sendo que essas diferenças aumentavam com a idade. No final da adolescência, a estatura média era similar, podendo-se supor, portanto, que a estatura final do adulto com SD pode ser similar independente do meio em que vive (lar ou instituição), apesar de ser atingida, provavelmente, mais tarde nos indivíduos institucionalizados.

Um fator que parece comprometer a estatura e o peso destas crianças é a presença de insuficiência cardíaca, muito comum nesta população. Insuficiência Cardíaca moderada ou grave parece exercer efeito na estatura e no peso, desde a infância e durante todo o período de crescimento. No estudo de CRONK *et al.* (1988), os meninos sem ou com insuficiência cardíaca leve apresentaram, em média, 2 cm a mais, e as meninas, 1,5 cm a mais do que as crianças com insuficiência cardíaca moderada ou grave, até os oito anos de idade. Em relação ao peso, as diferenças eram de 0,5 a 2 kg para homens e mulheres dos três meses aos oito anos de idade, respectivamente. Após esta idade, as amostras deste estudo foram insuficientes para se determinar diferenças concretas.

Alguns estudos sugerem que haja uma redução nos níveis do hormônio de crescimento. CASTELLS *et al.* (1992) estudaram neste sentido, 20 crianças com SD. Retardo no crescimento, definido como desvios de pelo menos 2 desvios-padrão com relação a grupos-controle, estava presente em 16. Os autores mediram os níveis

séricos do hormônio de crescimento após administração de levodopa e clonidina e observaram níveis menores do que os esperados em sete dos pacientes, o que indica uma deficiência desse hormônio. CASTELLS *et al.* (1992), hipotetizaram que as disfunções bioquímicas e anatômicas que estes pacientes apresentam no Sistema Nervoso Central, possam ser responsáveis por uma disfunção no eixo encéfalo-hipotálamo-hipofisário. A secreção do hormônio de crescimento pela hipófise é regulada por centros hipotalâmicos mediante a produção do hormônio liberador de hormônio de crescimento (BLOOM e GUILLEMIN, 1983). Estes centros hipotalâmicos estão sob a influência de outras áreas cerebrais por meio da ação de neurotransmissores. Uma vez que os níveis basais do hormônio de crescimento são habitualmente muito baixos, eles não se prestam à diferenciação de indivíduos com níveis normais ou reduzidos, utiliza-se por esta razão, testes com a administração de levodopa e clonidina para estimular a liberação do hormônio de crescimento.

Alterações da tireóide são comuns na SD. A tireóide é o órgão que vem sendo alvo de maiores estudos. Hipotireoidismo pode estar presente na SD em todos os estágios de vida (PUESCHEL e PEZZULLO, 1985). Em alguns pacientes com SD encontrou-se a presença de auto-anticorpos anti-tireóide; porém a importância deste achado ainda é objeto de discussões, uma vez que nem todos os indivíduos com anticorpos anti-tireóide tem disfunção tireoidiana e é necessário reconhecer que fenômenos auto-imunes, por si só, não conseguem explicar todas as alterações da função tireoidiana na SD.

No trabalho publicado por LOUDON *et al.* (1985), são descritos achados referentes ao estudo da função tireoidiana em 116 indivíduos com SD. Sessenta e sete eram do gênero masculino, e a idade desta população variava entre nove meses e 19 anos e dez meses. Em três casos os autores encontraram taxas diminuídas de T_4 e aumentadas de TSH, sugerindo hipotireoidismo primário, e em um deles foi firmado o diagnóstico de tireotoxicose. A pesquisa de anticorpos anti-tireóide, realizada em 95 pacientes, revelou a presença de anticorpos anti-tireoglobulina em oito. Anticorpos microssomiais estavam presentes em 26. Ao menos um anticorpo mostrava-se positivo em 28 (29%) pacientes do grupo, ocorrendo em 32% dos homens e em 24% das

mulheres. Em crianças normais da mesma idade, a positividade para os anticorpos anti-tireóide é de 0%-7%. Entre os familiares de primeiro e segundo grau destes pacientes, os autores encontraram algumas condições auto-imunes (alopecia areata, vitiligo, diabetes mellitus, disfunção adrenal, anemia perniciosa, hepatite crônica ativa e enteropatia por glúten com anemia hemolítica) em 30%. Os autores afirmam que a associação de anticorpos e doença da tireóide sugere, muito fortemente, uma patogênese auto-imune para esta última.

Estudo longitudinal de SELIKOWITZ (1993), em que 107 crianças com SD foram acompanhadas, mostrou que em um grande número, a disfunção tireoidiana é compensada e transitória, relacionada, talvez, à secreção inadequada do TSH ou à insensibilidade da glândula tireóide ao mesmo hormônio, e não a uma tireoidite auto-imune.

FORT *et al.* (1984) pesquisaram a função tireoidiana em 1130 crianças recém-nascidas com SD e identificaram 11 crianças com quadros de hipotireoidismo congênito tanto na sua forma transitória quanto na persistente. Este número representa cerca de 1% de todas as crianças nascidas com SD e demonstra uma incidência de hipotireoidismo congênito primário persistente de 1:141 crianças, um número 28 vezes maior do que o encontrado na população geral. A incidência de hipotireoidismo congênito transitório foi de 1:337. Estes autores sugerem que o hipotireoidismo primário transitório observado nestas crianças possa representar uma imaturidade do eixo hipófise-tireoidiano.

SHARAV *et al.*, em 1988, descreveram o achado de níveis elevados de TSH e normais de T_3 e T_4 em associação com retardo de crescimento de crianças com SD, mas estes achados não foram confirmados em estudo posterior de SELIKOWITZ (1993).

Clinicamente, o diagnóstico de hipotireoidismo na SD é difícil de ser realizado, pois o quadro encontrado em ambas doenças, é bastante semelhante: pele seca,

constipação intestinal, retardo mental, hipotonia, baixa estatura (MITCHELL *et al.*, 1994).

Os pacientes com SD também têm, como regra geral, tendência para o excesso de peso. Nos Estados Unidos da América, onde dados a respeito deste problema estão disponíveis, por volta dos nove anos de idade, uma grande parte das crianças com SD está acima do percentil 95 para peso (CRONK *et al.*, 1988; LUKE *et al.*, 1994).

Há evidências sugerindo que o aumento de peso na SD não decorre tão somente de aumento na ingestão, nem sequer às custas de um dispêndio energético menor. LUKE *et al.* (1994) demonstraram que a taxa metabólica em repouso nas crianças com SD é menor, a despeito de um nível de atividade física similar. Estes dados levariam a supor que apenas a instalação de hábitos alimentares saudáveis poderia não ser suficiente para evitar-se a obesidade em alguns indivíduos com SD.

As causas da obesidade em pessoas com SD ainda não foram totalmente esclarecidas e, semelhante ao que é observado na população geral, ela é multifatorial. Estudos em crianças com SD encontraram, como fatores determinantes da obesidade, hábitos alimentares inadequados, ingestão energética excessiva, menor taxa de metabolismo basal, menor atividade física, hipotonia e hipotireoidismo (ROGERS e COLEMAN, 1992).

Sabe-se que a maioria dos homens com SD é estéril (ROGERS e COLEMAN, 1992). Várias explicações têm sido apresentadas para este fato, e STEARNS *et al.* (1960) descreveram uma oligoespermia. BENDA em 1969, por outro lado, descreveu a falta de espermatozóides maduros e, portanto, com capacidade de fertilização (SCHWARTZMAN *et al.*, 1999). Uma interrupção no processo normal da espermatogênese foi descrita por alguns autores (PUESCHEL e BIER, 1992).

O estudo de PUESCHEL *et al.*, publicado em 1985, sobre adolescentes do gênero masculino com SD, não revelou diferenças significativas no que diz respeito ao desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários nem quanto ao tamanho dos

genitais externos quando comparados aos padrões observados em adolescentes normais.

Em 1894, ocorreu a primeira descrição de cardiopatia congênita em um indivíduo portador de SD. Uma em cada vinte crianças que nascem com defeito cardíaco tem trissomia do cromossomo 21, comparado com 0,3% do acontecimento em crianças sem cromossomopatia. A má formação cardiovascular encontra-se presente em cerca de 40% das crianças afetadas com esta síndrome. E das crianças com cardiopatia congênita, a frequência do defeito do canal atrioventricular está por volta de 43%; a comunicação interventricular, 32%, comunicação interatrial tipo fossa oval, 10%, tetralogia de Fallot, 6%, persistência do canal arterial, 5%, cabendo 4% a outros tipos de malformações menos freqüentes (MARINO, 1992).

Alguns estudos mencionam que pacientes com Síndrome de Down têm um aumento da susceptibilidade a infecções, uma alta frequência de desordens autoimunes (BURGIO *et al.*, 1983) e um alto risco de malignidade linfoproliferativa (ROBISON *et al.*, 1984). Estudos têm mostrado deficiências das células ligadas à imunidade humoral e, tais como as de função fagocitária (BJORKSTEN *et al.*, 1980). Existe um conflito entre os dados da literatura sobre os níveis anormais de imunoglobulinas, involução tímica, decréscimo do número de células B e T na circulação, alterações nos subgrupos de linfócitos, resposta diminuída a mitógenos e antígenos, decréscimo dos níveis de fatores tímicos e decréscimo ou níveis normais na produção de interleucina (BURGIO *et al.*, 1979; BURGIO *et al.*, 1983; TRINCADO *et al.*, 1984; PHILIP *et al.*, 1986; LEVIN *et al.*, 1975; GRUPTA *et al.*, 1984; FRANCESCHI *et al.*, 1978).

Muito embora se reconheça que indivíduos com SD têm maior susceptibilidade a infecções, que representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade, algumas investigações cuidadosas da imunidade celular e da imunidade mediada por anticorpos não identificaram maiores alterações, mas apenas alterações discretas, tais como leucopenia e macrocitose que podem ser identificadas desde o período pré-natal (THILAGANATHAN *et al.*, 1993).

Sabe-se da importância do timo no que se refere à maturação dos linfócitos-T, de modo que alterações nesta glândula poderiam ter alguma relação com os defeitos imunológicos celulares observados na SD; sabe-se, ainda, que o timo é freqüentemente menor nos indivíduos com SD. Por outro lado, várias alterações histológicas têm sido observadas nesta glândula, tanto na sua porção medular, quanto na cortical, tais como depleção em timócitos, perda da demarcação corticomedular, corpúsculos de Hassal aumentados e evidências de anormalidades na expansão dos precursores das células T e mesmo involução fibrótica de toda a glândula (LAROCCA *et al.*, 1990).

Muito embora o número de linfócitos T circulantes seja normal ou discretamente reduzido, a distribuição dos subtipos de células T mostra-se diferente da habitualmente observada em indivíduos normais (PHILIP *et al.*, 1986).

A imunodeficiência humoral é ainda menos evidente do que a celular e, sua interpretação também é mais complexa, tendo em vista os resultados discrepantes encontrados na literatura. Não têm sido observadas anormalidades importantes nos linfócitos B e os níveis séricos das imunoglobulinas não se mostram alterados de forma muito evidente nem consistente, muito embora haja uma tendência para níveis elevados de IgG e baixos de IgM. A resposta a vários antígenos virais no que se refere à produção de anticorpos é inconsistente. Alguns estudos demonstram uma resposta diminuída ao vírus da influenza, enquanto outros estudos não encontram esta diferença. Defeitos imunológicos não específicos têm sido descritos na SD. Muito embora o número de fagócitos polimorfonucleares seja normal, têm sido descritas quimiotaxia leucocitária reduzida, opsonização e fagocitose leucocitária deficientes, baixa atividade bactericida leucocitária e quimioluminescente dos leucócitos (SCHWARTZMAN *et al.*, 1999).

Muito embora a longevidade na SD tenha aumentado de forma bastante evidente nas últimas décadas, ainda está bem aquém daquela observada na população geral (STEELE e STRATFORD, 1995). Uma das causas desta mortalidade elevada é a freqüente ocorrência de desordens neurológicas nesta população. De acordo com OSTER *et al.* (1975), há uma mortalidade cinco vezes maior devida à senilidade e a

acidentes vasculares cerebrais. RICHARDS e SIDDIQUI (1980) observaram que as taxas de mortalidade na SD e de outros pacientes com deficiência mental eram as mesmas, entre 10 e 30 anos de idade. Após a idade de 30, entretanto, havia um significativo aumento da mortalidade entre os indivíduos com SD.

Em 1876, FRASER e MITCHELL (*apud* CAPONE, 1997), descreveram a “senilidade prematura” em alguns dos pacientes com trissomia 21. Após estes trabalhos iniciais, vários autores escreveram sobre o envelhecimento precoce e quadros demenciais na SD. Já na década de 30, foram descritas alterações histológicas associadas à senilidade precoce e com características muito semelhantes às descritas na demência pré-senil denominada de doença de Alzheimer.

2.2. Zinco

2.2.1. Considerações Gerais

A essencialidade do zinco para o crescimento do *Aspergillus niger* foi descoberta em 1869 por Raulin (*apud* PRASAD, 2001a). Em 1922, o zinco foi descrito por Bertrand e Benson (*apud* PRASAD, 2001a) por ser essencial para o crescimento de plantas, e em 1934, Todd, *et al.* (*apud* PRASAD, 2001a) mostraram que o zinco era importante para o crescimento de ratos deficientes que apresentavam anorexia, retardo no crescimento, linfocitopenia, atrofia testicular e hiperqueratose. Até 1961, acreditou-se que a deficiência de zinco em humanos não poderia ocorrer, visto que a presença do metal era ubíqua e a análise de alimentos mostrava quantidades adequadas de zinco em dietas humanas.

A primeira manifestação da deficiência de zinco em humanos foi o impacto no crescimento de crianças, descrito por PRASAD *et al.* (*apud* PRASAD, 2001a), há aproximadamente, 40 anos. PRASAD *et al.* relataram a deficiência de zinco em rapazes iranianos e egípcios que se alimentavam exclusivamente de cereais e que apresentavam retardo de crescimento, hipogonadismo, hepatoesplenomegalia, pele

seca, letargia mental, geofagia e anemia, os quais responderam positivamente ao tratamento oral com zinco (apud PRASAD, 2001a, 2001b). Assim, depois de comprovar a essencialidade do zinco, houve um grande número de pesquisas para estabelecer o papel efetivo do elemento traço na saúde humana. Nos últimos anos, a deficiência de zinco se tornou um problema nutricional mundial, tanto em países desenvolvidos, como em desenvolvimento. Embora os grupos considerados de risco sejam os recém-nascidos, as crianças, mulheres gestantes e pessoas idosas, a deficiência de zinco pode afetar toda a população (SANDSTEAD e SMITH Jr., 1996; SAZAWAL *et al.*, 1996; GRIDER e YOUNG, 1996; RUZ *et al.*, 1997; SALGUEIRO *et al.*, 2000).

2.2.2. Absorção, Transporte, Metabolismo e Excreção

Em mamíferos, a absorção do zinco se dá no intestino delgado, principalmente no jejuno e em menor proporção no íleo. Esta absorção envolve dois mecanismos: o transporte ativo e o passivo. O transporte ativo é saturado com altas concentrações do metal no lúmen intestinal, sendo que sua eficiência aumenta durante períodos de baixa ingestão. Ao contrário, o transporte passivo por mecanismo de difusão, é inalterado durante períodos de baixo consumo, sua eficiência é proporcional às concentrações de zinco no lúmen. Portanto, a quantidade de zinco na dieta afeta a sua absorção. Em situações de alta ingestão dietética, a absorção fracionada de zinco é reduzida, devido à saturação do mecanismo de transporte. Nesta situação, a absorção se dá por um processo de difusão não específico e insaturável que aumenta linearmente com o aumento da oferta de zinco dietético. Deve-se, portanto, observar que indivíduos com deficiência de zinco possuem capacidade de absorção do zinco maior do que indivíduos sem deficiência, devido à regulação homeostática (LÖNNERDAL, 2000).

A eficiência do processo de absorção está entre 15% e 40% (WHITNEY e ROLFES, 1993). Há também uma secreção endógena de zinco dentro do lúmen intestinal. Este zinco endógeno vem das secreções pancreática, biliar e intestinal, no entanto, o zinco dietético e o endógeno estão submetidos a uma regulação homeostática, e podem ser reabsorvidos nos segmentos distais do intestino, ou

finalmente excretados com as fezes. A principal via de excreção e de regulação de zinco é o trato gastrointestinal resultando em perdas pelas fezes. A perda fecal é uma combinação de zinco dietético não absorvido e de secreção endógena de zinco (KING *et al.*, 2000).

O zinco é também perdido do organismo através dos rins e da pele. As perdas endógenas intestinais podem variar de 0,01 a 0,05 $\mu\text{mol}/\text{dia}$ e da pele, do cabelo e suor cerca de 15 μmol de zinco. As perdas fecais e urinárias aumentam com o aumento da ingestão. Em estado de catabolismo (como em queimados graves), estresse, ocorre aumento significativo das perdas urinárias de zinco. Sob condições normais, 95% do zinco da fração filtrável do plasma é reabsorvido na parte distal do túbulo renal (OMS, 1998; KING *et al.*, 2000).

Após a absorção, o zinco é liberado da célula intestinal através da membrana basolateral por meio dos transportadores, passa para os capilares mesentéricos e é transportado no sangue portal, sendo captado pelo fígado e subseqüentemente distribuído para os demais tecidos (KING e KEEN, 1994).

O transporte de zinco no sangue é efetuado pela albumina, embora outros componentes no plasma possam também se ligar ao metal tais como a α -2 macroglobulina, transferrina, cisteína e histidina (WHITNEY e ROLFES, 1993).

A maior parte do zinco do plasma atinge o fígado, onde é armazenado ligado a metalotioneína hepática. As metalotioneínas são proteínas citosólicas com alta concentração de cisteína e participam do metabolismo do zinco. Essas metaloproteínas podem se ligar a sete átomos de zinco por molécula de proteína, mas podem também se ligar ao cobre com alta afinidade. As isoformas de metalotioneína 1 e 2 são expressas no fígado, intestino, pâncreas e nos rins, sendo que esse processo pode ser induzido por muitos fatores como as dietas ricas em zinco, a IL-1, IL-6, os glicocorticóides, o estresse, etc. Seu papel bioquímico está associado com a detoxificação de metais pesados, “varredura” de radicais livres, redistribuição de zinco corpóreo na infecção aguda ou no estresse, e parece que as reservas hepáticas de

metalotioneínas podem agir como um estoque de zinco para a proteção do organismo contra a deficiência do elemento traço. A metalotioneína intestinal parece agir como um regulador negativo de absorção de zinco, e tem sua participação no efluxo do elemento da mucosa do lúmen intestinal (WHITNEY e ROLFES, 1993; MARET, 2000; DAVIS *et al.*, 1998).

Em trabalhos recentes, foram descritos transportadores de zinco, que possuem um papel importante na regulação do metabolismo deste elemento em nível intracelular. (McMAHON e COUSINS, 1998; McMAHON e COUSINS, 2000).

O gene do transportador ZnT-1 foi descoberto em 1995. Pode ser encontrado em vários tecidos, incluindo intestino, rins e fígado. Existe ainda o transportador ZnT-2 presente no intestino, rins e testículos, o ZnT-3 nos testículos e cérebro e grande quantidade de ZnT-4 nas glândulas mamárias, neste caso, podendo estar envolvido na secreção de zinco no leite (McMAHON e COUSINS, 2000).

A troca rápida de zinco ocorre no plasma, fígado e nos eritrócitos e a lenta no sistema nervoso, nos músculos e ossos. A velocidade tanto para a captação como para a troca do elemento traço nos órgãos e tecidos é regulada pela quantidade de zinco ingerida, podendo o *pool* de trocas lentas ser acelerado em situação de ingestão excessiva do elemento traço (WASTNEY *et al.*, 2000).

2.2.3. Funções do Zinco no Organismo

A importância do zinco na nutrição humana foi demonstrada com a descoberta de processos metabólicos envolvendo esse elemento traço em diversas atividades enzimáticas. Atualmente é conhecida a participação do zinco como componente de mais de 200 enzimas nos tecidos humanos e animais e como parte estrutural de diversas proteínas, hormônio e nucleotídeos (GUTHRIE e PICCIANO, 1994; PRASAD, 1996). O **QUADRO 1** relaciona resumidamente algumas funções do zinco no organismo.

QUADRO 1: Funções do zinco no organismo.

FUNÇÕES DO ZINCO NO ORGANISMO	
Resposta Imune	
Antioxidante	
Cofator enzimático	
Espermatogênese e Esteroidegênese	
Metabolismo de Vitamina A	
Estoque e liberação de insulina	
Metabolismo Energético	
Síntese de Proteínas	
Estabilização de Macromoléculas	
Regulação da transcrição do DNA	
Divisão celular	

Fonte: adaptado de: VALLE e FALCHUK, 1993; UNICEF, 1998; MaCDONALD; 2000; CHAN, 1998.

Uma das importantes funções do zinco está relacionada a sua participação no Sistema de Defesa Antioxidante. O papel fisiológico do zinco como antioxidante é evidenciado por dois mecanismos: proteção de grupos sulfidrílicos contra oxidação e inibição da produção de espécies reativas de oxigênio por metais de transição (BRAY e BETTER, 1990).

Alguns autores sugerem que o zinco inibe as reações de propagação porque o metal aumenta a síntese de metalotioneína. Neste caso, a metalotioneína age como um radical varredor, protegendo as membranas celulares (KELLY *et al.*, 1996). É importante para a integridade estrutural da superóxido dismutase (Cu/Zn-SOD), uma enzima antioxidante (McCORD e FRIDOVICH, 1969). A SOD é especialmente abundante no fígado, na adrenal, nos rins e eritrócitos e sua atividade fica reduzida pela deficiência deste elemento traço (JOHNSON e FISCHER, 1992).

2.2.4. Deficiência de zinco

O zinco é conhecido por possuir um papel central e único no Sistema Imune. Vários estudos demonstram que a sua deficiência aumenta a susceptibilidade a uma variedade de patógenos e doenças na imunidade específica e não específica. Evidências experimentais mostram que a involução tímica pode ser mediada pela concentração de glicocorticóides e pela deficiência de zinco no sangue (RIPA e RIPA, 1995; WELLINGHAUSEN *et al.*, 1997; SHANKAR e PRASAD, 1998).

A timulina é um hormônio (nonapeptídeo) produzido exclusivamente no epitélio tímico e serve como uma importante medida da função secretória do timo (DARDENNE *et al.*, 1982), pois estabelece a maturação e diferenciação de linfócitos T. A timulina necessita de zinco como cofator, sendo que em humanos e animais a deficiência do elemento traço leva a uma disfunção grave das células T, atrofia tímica, regressão do tecido linfóide e decréscimo dos níveis de timulina, os quais podem ser corrigidos com a reposição de zinco (FRAKER *et al.*, 1986).

A presença de 5'NT (ecto-5'- nucleotidase) na membrana necessita de zinco, visto que esta enzima está presente nas subclasses de linfócitos T e B com maior expressão nos linfócitos B CD8+. (SANDSTEAD e ALCOCK, 1997).

Efeitos da deficiência de zinco no sistema imune em células específicas são: linfopenia, em ambos os tecidos linfóides (central e periférico), a depressão de função dos linfócitos T e B, a atividade fagocítica e a deficiência na função bactericida dos neutrófilos, bem como o decréscimo da resposta proliferativa aos mitógenos. Em consideração aos mediadores da imunidade, a deficiência de zinco reduz a atividade da timulina e a produção ou atividade biológica de citocinas múltiplas: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, INF- γ , INF- α e TNF- α . Um achado importante foi que o estado adequado de zinco contribui para preservar a razão CD4:CD8 (SHANKAR e PRASAD, 1998).

O zinco tem um papel essencial na reprodução de homens e mulheres. O elemento é necessário para a síntese e secreção do hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), diferenciação gonadal, crescimento testicular,

formação e maturação de espermatozóides e fertilização. Os efeitos biológicos dos andrógenos e estrógenos são mediados por proteínas de zinco. Tem sido verificado que, a suplementação de zinco pode ser benéfica na esterilidade e impotência nos homens e infertilidade nas mulheres. Mecanismos destas funções envolvem numerosas enzimas zinco-dependentes e a complexidade de todo o processo metabólico não é totalmente entendida (OM e CHUNG, 1996).

A deficiência nutricional de zinco em humanos é bastante prevalente em todo o mundo, principalmente em crianças, adolescentes, idosos, gestantes e lactantes. Muitos fatores, incluindo a dificuldade em se atingir um balanço positivo de zinco logo após o nascimento e o efeito do rápido crescimento contribuem para a depleção de zinco em crianças. Este retardo de crescimento em crianças é a principal característica clínica da deficiência de zinco, explicada pela importância deste elemento nos sistemas enzimáticos envolvidos na divisão e proliferação celular, que necessitam das sínteses de DNA, RNA e proteínas; na expressão gênica, por meio dos fatores de transcrição e na produção do fator de crescimento I semelhante à insulina (IGF-1 ou somatomedina C) – mediador da ação do hormônio de crescimento (GH); bem como, pela menor ingestão de alimentos, em virtude da comprovada hipogeusia, com conseqüente diminuição do apetite (MaCDONALD, 2000; KING e KEEN, 1994).

As causas da deficiência de zinco estão classificadas em dois grupos (PRASAD, 1984). No primeiro grupo existem várias síndromes relacionadas às disfunções metabólicas e genéticas: síndromes de malabsorção, acrodermatite enteropática, Doença de Crohn, alcoolismo, cirrose hepática, doença renal crônica, etc. Neste grupo o tratamento da Doença de Wilson com penicilamina também provoca a deficiência (KELLY *et al.*, 1996). No segundo grupo estão as causas nutricionais, as quais são mais importantes e comuns, tais como o decréscimo da ingestão de zinco ou o consumo de alimentos com conteúdo pobre do elemento traço (FJELD e MUTRU, 1996).

As manifestações clínicas da deficiência de zinco estão relacionadas no

QUADRO 2.

QUADRO 2: Manifestações clínicas da deficiência de zinco.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DEFICIÊNCIA DE ZINCO	
Diarréia	Alopecia
Aumento do risco de aborto	Letargia Mental
Defeitos no tubo neural do feto	Alterações na pele
Prematuridade Gestacional	Desordens Emocionais
Intolerância à glicose	Hiperamoniemia
Anormalidades de Adaptação ao escuro	Perda de peso
Anorexia	Hipogeusia

Fonte: adaptado de: OMS, 1998; MacDONALD, 2000; PRASAD, 1985; PRASAD, 1996; KING e KEEN, 1994; HAMBIDGE, 2000.

Também constituem risco para a deficiência em zinco, fatores como: alterações na absorção intestinal, aumento das perdas ou aumento das necessidades causadas por crescimento e reprodução, perdas pela pele por excessivo suor e por hemorragia gastrointestinal crônica, associados com baixa ingestão deste elemento traço (HAMBIDGE, 2000).

2.2.5. Diagnóstico do Estado Nutricional relativo ao zinco

O maior problema tem sido encontrar um índice laboratorial fidedigno para estimar o estado nutricional relativo ao zinco quanto à deficiência ou toxicidade. Diferentes testes clínicos e laboratoriais, analisados em conjunto com os resultados de suplementação de zinco, têm mostrado evidências de deficiência em várias populações (CHICOUREL, 2001; PEDROSA, 1997).

Os indicadores para se determinar o estado nutricional relativo ao zinco estão relacionados no **QUADRO 3**.

QUADRO 3: Indicadores do estado nutricional relativo ao zinco.

INDICADORES DO ESTADO NUTRICIONAL RELATIVO AO ZINCO
Concentração de zinco no plasma
Concentração de zinco sérico
Metalotioneína plasmática
Metalotioneína eritrocitária
Concentração de zinco nos eritrócitos
Concentração de zinco nos leucócitos
Concentração de zinco na urina
Atividade da 5'nucleotidase
Atividade das carboxipeptidases.
Atividade da anidrase carbônica
Atividade da fosfatase alcalina
Concentração de zinco no cabelo
Consumo dietético de zinco

Fonte: adaptado de: KING, 1990; GIBSON, 1990.

2.3. Zinco e Síndrome de Down

Foram estudados 22 pacientes com SD (16 meninos e 6 meninas) tratados com sulfato de zinco durante 6 a 9 meses. Quinze pacientes alcançaram um percentil mais alto na taxa de crescimento. A velocidade de crescimento para a estatura mudou de 23.84 ± 7.98 mm/6 meses para 40.80 ± 7.68 mm/6 meses. Os níveis séricos de hormônio de crescimento eram 5.94 ± 4.89 ng/mL comparados com 7.49 ± 6.75 ng/mL antes e depois de terapia, respectivamente. Os níveis séricos de somatomedina passaram de 160.27 ± 68.88 mU/mL para 205 ± 124.07 mU/mL depois de terapia. Em conclusão, os autores referem que a terapia com sulfato de zinco em pacientes com SD favorece a velocidade de crescimento (NAPOLITANO *et al.*, 1990).

O estudo desenvolvido por LICASTRO *et al.* (1993), encontrou em 51 crianças com SD, quando comparadas com o grupo controle (n=15), níveis aumentados de TSH,

diminuídos de T_3 reverso e normais de T_3 e T_4 , além da redução de zinco plasmático e timulina, um hormônio dependente deste elemento traço. Após a suplementação com sulfato de zinco via oral, os níveis de zinco plasmático, a timulina, o TSH e T_3 reverso foram restaurados. Um ano após da interrupção do tratamento com zinco, as crianças com SD apresentaram novamente uma diminuição de zinco no plasma e um leve aumento de TSH.

Após avaliações semestrais para verificar o efeito da suplementação cíclica com sulfato de zinco em indivíduos com SD, hipozincêmicos e com hipotireoidismo subclínico, BUCCI *et al.* (1999) observaram o aumento da função tireoideana com níveis gradativamente diminuídos de TSH, o qual se encontrava aumentado no início do estudo, em pacientes com deficiência de zinco no plasma, sendo que no final do estudo, não haviam diferenças significativas entre os níveis de TSH encontrados no grupo SD hipozincêmico e no grupo normozincêmico. Os pesquisadores encontraram neste estudo uma correlação inversa entre a idade e os níveis de T_3 e entre o zinco e o TSH.

Variáveis clínicas e bioquímicas e os níveis de zinco, em 120 indivíduos com SD, quando comparados, apresentaram resultados bastante discordantes quanto à efetividade da suplementação do elemento traço. Os pacientes com SD foram subdivididos em dois grupos de participantes, um grupo com níveis normais de zinco e o segundo com níveis reduzidos do elemento traço. Nenhuma diferença significativa foi achada entre os dois grupos, com relação à secreção de hormônio de crescimento, a presença de hipo ou hipertireoidismo e os níveis dos hormônios tireoideanos, TSH e T_3 e T_4 totais e livres (ROMANO *et al.*, 2002).

O fato de crianças com cromossomo 21 excedente apresentarem maior vulnerabilidade a infecções do que a população em geral sugere a possível presença de alguma alteração imunológica (COOLEY e GRAHAM, 1991).

O zinco é um cofator de várias enzimas que afetam diversas respostas imunológicas; baixo nível sérico deste elemento tem sido apontado como possível razão para a quimiotaxia deficiente que pode ser observada na SD, uma vez que este

elemento tem um papel na promoção da quimiotaxia, atuando também como um cofator na resposta das células T (LOCKTICH *et al.*, 1987).

As concentrações de imunoglobulinas foram avaliadas em 110 indivíduos com Síndrome de Down em diferentes idades (SD1 = 1-9 anos; SD2 = 6-15; SD3 = 15-35) e comparadas com um grupo controle no mesmo estágio de vida (n=110). As concentrações séricas de IgA foram significativamente mais altas em todos os grupos com SD, sendo que a IgA se encontrava mais elevada em SD1 e SD2. Os níveis séricos de zinco foram menores em todos os grupos com SD (SUSTROVA e STRBAK, 1994).

No estudo já citado anteriormente, realizado por ROMANO *et al.* (2002), não foi encontrada nenhuma diferença significativa com relação aos anticorpos antigliadina, IgA e IgG, presença de doença celíaca, relação CD4/CD8, imunoglobulinas G totais e subclasses quando foram comparados dois grupos com SD (n=120), um com níveis normais de zinco e o segundo com níveis reduzidos do elemento traço.

Disfunções imunes, níveis de zinco plasmático, e presença de doença gastrointestinal foram investigados em 43 crianças com SD. Linfócitos T periféricos com fenótipos de células *helper* ou cluster de diferenciação 4 (CD4) estavam diminuídos. Células T ativas circulantes (CD3/HLA-DR-células positivas) e linfócitos granulares (CD16/CD56 células positivas) estavam aumentados. Níveis plasmáticos de interleucina-6 estavam mais altos em crianças com SD do que em controles (n=18). Muitas destas crianças mostraram níveis séricos aumentados de imunoglobulina-G (IgG) específica para antígeno de gliadina. O aumento sérico de interleucina-6 estava relatado por idade e correlacionado com os níveis anti-gliadina IgG em SD. Os níveis de zinco no plasma se encontravam mais baixos em crianças com SD e doença celíaca e naqueles com anti-gliadina IgG do que nas crianças com SD sem anti-gliadina IgG detectável (LICASTRO *et al.*, 2001).

LICASTRO *et al.* (1994) estudaram os efeitos de uma suplementação oral de zinco, com duração de quatro meses, sobre os parâmetros imunológicos de 21

indivíduos com SD com idades variando entre 7 e 15 anos. O zinco foi administrado na forma de 1 mg de sulfato por quilograma de peso corporal por dia. Níveis plasmáticos do metal foram monitorados durante todo o procedimento, a fim de se evitar possível acúmulo. Os autores observaram melhoras em alguns dos parâmetros controlados: atividade proliferativa dos linfócitos, os níveis de timulina e funções dos neutrófilos, ao lado de um número menor de quadros infecciosos e da incidência de estados febris, concluindo que no grupo estudado houve efeitos benéficos.

Análises retrospectivas de 5 pacientes com SD, os quais apresentavam infecções recorrentes, revelaram que todos tinham níveis baixos de timulina. Três pacientes tinham baixos níveis de zinco que normalizaram após reposição do elemento traço. Porém os níveis de timulina foram persistentemente baixos em 4 dos 5 pacientes com SD, apesar de manterem níveis celulares normais de zinco (BRIGINO *et al.*, 1996).

Pacientes com Síndrome de Down também tendem a desenvolver uma demência que possui surpreendentes similaridades com a doença de Alzheimer. Tem sido sugerido que este fato pode ser consequência do aumento da peroxidação lipídica, como um efeito secundário do acréscimo em 50% na atividade da Cu/Zn superóxido dismutase devido a expressão aumentada do gene em células de pacientes com a presença adicional de um cromossomo 21 (ANNERÉN *et al.*, 1989).

Um trabalho desenvolvido por DE LA TORRE *et al.* (1996) investigou a atividade da CuZnSOD de uma população de pacientes com SD, apresentando cariótico de trisomia completa e parcial do cromossomo 21, translocação e mosaicismos, para confirmar o efeito da dosagem do gene para a SOD. Na população com trissomia completa do cromossomo 21, a atividade da SOD foi aumentada em 42%; na população com trisomia parcial, translocação e mosaicismos, a atividade da SOD era normal. Na população diagnosticada como SD, mas não cariotipada, a atividade da SOD foi aumentada em 28%. Nenhuma diferença foi encontrada entre o gênero e a idade.

O envelhecimento rápido na SD é uma característica bastante comum, que pode ser atribuído à hiper expressão de Cu/Zn – superóxido dismutase (SOD1). A superóxido dismutase está envolvida na proteção celular quanto à toxicidade de oxigênio. Porém, vários documentos relataram que a hiperexpressão da CuZn-SOD também pode causar danos oxidativos às células. Como consequência, a formação excessiva de radicais hidroxil poderá levar à lesão oxidativa, aumentando a frequência de danos ao DNA induzida por peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e cobre e levando, portanto, ao envelhecimento rápido (MIDORIKAWA e KAWANISHI, 2001; LEE *et al.*, 2001).

O estresse oxidativo é uma situação na qual o balanço pró-oxidante-antioxidante tende em favor do primeiro. Isso pode ser devido a fontes exógenas de radicais livres ou estresse endógeno. Tais danos podem atingir todos os tipos de moléculas, incluindo DNA, lipídeos, proteínas e carboidratos. Portanto, o estresse oxidativo pode estar envolvido em processos tais como: mutagênese, peroxidação lipídica, oxidação de proteínas e danos de carboidratos (SIES, 1993), e pode ser causado como consequência da depleção dos níveis de antioxidantes, ou pelo aumento da formação de EROs, contribuindo assim para os processos de envelhecimento e doenças (SIES, 1993; SALGANIK *et al.*, 1994).

Trinta e um pacientes com Síndrome de Down foram investigados com o intuito de estudar a presença de apoptose nas células do sangue, relacionando-a aos níveis de zinco no plasma. Vinte pacientes foram submetidos a uma terapia com sulfato de zinco ($ZnSO_4$) e dezenove ficaram sem o respectivo tratamento. Anteriormente ao tratamento, observou-se a presença de apoptose nas células do sangue destes pacientes, enquanto que após a suplementação foi verificada uma redução no número de células apoptóticas. Estes resultados sugerem que o processo de células programadas para morrer no sangue de pacientes com Síndrome de Down está relacionado com os níveis de zinco no plasma, uma vez que a concentração adequada do elemento traço inibe a atividade das endonucleases e conseqüentemente a fragmentação de DNA (ANTONUCCI *et al.*, 1997).

A apoptose é um mecanismo de morte celular programada, diferente da necrose, pois tem um papel importante em grande número de processos biológicos (GERSCHENSON e ROTELLO, 1992). Células programadas para morrer são relatadas no “turn-over” celular em tecidos normais e na morte de células tumorais após tratamento (LINETTE e KORSMEYER, 1994), as quais também são detectadas em células obtidas de neurônios de pacientes com SD (BUSCIGLIO e YANKNER, 1995). O processo apoptótico é mediado em estágios avançados por endonucleases, as quais produzem uma fragmentação intranucleosomal de DNA (EARNSHAW, 1995).

Estudos realizados em timócitos de ratos evidenciaram a presença de três endonucleases, α , β (DNase II) e γ (DNase I), demonstrando que a γ DNase está envolvida na fragmentação do DNA durante a apoptose. A α e a β endonucleases são ativadas por uma proporção precisa de Ca^{2+} e Mg^{2+} e a γ endonuclease é inibida por Zn^{2+} (TANUMA e SHIOKAWA, 1994). Este íon mais tarde possui um importante papel nas células em crescimento e na diferenciação celular, incluindo células programadas para morrer (ZALEWSKI *et al.*, 1991) e o seu aumento no plasma causa o desaparecimento de células mielóides imaturas no sangue de pacientes com SD por um mecanismo apoptótico (TRUBIANI *et al.*, 1996).

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

- ✓ Avaliar o estado nutricional relativo ao zinco de crianças com Síndrome de Down.

3.2. Objetivos Específicos

- ✓ Avaliar o estado nutricional dos indivíduos com Síndrome de Down e do grupo controle por meio de índices antropométricos.
- ✓ Avaliar o consumo alimentar e a probabilidade de adequação de energia e dos nutrientes da dieta.
- ✓ Avaliar a concentração de zinco no sangue e na urina.
- ✓ Verificar se existe correlação entre os resultados obtidos pelos índices antropométricos, dados dietéticos e os parâmetros bioquímicos de zinco.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. Protocolo Experimental

Este estudo foi realizado em um grupo de 35 crianças (18 meninos e 17 meninas) portadoras de Síndrome de Down atendidas no Ambulatório de Genética do Hospital Infantil Darcy Vargas localizado no bairro do Morumbi, na cidade de São Paulo.

O grupo controle foi composto por 33 crianças (16 meninos e 17 meninas) saudáveis, sem nenhum tipo de anormalidade genética e/ou cromossômica, voluntárias, residentes no Município de São Paulo e que possuíam características semelhantes aos indivíduos com Síndrome de Down quanto ao gênero e estágio de vida. Para isto foi necessário um processo de recrutamento e seleção desses indivíduos por meio da divulgação escrita e verbal.

A participação dos sujeitos da pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Hospital Darcy Vargas e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo **(ANEXO 1)**.

Todos os procedimentos realizados com os participantes da pesquisa foram efetuados em locais apropriados, sob condições físicas e estruturais compatíveis com a necessidade da mesma.

A seleção dos voluntários foi feita no período compreendido entre julho de 2000 a junho de 2001. A primeira etapa foi desenvolvida por meio do preenchimento de um formulário denominado "Registro de Dados do Participante da Pesquisa" **(ANEXO 2)**, contendo dados pessoais e clínicos, para identificar o uso de medicamentos, suplementos vitamínicos ou minerais e a presença de algum tipo de infecção (gripe etc.) ou outra doença aguda no momento da coleta. Para tanto, foi realizada anteriormente, uma apresentação oral, completa e pormenorizada do projeto, sua natureza, seus objetivos, métodos, benefícios previstos e outras questões pertinentes ao estudo.

Os critérios de inclusão para os indivíduos com Síndrome de Down e do grupo controle foram:

- Estágio de vida entre 4 a 11 anos;
- Não possuir sinais de maturação sexual, conforme a classificação de TANNER e WHITEHOUSE (1976);
- Ausência do uso de suplemento vitamínico-mineral e/ou fármacos com potencial de interferir no perfil bioquímico de zinco;
- Não apresentar qualquer tipo de infecção (gripe etc.) ou outra doença em fase aguda.

Por se tratarem de indivíduos vulneráveis e por não possuírem capacidade civil para dar o seu consentimento livre e esclarecido, ao aceitar participar do estudo, cada sujeito da pesquisa foi assistido por seu representante legal, o qual deu a sua autorização por escrito (**ANEXO 3**), 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.

Os indivíduos com Síndrome de Down passaram por exames clínicos e laboratoriais de rotina no ambulatório do hospital para acompanhamento médico, e no respectivo local se coletou dados quanto ao peso, consumo de alimentos, a estatura e maturação sexual.

O grupo controle foi submetido ao mesmo procedimento, porém, o respectivo levantamento dos dados foi obtido no laboratório de Minerais da FCF/USP. A coleta de sangue foi realizada no Hospital Darcy Vargas para o grupo SD e no Laboratório de Análises Clínicas da FCF/USP para o grupo controle. As análises hematológicas dos participantes da pesquisa foram realizadas pelo Laboratório de Análises Clínicas da FCF/USP.

Os responsáveis pelas crianças foram informados de todos os resultados das análises realizadas e orientados para procurar uma Unidade de Saúde quando na

presença de alguma anormalidade. O fluxograma das várias etapas desenvolvidas na pesquisa está representado na **FIGURA 1**.

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

FIGURA 1. Fluxograma das etapas desenvolvidas na pesquisa, 2000/2001.

4.2. Parâmetros Antropométricos

O peso corporal foi obtido por meio de uma balança antropométrica da marca Filizolla®, com capacidade total de 150 kg e variação de 100 gramas. Este dado foi registrado em kilogramas (kg), e obtido com a criança sem calçados, em jejum e com o mínimo possível de vestuário.

A medida da estatura foi determinada por meio de um antropômetro com variação mínima de 1 mm (milímetro), fita métrica de fibra de vidro e esquadro móvel em ângulo de noventa graus. O instrumento de medida foi afixado junto à parede, em solo plano e sem rodapé. Ao medir a estatura, a criança se encontrava sem calçados, de pés unidos e próximos à parede, em posição ereta, com os braços pendentes ao longo do corpo, o dorso e a cabeça encostados ao plano vertical da fita, e com o olhar para o horizonte. A estatura foi registrada em cm (centímetros).

A tomada das medidas antropométricas foi feita por uma única pessoa para eliminar possíveis erros entre examinadores e com cuidado, para assegurar a confiabilidade das estimativas.

Foram aplicados os índices de peso/idade (P/I), estatura/idade (E/I), e peso/estatura (P/E), utilizando as variáveis de gênero, idade, peso e estatura. Para expressar os resultados obtidos com a aplicação destes índices, foram utilizadas as unidades de escore-Z do desvio-padrão por meio do *software* EPI INFO 2000 versão 1.1.1.

O escore Z foi calculado com a finalidade de indicar em unidades de desvio-padrão, o sentido e o grau com que um determinado escore bruto se afastava da mediana da distribuição (FERREIRA, 2000).

$$Z = \frac{(\text{valor obtido} - \text{valor mediano da referência})}{\text{Desvio padrão da referência}}$$

O padrão antropométrico de referência utilizado para a avaliação nutricional foi o da *National Center for Health Statistics* (NCHS, 1977), segundo as recomendações da

Organização Mundial da Saúde (OMS, 1995) para uso internacional, e do Ministério da Saúde (1990) para estudos relativos à população brasileira. Os valores do índice P/E não apresentados pelo *software*, foram obtidos pelo documento “*Antropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutricional Status*” de FRISANCHO (1990), que usou dados antropométricos do NCHS para a confecção de tabelas antropométricas de referência.

Os indivíduos com Síndrome de Down também foram avaliados segundo as curvas de crescimento dessas crianças (CRONK *et al.*, 1988).

Os pontos críticos da distribuição foram compreendidos entre < -2 escore Z; de -2 a $+2$ escore Z e $> +2$ escore Z.

A determinação dos indicadores foi baseada no **QUADRO 4**, considerando o valor de ± 2 DP como pontos críticos para o diagnóstico de *déficit* ou excesso nas medidas antropométricas (OMS, 1995).

QUADRO 4: Interpretação dos resultados obtidos a partir do ponto de corte ± 2 DP para os diferentes índices antropométricos em crianças.

Desvio Padrão	Peso/Idade	Estatura/Idade	Peso/Estatura
< -2DP	Baixo peso ou DEP	Baixa estatura ou DEP pregressa ou crônica	Perda de peso recente ou em andamento
> 2DP	Excesso de peso ou obesidade	Estatura acima da média	Excesso de peso ou obesidade
-2 a 2DP	Normalidade	Normalidade	Normalidade

Fonte: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1995.

4.3. Parâmetros Dietéticos

Para o levantamento do consumo de alimentos foi utilizado o inquérito alimentar de acordo com a técnica de Registro de Alimentos (**ANEXO 5**), empregado por três dias, compreendendo dois dias da semana e um dia do final de semana.

Todos os responsáveis pelos participantes da pesquisa foram orientados quanto ao preenchimento regular do formulário, conforme **ANEXO 4**, e ao cuidado que deveriam ter quanto às informações prestadas, referentes à descrição da preparação, ao tipo e horário de refeição, ou do(s) alimento(s) fornecido(s), sua marca, caso fosse industrializado, e a quantidade consumida, registrada em medidas caseiras. No recebimento dos formulários, os dados foram conferidos, para eliminação das dúvidas e averiguação das intercorrências, caso elas viessem a acontecer.

O cálculo da ingestão de energia, macronutrientes (proteínas, glicídios e lipídios), e micronutrientes foi determinado por intermédio do programa de computação VIRTUAL NUTRI 1996, versão 1.0, da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (PHILIPPI *et al.*, 1996).

Todos os alimentos industrializados, consumidos pelos indivíduos e não encontrados no banco de dados do programa, foram incluídos mediante o levantamento da composição nutricional encontrada nos rótulos das embalagens fornecidos pelo responsável de cada participante. Quanto às medidas caseiras utilizadas e registradas no inquérito e não apresentadas pelo *software* e nas tabelas de equivalência dos pesos de medidas caseiras, estas foram simuladas em laboratório conforme a quantidade referida e a descrição do alimento para posterior estimativa em balança de mesa digital semi-analítica marca Filizolla®. Ainda assim, as preparações e os alimentos cujos valores nutricionais não eram apresentados nas embalagens ou no programa, ou mesmo apresentados de forma incompleta, e aqueles consumidos, registrados em medidas caseiras, os quais a sua reprodutibilidade seria inviável em laboratório, foram introduzidos no programa com suas respectivas composições nutricionais por meio das informações obtidas em tabelas de composição de alimentos e de medidas caseiras (McCANCE e WIDDOWSON'S, 1991).

Médias e desvios padrão da quantidade de energia e dos nutrientes ingeridos durante os três dias de registro, por refeição e por dia, foram calculados para cada um dos indivíduos e grupos, definidos por estágio de vida e gênero.

A adequação da ingestão de energia, macronutrientes e zinco foi determinada segundo os padrões estabelecidos pela *National Research Council* (NRC/RDA, 1989; NRC/DRI, 2000). Devido às mudanças ocorridas em relação à redistribuição do estágio de vida nas recomendações da *Dietary Reference Intakes* (NRC/DRI, 2000), os indivíduos foram separados em subgrupos, conforme o critério abaixo:

- Estágio de vida: entre 4 e 6 anos, 7 e 10 anos e 11 anos de idade, para a adequação de energia e macronutrientes;
- Estágio de vida: entre 4 e 8 anos e 9 e 11 anos de idade, para a adequação de zinco.

Para o grupo Síndrome de Down, a adequação de energia também foi realizada comparando os valores obtidos com as calorias recomendadas por quilograma de peso ideal para a estatura, (SCHWARTZMAN *et al.*, 1999) de acordo com as *Recommended Dietary Allowances* (NRC/RDA, 1989). Os valores de calorias recomendados para crianças com Síndrome de Down foram obtidos utilizando-se a estatura segundo o estágio de vida, de acordo com a curva de crescimento dessas crianças (CRONK *et al.*, 1988). O peso ideal para a estatura foi obtido utilizando-se o referencial de peso e estatura da curva de crescimento de crianças normais (NCHS).

Para a avaliação da ingestão de zinco e ferro, utilizou-se a metodologia descrita nas novas recomendações nutricionais, com o objetivo de minimizar os erros potenciais, considerando a ingestão individualmente quanto à variação intrapessoal das necessidades e da ingestão (NRC/DRI, 2000). Portanto, o cálculo utilizado foi:

$$D/DP_D$$

D = Diferença entre a média da ingestão e a EAR

DP_D = Desvio padrão da D

$$D = MI - EAR$$

MI = Média da ingestão de cada indivíduo

EAR = Valor estimado de ingestão media para o respectivo nutriente

$$DP_D = \sqrt{(DPn)^2 + (DPi/n)^2}$$

DPn = Desvio padrão da necessidade que está entre 10 e 15% da EAR para a maioria dos nutrientes

DPi = Desvio padrão intrapessoal da ingestão obtido em inquéritos dietéticos populacionais

n = número de dias de avaliação da ingestão do indivíduo

4.4. Material e Procedimentos

4.4.1. Água

A fim de evitar qualquer tipo de comprometimento nos resultados das análises, a água utilizada no preparo das soluções, na diluição das amostras e descontaminação de materiais foi desionizada e/ou do tipo Milli Q®.

4.4.2. Reagentes

Os reagentes utilizados nas análises foram compatíveis com grau de pureza analítica P.A.

4.4.3. Controle da metodologia analítica de zinco

Para o controle da metodologia na análise de zinco, foi empregado um padrão de referência certificado, que foi preparado na concentração exigida, dentro do intervalo de confiança, denominado “*Second-Generation*” (*Biological Reference Material*), material liofilizado e obtido de soro humano.

4.4.4. Descontaminação de material

Com a finalidade de minimizar a contaminação por metais, todas as vidrarias e todos os recipientes plásticos utilizados durante a coleta de material biológico, o seu processamento e as análises das amostras, foram anteriormente lavados com detergente neutro, enxaguados em água desionizada, imergidos em solução de ácido nítrico a 30%, por no mínimo 12 horas, e enxaguados por 10 vezes em água corrente desionizada.

4.5. Coleta do Material Biológico

4.5.1. Obtenção da urina de 24 horas

Para a coleta de urina 24 horas, foram distribuídos aos participantes, recipientes e funis, devidamente desmineralizados, etiquetados e protegidos em sacos plásticos selados, acompanhados das instruções para a devida coleta (**ANEXO 6**).

No recebimento do material com a respectiva amostra, a urina foi homogeneizada e medida com o auxílio de uma proveta desmineralizada para o registro do volume urinário total. Subseqüentemente, as alíquotas foram distribuídas em frascos, sem conservantes, sendo a seguir estocadas em freezer a -80° C.

4.5.2. Coleta e Separação dos componentes do sangue

As amostras de, no máximo, 10 mL de sangue, foram obtidas entre 7:00 e 9:00 horas da manhã, conforme a data correspondente a coleta (**ANEXO 7**), estando os participantes em jejum por no mínimo 12 horas. O sangue foi coletado com o uso de seringas plásticas e agulhas de aço inoxidável, ambas estéreis e descartáveis.

O sangue total foi distribuído em dois tubos da seguinte forma:

- 1) 2 mL em um tubo de vidro contendo EDTA (1 mg/mL) como anticoagulante para a determinação da concentração de hemoglobina e do volume hematócrito ^(*);
- 2) 8 mL em outro tubo de centrifuga, previamente desmireralizado, com 80 µL de citrato de sódio a 30% (10 µL/mL de sangue) para a determinação da concentração de zinco no plasma e nos eritrócitos.

O plasma foi separado do sangue total após centrifugação a 3000 x g, por 15 minutos e temperatura de 4° C, extraído através de uma pipeta automática e colocado em “eppendorfs” desmireralizados, os quais foram acondicionados a -80°C.

Para a obtenção da massa de eritrócitos, o sangue foi lavado por três vezes com 5 mL de solução salina isotônica a 0,9%, homogeneizado cuidadosamente por inversão e centrifugado a 10000 x g, durante 10 minutos, a 4° C, sendo o sobrenadante descartado em cada processo. Após a última centrifugação, os eritrócitos foram criteriosamente extraídos através de micropipeta, colocados em tubos “eppendorfs” desmireralizados e mantidos a -80°C.

4.6. Determinação dos Parâmetros Hematológicos

A dosagem de hemoglobina (Hb) e a determinação do volume hematócrito (Ht) foram obtidas em contador hematológico automático, no sangue total, colhido com EDTA. A hemoglobina foi determinada pelo método da cianometahemoglobina e o volume hematócrito foi calculado pelo aparelho, levando-se em conta os valores de hematimetria (HTM) e Volume Corpuscular Médio (VCM), de acordo com a fórmula: $VCM = Ht/n$ e, portanto $Ht = VCM \times n$, onde o VCM é medido no aparelho e o n é formado pelos algarismos da casa dos milhões e da casa da centena de milhar do número global de hemácias/mm³ de sangue, expresso em %.

^(*) As determinações hematológicas foram realizadas pelo Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

O critério para o diagnóstico de anemia foi estabelecido segundo a recomendação da *World Health Organization* (STOLTZFUS e DREYFUSS, 1998) para os valores obtidos de hemoglobina e do volume hematócrito (**QUADRO 5**).

QUADRO 5. Valores limites utilizados para definir anemia por deficiência de ferro.

Grupo por idade ou Gênero	Hemoglobina (g/dL)	Vol. hematócrito (%)
Crianças 6m a 5a ¹	<11,0	<33
Crianças 5 a 11a	<11,5	<34

Fonte: STOLTZFUS e DREYFUSS, 1998 ¹ meses (m) e anos (a).

4.7. Parâmetros bioquímicos de avaliação do zinco

4.7.1. Determinação do zinco no plasma

A determinação da concentração de zinco no plasma foi realizada por espectrofotometria de absorção atômica (RODRIGUEZ *et al.*, 1989).

A leitura foi feita em espectrofotômetro de chama Hitachi Z 2000[®], equipado com lâmpada de catodo oco, calibrado nas seguintes condições: comprimento de onda de 213,9 nm, fenda 1,3 nm, chama oxidante com mistura de acetileno (25): ar (40) e energia de corrente a 6.5 mA.

Para obter a curva de calibração foi utilizado o padrão comercial Titrisol[®] (MERCK) nas concentrações de 0,1; 0,2; 0,3, 0,5 e 1,0 µg/mL. A diluição do padrão foi feita com o uso de uma solução preparada com água Milli-Q[®], ácido nítrico a 1% e glicerol a 3%, este último com a finalidade de igualar a viscosidade entre o padrão e a amostra.

As amostras de plasma foram diluídas com o uso de água Milli Q[®] na proporção de 1:4 e aspiradas diretamente na chama do aparelho.

Os resultados foram expressos em $\mu\text{g Zn/dL}$, representando a média das leituras feitas em triplicatas e das concentrações das amostras em duplicatas. Para o diagnóstico da deficiência de zinco no plasma, considerou-se o ponto de corte, o valor de $75 \mu\text{g/dL}$ (IYENGAR e WOTTIEZ, 1988).

4.7.2. Determinação do zinco nos eritrócitos

A determinação de zinco nos eritrócitos foi realizada por espectrofotometria de absorção atômica (WHITEHOUSE *et al.*, 1982), seguindo a metodologia padronizada por CORDEIRO (1994).

Como padrão foi utilizado o Titrisol® (MERCK), preparado por diluição em água Milli-Q® contendo 1% de ácido nítrico nas concentrações de 0,1; 0,2; 0,3; 0,5 e 1,0 $\mu\text{g/mL}$.

Para a dosagem do zinco eritrocitário e expressão dos resultados em massa de zinco por massa de hemoglobina, foram procedidas duas diluições dos eritrócitos. A primeira diluição, denominada Lisado 1, feita a partir de $300 \mu\text{L}$ da amostra na proporção 1:4, a segunda diluição, para a obtenção do Lisado 2, foi realizada com uma alíquota de $400 \mu\text{L}$ do Lisado 1 em $3600 \mu\text{L}$ de água Milli-Q®. O Lisado 1 foi utilizado para análise de hemoglobina e o Lisado 2 para determinação da concentração de zinco. Após cuidadosa homogeneização, as amostras do Lisado 2 foram aspiradas diretamente no espectrofotômetro de absorção atômica, sob as mesmas condições descritas no item 4.5.1.

Os resultados da determinação de zinco nos eritrócitos foram expressos em $\mu\text{gZn/mL}$ de eritrócitos, representando a média das leituras feitas em triplicatas e das concentrações das amostras em duplicata.

A determinação da concentração de hemoglobina foi feita pelo método da cianometahemoglobina (VAN ASSENDELFT, 1972). Para isto, foi necessária uma alíquota, em triplicata, de $20 \mu\text{L}$ do Lisado 1, diluída em 5 mL de Solução de Drabkin,

sendo o Padrão de Hemoglobina, Labtest®, obtido pelo mesmo procedimento da amostra. A leitura, em triplicata, foi feita no espectrofotômetro UV visível Hitachi®, modelo U1100, em comprimento de onda de 540 nm. O resultado foi expresso em g/dL pela aplicação da Constante 10, dividida pela Média das Absorbâncias do Padrão para a obtenção do Fator de Calibração, o qual foi multiplicado pela Média das Absorbâncias da Amostra e pelo Fator de Diluição.

Para expressar os resultados em $\mu\text{g Zn/gHb}$, as médias das concentrações de zinco obtidas em $\mu\text{g Zn/mL}$ de eritrócitos foram multiplicadas pelo Fator de Diluição Total do Experimento e divididas pela concentração de Hb/mL de eritrócitos.

Considerou-se como ponto crítico para deficiência de zinco nos eritrócitos, o valor de 10 $\mu\text{g Zn/mL}$ de eritrócitos (BRODY, 1994) e de 40 $\mu\text{g Zn/gHb}$ (GUTHRIE e PICCIANO, 1994).

4.7.3. Determinação do zinco na urina

A determinação da concentração de zinco na urina foi executada por espectrofotometria de absorção atômica (KILLERICH *et al.*, 1980) utilizando-se o mesmo equipamento e as condições descritas no item anterior.

Para fazer a curva de calibração, foi utilizado o padrão comercial Titrisol® (MERCK), diluído em água Milli-Q®, glicerol a 3% e ácido nítrico a 1% nas seguintes concentrações: 0,1; 0,2; 0,3, 0,5 e 1,0 $\mu\text{g/mL}$.

As amostras de urina foram homogeneizadas, não diluídas e aspiradas diretamente na chama do aparelho.

Os resultados foram calculados em $\mu\text{g Zn/mL}$ de urina e transformados em $\mu\text{g Zn/24h}$, considerando o volume urinário de 24 h, representando a média das leituras em triplicatas.

Considerou-se como valores normais a excreção de zinco na urina entre 300 e 600 $\mu\text{gZn}/24\text{h}$ (GIBSON, 1990).

4.7.4. Determinação de Creatinina Urinária

A determinação de creatinina urinária foi realizada pelo método cinético, pela técnica da LABTEST® (*).

As alíquotas de cada urina foram homogeneizadas e diluídas 25 vezes com água destilada e em, 0,1 mL dessa amostra diluída, foram adicionados 1 mL de picrato alcalino (ácido pícrico + NaOH na proporção 1:1). Após rápida agitação procederam-se as leituras das absorbâncias aos 30 e 90 segundos, em espectrofotômetro (VP Abbot Series II®) com comprimento de onda de 510 nm ajustado com água destilada.

Os resultados foram expressos em $\text{mg}/24\text{h}$, considerando o volume urinário/24h. Estes dados foram utilizados para expressar a excreção urinária de zinco pela *Razão $\mu\text{mol Zn}/\text{mmol Creatinina}$* . As conversões destas medidas foram feitas multiplicando-se o fator 0,0153 pelos valores de zinco em μg e 0,00884 para os valores de creatinina em mg (YOUNG, 1987).

4.8. Análise Estatística

No tratamento estatístico dos resultados, foi realizada primeiramente, uma análise descritiva das variáveis observadas nos grupos que participaram da pesquisa, por meio da apresentação da média, mediana, do desvio padrão e dos valores mínimo e máximo.

(*) As determinações de creatinina urinária foram realizadas pelo Departamento de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Para testar a normalidade dos dados foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov, sendo assim, para a análise dos resultados foram utilizados testes paramétricos, levando-se em conta a natureza das distribuições das variáveis estudadas.

A análise das diferenças entre os grupos SD e controle, para cada variável, foi realizada por meio do Teste t-Student e o teste de Levene para amostras independentes, adotando-se valores de confiança em 95% ($p < 0,05$), considerados estatisticamente significantes.

O t-Student é um teste paramétrico, sendo utilizado para verificar a hipótese de igualdade das médias (MORETTIN e BUSSAB, 1987) e o Teste de Levene foi aplicado considerando a distribuição contínua dos dados (NETER *et al.*, 1990).

A associação entre os diversos parâmetros nutricionais (indicadores antropométricos, dietéticos e bioquímicos) foi avaliada pelo teste de significância para o coeficiente de correlação linear de Pearson.

Os dados foram trabalhados no programa de estatística SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) para Windows (versão 10.0).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Caracterização da População

A pesquisa foi realizada com um grupo de 35 indivíduos com Síndrome de Down e 33 indivíduos do grupo controle conforme **TABELA 1**.

TABELA 1. Distribuição do número e da percentagem dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle, segundo o gênero, 2000/2001

Gênero	Grupos			
	Síndrome de Down		Controle	
	n	%	n	%
Masculino	18	51,4	16	48,5
Feminino	17	48,6	17	51,5
Total	35	100,0	33	100,0

n = número de indivíduos

Segundo demonstra a **TABELA 2**, pode-se observar a distribuição homogênea em relação à idade e o gênero e a diferença estatisticamente significativa entre o peso ($p=0,006$) e a estatura ($p<0,001$).

TABELA 2. Características individuais das crianças com Síndrome de Down e dos Controles, 2000/2001.

Parâmetros	Grupos					
	Síndrome de Down (n=35)			Controle (n=33)		
	Média (dp)	Mín - Máx	Mediana	Média (dp)	Mín - Máx	Mediana
Idade (anos)	7,2 (1,9)	4,3 – 11,7	7,4	7,2 (2,3)	4,3 – 11,5	7,2
Peso (kg)	22,9* (6,7)	13,0 – 47,9	21,6	28,6* (9,4)	14,6 – 54,0	28,0
Estatutura (cm)	111,9* (10,9)	92,0 – 130,0	112,0	127,1* (15,7)	94,0 – 156,0	127,0

kg = kilogramas cm = centímetro

*para cada variável os valores com sobrescritos são significativamente diferentes entre si.

5.2. Diagnóstico de Anemia

Os valores do volume hematócrito para os grupos controle e Síndrome de Down apresentaram diferenças significativas entre si ($p < 0,05$) (**TABELA 3**).

TABELA 3. Concentração de hemoglobina (g/dL) e percentagem do volume hematócrito dos indivíduos com Síndrome de Down e controles, 2000/2001.

Parâmetros	Grupos			
	Síndrome de Down (n=35)*		Controle (n=33)	
	Hb (g/dL)	Ht (%)	Hb (g/dL)	Ht (%)
Média (dp)	13,0 (1,2)	39,4* (3,4)	12,6 (1,2)	37,9* (2,9)
Mediana	13,1	40,0	12,5	38,0
Mín - Máx	8,5 – 14,7	28 - 44	9,9 – 16,2	32 - 45

Hb = hemoglobina Ht = volume hematócrito

*para cada variável os valores com sobrescritos são significativamente diferentes entre si.

A frequência de anemia em crianças com idade entre 5,1 e 11,9 anos, foi de 5,7% para o grupo Síndrome de Down e de 15,2% para o controle, baseada no ponto de corte menor do que 11,5 g/dL para hemoglobina e do volume hematócrito menor ou igual a 34%. Não foi encontrada anemia nas crianças com idade entre 4,0 e 5,0 anos.

5.3. Estado Nutricional e Perfil de Crescimento

Com a finalidade de caracterizar a população estudada quanto ao seu estado nutricional utilizando os parâmetros antropométricos, foram construídas as **TABELAS 4 e 5**.

A **TABELA 4** apresenta a distribuição do número e da percentagem dos indivíduos com Síndrome de Down, segundo o percentil para os índices de Peso/Idade e Estatura/Idade segundo as curvas de crescimento para os indivíduos com Síndrome de Down (CRONK *et al.*, 1988). Foram considerados como fatores de risco para a deficiência ou o excesso nas medidas antropométricas, os indivíduos que se encontravam localizados abaixo ou acima dos percentis 3 e 97 (FERREIRA, 2000).

A **TABELA 5** apresenta a distribuição do número e da percentagem dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle, segundo o intervalo de escore Z para os índices de Peso/Idade, Estatura/Idade e Peso/Estatura segundo as curvas de crescimento para a população normal (NCHS, 1977).

Foram considerados como fatores de risco para a deficiência ou o excesso nas medidas antropométricas, os indivíduos que se encontravam localizados abaixo ou acima de 2 DP. O perfil nutricional representa a classificação de cada um dos indivíduos apresentados, conforme a sua localização na distribuição de escores Z das medidas antropométricas da população de referência.

TABELA 4. Distribuição do número e da percentagem dos indivíduos com Síndrome de Down, segundo o intervalo de escore Z para os índices antropométricos, 2000/2001.

Escore Z	Grupo			
	Síndrome de Down (N = 35)*			
	Peso/Idade		Estatura/Idade	
	n*	%	n	%
< -2	2	5,7	2	5,7
-2 a +2	30	85,7	31	88,6
> +2	3	8,6	2	5,7
TOTAL	35	100,0	35	100,0

*N = número total de indivíduos
Fonte: Cronk, *et al.*, 1988.

*n = número de casos

Conforme demonstra a **TABELA 5**, a frequência geral de *déficit* pelo índice P/I, para os indivíduos com Síndrome de Down, foi de 17,1% e pelo índice E/I foi de 60,0% e 3,0% para os grupos SD e controle, respectivamente. A frequência de excesso pelo índice P/I foi de 2,9% e 21,2% para os grupos Síndrome de Down e Controle, respectivamente, e pelo índice P/E, esta frequência foi de 25,7% para os indivíduos com Síndrome de Down e de 21,2% para o grupo controle. Foi ainda encontrado excesso nas medidas antropométricas em 9,1% para o índice E/I no grupo controle.

TABELA 5. Distribuição do número e da percentagem dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle, segundo o intervalo de escore Z para os índices antropométricos, 2000/2001.

Escore Z	Grupos											
	Síndrome de Down (N = 35)*						Controle (N = 33)					
	Peso/Idade		Estatura/Idade		Peso/Estatura		Peso/Idade		Estatura/Idade		Peso/Estatura	
	n*	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
< -2	6	17,1	21	60,0	-	0,0	-	0,0	1	3,0	-	0,0
-2 a +2	28	80,1	14	40,0	26	74,3	26	78,8	29	88	26	78,8
> +2	1	2,9	0	0,0	9	25,7	7	21,2	3	9,1	7	21,2
TOTAL	35	100,0	35	100,0	35	100,0	33	100,0	33	100,0	33	100,0

*N = número total de indivíduos *n = número de casos

A **TABELA 6** apresenta a média, a mediana e os valores mínimo e máximo encontrados pelos índices Peso/Idade, Estatura/Idade e Peso/Estatura, expressos em escores Z, dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle.

As médias encontradas pelos percentis P/I e E/I, no grupo SD, foram $30,3 \pm 29,0$ e de $4,7 \pm 8,0$, respectivamente, e para as crianças do grupo controle, essas médias corresponderam, respectivamente a $60,7 \pm 31,4$ e de $57,0 \pm 31,2$.

Para as variáveis P/I e E/I, a análise estatística dos respectivos escores Z detectou diferença entre os grupos ($p=0,001$ e $p<0,001$, respectivamente). Não foi observada diferença estatística entre os grupos pelo índice P/E.

TABELA 6. Valores médios e desvios padrão dos índices antropométricos expressos em escores Z, dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle, 2000/2001.

Escore Z	Grupos					
	Síndrome de Down (n=35)			Controle (n=33)		
	Média (dp)	Mín. – Máx.	Mediana	Média (dp)	Mín. – Máx.	Mediana
Peso/Idade	-0,67* (1,45)	-3,17 e 5,15	-0,69	0,54* (1,31)	-1,43 e 3,88	0,36
Estatura/Idade	-2,33* (1,05)	-4,74 e -0,40	-2,2	0,28* (1,12)	-2,20 e 2,58	0,26
Peso/Estatura	1,48 (2,07)	-1,53 e 8,50	1,15	0,57 (1,29)	-1,36 e 3,16	0,39

* para cada variável os valores com sobrescritos são significativamente diferentes entre si.

5.4. Avaliação do Consumo Alimentar

Os resultados das análises das dietas consumidas pelos indivíduos com Síndrome de Down e pelo Grupo Controle são apresentados nas **TABELAS 7, 8, 9, 10 e 11**. Tendo em vista as variações existentes nas quantidades recomendadas de energia, proteína, ferro e zinco, a população estudada foi estratificada segundo o estágio de vida e o gênero.

A ingestão de energia entre os grupos Síndrome de Down e controle, apresentou diferenças significativas entre si ($p < 0,05$), exceto para o estágio de vida entre 4 e 6 anos de idade do gênero feminino ($p = 0,06$) muito embora os resultados, relativos a essa ingestão energética, tivessem sido consideravelmente baixos para ambos os grupos, em relação a recomendação (**TABELA 7**). O percentual de indivíduos que atingiu a RDA (NRC/RDA, 1989) correspondeu a 3,1% e 35,5% para o grupo Síndrome de Down e controle, respectivamente. Para o grupo SD, os valores mínimos e máximos foram de 969,2 e de 1.848,6 kcal/dia, respectivamente e para controle foi de 1.211,6 e 3.123,6 kcal/dia, respectivamente. Os resultados quanto à ingestão de energia para o grupo Síndrome de Down também foram comparados com a recomendação por quilograma de peso ideal para a estatura. Observou-se que o percentual de crianças que não atingiu a recomendação foi de 65,6%.

A distribuição média percentual de energia dos macronutrientes para o grupo Síndrome de Down e Controle não apresentou diferença estatística significativa ($p > 0,05$), sendo que as calorias obtidas pelos carboidratos, lipídios e pelas proteínas, respectivamente, corresponderam a 54,8%, 29,8% e 15,1% para os indivíduos com Síndrome de Down e de 54,2%, 31,5% e 14,5% para os controles (**FIGURA 2**).

TABELA 7. Valores médios e desvios padrão de energia e macronutrientes das dietas consumidas pelos indivíduos com Síndrome de Down e pelo Grupo Controle, segundo o gênero e o estágio de vida (anos), 2000/2001.

Parâmetros	Grupos	Estágio de vida (anos)					
		4 - 6		7 - 10		11	
		M	F	M	F	M	F
Energia (kcal)	S. Down (n=35)	1.337,0 ^a ± 224,6 (6)*	1.377,1 ± 283,3 (7)	1.400,4 ^a ± 304,1 (11)	1.424,6 ^a ± 262,3 (10)	1.654,7 ± — (1)	— (-)
	Controle (n=33)	1.779,2 ^a ± 335,5 (6)	1.721,2 ± 249,8 (8)	1.946,4 ^a ± 245,5 (7)	2.006,6 ^a ± 551,6 (8)	1.901,1 ± 189,1 (3)	1.866,7 ± — (1)
RDA*** (kcal)		1.800 (1350)**	1.800 (1350)	2.000 (1540)	2.000 (1540)	2.500 (1760)	2.200 (1500)
Proteína (g)	S. Down	56,0 ± 9,5	51,1 ± 15,6	52,6 ± 14,9	59,1 ± 13,1	58,9 ± —	—
	Controle	61,6 ± 11,4	53,2 ± 8,1	69,7 ± 6,4	73,6 ± 18,4	67,0 ± 12,0	76,1 ± —
RDA (g)		24	24	28	28	45	46
Proteína (%)	S. Down	16,4 ± 2,8	14,6 ± 2,8	14,6 ± 2,7	16,5 ± 3,4	13,4 ± —	—
	Controle	14,0 ± 3,2	13,5 ± 3,2	14,0 ± 2,2	15,0 ± 2,8	14,4 ± 3,6	15,9 ± —
RDA (%)		10 - 15	10 - 15	10 - 15	10 - 15	10 - 15	10 - 15
Carboidrato (%)	S. Down	56,0 ± 6,6	55,6 ± 6,8	55,3 ± 8,5	52,2 ± 6,8	54,7 ± —	—
	Controle	52,9 ± 3,1	55,4 ± 5,2	56,1 ± 2,7	52,7 ± 2,6	55,6 ± 6,9	52,3 ± —
RDA (%)		55 - 60	55 - 60	55 - 60	55 - 60	55 - 60	55 - 60
Lipídio (%)	S. Down	27,4 ± 5,0	29,2 ± 5,1	29,4 ± 8,0	31,0 ± 5,0	31,9 ± —	—
	Controle	33,4 ± 1,5	31,2 ± 3,9	29,6 ± 3,8	32,4 ± 4,3	30,3 ± 6,4	31,8 ± —
RDA (%)		≤ 30	≤ 30	≤ 30	≤ 30	≤ 30	≤ 30

n = número de indivíduos (*) = número de casos ^aPara cada variável os valores com sobrescritos são significativamente diferentes entre si.
 (**) = Valores recomendados de calorias para crianças com SD (SCHWARTZMAN et al., 1999) M = Masculino F = Feminino
 ***RDA= Recommended Dietary Allowance (NRC/RDA, 1989)

FIGURA 2. Distribuição percentual dos macronutrientes das dietas consumidas pelos indivíduos com Síndrome de Down e pelo Grupo Controle, 2000/2001.

No que diz respeito ao consumo de carboidratos, o que se verifica é que a ingestão deste nutriente se encontrava adequada em somente 18,8% dos indivíduos com Síndrome de Down e em 29,0% dos controles.

O teor de lipídeos das dietas contribuiu com consideráveis percentuais energéticos similarmente nos dois grupos avaliados, o que resultou em valores médios limítrofes, próximos ao recomendado (NCR/RDA,1989). A quantidade ingerida deste nutriente foi adequada nos indivíduos com Síndrome de Down em 46,9%, e no grupo controle em 38,7%.

A ingestão média de proteína (g) atingiu valor superior à quantidade recomendada (**TABELA 7**) em todos os indivíduos pertencentes aos dois grupos avaliados, ou seja, 55,5 g para o grupo com SD e 66,9 g para o controle. Os valores mínimos e máximos foram 31,5g e 82,0 g e de 40,9g e 107,5 g para os grupos Síndrome de Down e Controle, respectivamente. A contribuição percentual deste nutriente foi adequada em 46,9% dos indivíduos com Síndrome de Down e em 51,6% do grupo controle. A ingestão total de proteína (g) apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos SD e controle ($p < 0,05$).

A ingestão de ferro, entre os grupos controle e Síndrome de Down, segundo o gênero e o estágio de vida, não apresentou diferenças significativas entre si ($p>0,05$). A **TABELA 8** apresenta a distribuição do número e da percentagem de indivíduos com Síndrome de Down e controles, segundo a probabilidade de adequação ou inadequação da ingestão habitual de ferro conforme a metodologia descrita nas DRI's (NRC/DRI, 2000).

TABELA 8. Distribuição do número e da percentagem de indivíduos com Síndrome de Down (N=35) e Controles (N=33), segundo a probabilidade de adequação ou inadequação da ingestão habitual de ferro, 2000/2001.

GRUPO	Inadequação (%)					Região de Incerteza	Adequado (%)				
	98	95	93	85	70		70	85	93	95	98
S. Down (n)	-	-	-	-	-	8	8	14	1	1	3
S. Down (%)	-	-	-	-	-	22,8	22,8	40,0	2,9	2,9	8,5
Controle (n)	-	-	-	-	-	11	2	8	-	5	7
Controle (%)	-	-	-	-	-	33,3	6,1	24,2	-	15,2	21,2

n = número de casos

A **TABELA 9** apresenta a distribuição do número e da percentagem de indivíduos com Síndrome de Down e controles, expressando a probabilidade de adequação ou inadequação da ingestão habitual de zinco em indivíduos com Síndrome de Down e controles, também utilizando a mesma metodologia descrita nas novas recomendações (NRC/DRI, 2000).

TABELA 9. Distribuição do número e da percentagem de indivíduos com Síndrome de Down (N=35) e Controles (N=33), segundo a probabilidade de adequação ou inadequação da ingestão habitual de zinco, 2000/2001.

GRUPO	Inadequação (%)					Região de Incerteza	Adequado (%)				
	98	95	93	85	70		70	85	93	95	98
S. Down (n)	-	-	-	-	1	20	4	5	-	2	3
S. Down (%)	-	-	-	-	2,9	57,1	11,4	14,3	-	5,7	8,6
Controle (n)	-	-	-	1	-	10	7	4	-	1	10
Controle (%)	-	-	-	3,0	-	30,3	21,2	12,2	-	3,0	30,3

n = número de casos

Os valores médios de ingestão de zinco na dieta dos grupos estudados, segundo o gênero e o estágio de vida, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre si ($p>0,05$). Os valores mínimo e máximo encontrados para a ingestão de zinco em crianças com SD foram 3,7 e 12,9 mg, respectivamente e para as crianças do controle estes valores corresponderam a 3,3 e 12,9 mg, respectivamente (**TABELA 10**).

A **TABELA 11** apresenta os alimentos mais freqüentes no dia alimentar, distribuídos segundo refeições realizadas, computando-se o percentual de consumo dos dias respondidos.

TABELA 10. Ingestão média diária (mg), mediana e desvios padrão de zinco das dietas consumidas pelos indivíduos com Síndrome de Down e pelo Grupo Controle, segundo o estágio de vida (anos), 2000/2001.

INGESTÃO DE ZINCO				
Grupos	Síndrome de Down (N=35)		Controle (N=33)	
Estágio de Vida	4 – 8	9 – 11	4 – 8	9 – 11
Parâmetros	(24)*	(11)	(24)	(09)
Média (dp)	6,0 ± 2,1	7,2 ± 2,4	6,5 ± 1,8	7,5 ± 2,5
Mínimo – Máximo	3,7 – 11,1	3,9 – 12,9	3,3 – 9,9	3,5 – 12,9
Mediana	5,6	6,9	6,3	7,0
EAR** (mg)	4	7	4	7
RDA*** (mg)	5	8	5	8

N = número de indivíduos n (*) = número de casos

**EAR = Estimated Average Requirement (NCR/DRI, 2000)

***RDA = Recommended Dietary Allowance (NCR/DRI, 2000)

TABELA 11. Alimentos mais citados nas refeições dos indivíduos com Síndrome de Down (N=35) e Controles (N=33), 2000/2001.

Refeição	Síndrome de Down		Grupo Controle	
	Alimento	% de Consumo	Alimento	% de Consumo
Desjejum	Leite	75,0	Leite	77,8
	Açúcar	70,8	Açúcar	45,6
	Pão	59,4	Achocolatado	45,6
	Margarina	41,7	Pão	41,1
	Café	37,5	Margarina	24,4
	Achocolatado	28,1	Café	17,8
	Biscoito	22,9	Biscoito	15,6
Lanche da Manhã	Extrusado	20,8	Doces	18,9
	Fruta	8,3	Balas	15,6
	Biscoito	5,2	Biscoito	13,3
	Iogurte	4,2	Pães	10,0
	Refrigerante	3,1	Refrigerante	10,0
Almoço	Arroz	83,3	Arroz	75,6
	Feijão	74,0	Feijão	56,7
	Vegetais não folhosos	39,6	Vegetais não folhosos	48,9
	Carne de boi	37,5	Carne de boi	35,6
	Suco Natural	22,9	Frango	33,3
	Refrigerante	19,8	Doce	33,3
	Frango	18,8	Refrigerante	32,2
Lanche da Tarde	Pão	34,4	Pão	57,8
	Margarina	28,1	Leite	45,6
	Açúcar	26,0	Açúcar	30,0
	Biscoito	25,0	Refrigerante	25,6
	Leite	20,8	Biscoito	20,0
	Fruta	17,7	Achocolatado	17,8
	Suco Natural	13,5	Margarina	17,8
	Refrigerante	13,5	Bolo	15,6
Jantar	Arroz	81,3	Arroz	82,2
	Feijão	66,7	Feijão	31,1
	Vegetais não folhosos	41,7	Carne de boi	31,1
	Carne de boi	35,4	Refrigerante	31,1
	Frango	28,1	Doce	26,7
	Suco Natural	19,8	Vegetais não folhosos	23,3
Ceia	Leite	12,5	Leite	16,7
	Açúcar	12,5	Açúcar	10,0
	Achocolatado	7,3	Refrigerante	8,9
	Doce	4,2	Achocolatado	3,3

5.5. Parâmetros Bioquímicos de Avaliação do Zinco

Os resultados da concentração de zinco no plasma, nos eritrócitos e na urina, também foram expressos por frequência dos indivíduos que se encontravam na faixa dos valores de referência, tendo em vista o número pequeno dos participantes da pesquisa. Este procedimento contribuiu para uma melhor discussão dos resultados.

Analisando a frequência de baixos valores de zinco plasmático, verificou-se que 82,9% dos indivíduos com Síndrome de Down apresentavam concentrações desse elemento traço, inferiores aos valores considerados como referência, de 75 a 110 $\mu\text{g/dL}$ (GIBSON, 1990; IYENGAR e WOTTIEZ, 1988), 17,1% deste mesmo grupo tinha valores dentro da faixa de normalidade e nenhum indivíduo apresentou concentrações acima do limite máximo de referência. Já em relação ao grupo controle, a frequência de deficiência atingiu 60,6% da população, 39,4% dos controles estavam na faixa de normalidade e nenhum indivíduo acima desta faixa (**FIGURA 3**).

FIGURA 3. Distribuição percentual dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle, segundo a concentração de zinco no plasma, 2000/2001.

Em relação aos resultados das concentrações de zinco no plasma, verifica-se que houve diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,019$). Os valores observados encontram-se na **TABELA 12**.

A frequência dos valores inferiores aos considerados como referência, de 10 a 14 $\mu\text{gZn/mL}$ (BRODY, 1994), para o zinco nos eritrócitos foi de 8,6% em indivíduos com Síndrome de Down e de 87,9% em controles (**FIGURA 4**). Dos indivíduos com Síndrome de Down, 74,3% apresentavam níveis de zinco nos eritrócitos dentro da faixa de normalidade e 17,1% acima da mesma. Quanto aos controles, 12,1% se encontravam dentro do valor considerado normal e nenhum indivíduo tinha este índice superior ao mesmo.

FIGURA 4. Distribuição percentual dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle, segundo a concentração de zinco nos eritrócitos ($\mu\text{gZn/mL}$), 2000/2001.

TABELA 12. Parâmetros sanguíneos de avaliação de zinco dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle, 2000/2001.

Parâmetros	Grupos					
	Síndrome de Down (n=35)			Controle (n=33)		
	Média (dp)	Mín - Máx	Mediana	Média (dp)	Mín - Máx	Mediana
Zinco no Plasma (µg/dL)	66,2* (11,0)	50,4 – 101,2	64,1	72,3* (9,9)	40,9 – 90,1	71,7
Zinco nos eritrócitos (µg/mL)	12,8* (1,6)	9,1 – 17,2	12,9	8,4* (1,4)	5,6 – 12,2	8,6
Zinco nos eritrócitos (µg Zn/g Hb)	47,1* (7,2)	34,1 – 73,3	46,6	31,4* (4,7)	22,4 – 44,1	31,9

n = número de indivíduos

* Para cada variável os valores com sobrescritos são significativamente diferentes entre si.

Valores Normais:

Plasma: 75 – 110 µg/dL (GIBSON, 1990; IYENGAR e WOTTIEZ, 1988)

Eritrócitos: 10 – 14 µg/mL (BRODY, 1994) e 40 – 44 µg Zn/g Hb (GUTHRIE e PICCIANO, 1994)

O conteúdo de zinco nos eritrócitos expresso em $\mu\text{gZn/g}$ de hemoglobina, apresentou diferença estatística significativa entre os dois grupos ($p < 0,001$) (TABELA 12).

Considerando os valores normais de 40 a 44 $\mu\text{gZn/g}$ Hb (GUTHRIE e PICCIANO, 1994), a frequência de valores acima do padrão de referência foi de 74,3% nos indivíduos com Síndrome de Down e nenhum caso no grupo controle (FIGURA 5). Verificou-se ainda que apenas 11,4% do grupo SD e 6,0% do grupo controle se encontravam dentro da faixa dos valores de referência. A frequência dos indivíduos com SD que se encontravam abaixo do ponto de corte foi de 14,3% e dos controles foi de 93,9%.

FIGURA 5. Distribuição percentual dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle, segundo a concentração de zinco nos eritrócitos expressa por grama de hemoglobina, 2000/2001.

No que diz respeito aos resultados das concentrações de zinco encontradas na urina, observou-se que as médias dos dois grupos apresentaram valores inferiores aos considerados como referência, de 300 a 600 $\mu\text{gZn/24h}$ (GIBSON, 1990), entretanto,

mesmo com este dado, houve diferença estatística significativa entre ambos ($p=0,001$). (TABELA 13).

Em relação à distribuição percentual dos participantes da pesquisa segundo as concentrações de zinco na urina, verificou-se que 2,9% dos indivíduos com Síndrome de Down apresentaram valores normais de excreção deste elemento traço e 97,0% deste grupo possuía valores abaixo ao da referência. Enquanto que no grupo controle, 78,8% encontrava-se abaixo do normal, 18,2% apresentava-se dentro dos padrões de referência e 3,0% tinha a excreção de zinco acima da normalidade (FIGURA 6).

FIGURA 6. Distribuição percentual dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle, segundo a concentração de zinco na urina, 2000/2001.

Os valores de zinco na urina e o volume urinário de ambos os grupos apresentaram uma alta variabilidade, mais pronunciadamente para o grupo controle.

TABELA 13. Parâmetros urinários de avaliação de zinco dos indivíduos com Síndrome de Down e do Grupo Controle, 2000/2001.

Parâmetros	Grupos					
	Síndrome de Down (n=33)			Controle (n=30)		
	Média (dp)	Mín - Máx	Mediana	Média (dp)	Mín - Máx	Mediana
Zinco na Urina ($\mu\text{gZn}/24\text{h}$)	109,6* (82,0)	17,5 – 405,1	108,8	213,3* (126)	17,9 – 633,4	194,8
Zinco na Urina ($\mu\text{mol Zn}/\text{mmol creatinina } 24\text{h}$)	0,9 (0,5)	0,4 – 1,1	0,8	1,2 (1,1)	0,5 – 6,0	0,9
Volume Urinário (mL/24h)	476,6 (262)	148 - 1122	425	560,2 (339)	106 - 1380	507,5

n = número de indivíduos

* Para cada variável os valores com sobrescritos são significativamente diferentes entre si.

Valores Normais: Urina: 300 – 600 $\mu\text{gZn}/24\text{h}$ (GIBSON, 1990)

Os pares de variáveis dietéticas, clínicas e bioquímicas que tiveram maiores coeficientes de correlação estão discriminados na **TABELA 14**.

TABELA 14. Correlações encontradas entre os parâmetros nutricionais, clínicos e bioquímicos para os indivíduos com Síndrome de Down e para o Grupo Controle, segundo o coeficiente linear de Pearson, 2000/2001.

Parâmetros	Grupos			
	Síndrome de Down		Controle	
	r	p	r	p
Plasma X Zinco/creatinina	0,465 ^a	0.029	-	-
Estatura X Zinco dieta	-	-	0,452 ^a	0,011
Zinco urina X Zinco dieta	-	-	0,534 ^b	0,02

r = coeficiente de correlação de Pearson

p = probabilidade

^a nível de significância de 0,05

^b nível de significância de 0,01

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

6.1. Caracterização da população

O presente estudo procurou uniformizar as covariáveis quanto ao estágio de vida das crianças, cuja média para a idade foi de 7,2 anos **(TABELA 2)** para os dois grupos, e o número de indivíduos entre o gênero masculino e feminino nos grupos SD e controle **(TABELA 1)**.

Devido à distribuição de idade compreender crianças de 4 a 11 anos, houve uma considerável dificuldade nesta pesquisa, em adequar as recomendações nutricionais para cada faixa de idade e adotar os respectivos pontos de corte para os parâmetros hematológicos avaliados.

É importante notar que, mesmo com a distribuição homogênea entre o gênero masculino e feminino, os valores mínimo e máximo, a média e mediana, da idade, serem próximos, senão semelhantes, houve uma diferença significativa quanto ao peso encontrado e a estatura entre os dois grupos SD e controle **(TABELA 2)**.

6.2. Prevalência da Deficiência de Ferro

Na tentativa de responder os resultados quanto aos parâmetros bioquímicos de zinco nos eritrócitos quando expresso por gramas de hemoglobina, foram avaliados os dados hematológicos e conseqüentemente a frequência de anemia dos participantes da pesquisa. Essa discussão será feita oportunamente, no item **6.5.** desse trabalho.

A medida da concentração da hemoglobina é o teste laboratorial mais útil na triagem de anemia ferropriva, pois reflete diretamente a quantidade do mais abundante composto essencial de ferro no organismo.

Todavia, a anemia ferropriva representa o último estágio da carência de ferro. Os estágios considerados são: depleção das reservas de ferro (ferritina; capacidade total de ligação do ferro); deficiência precoce de ferro (saturação da transferrina); anemia por deficiência de ferro (hemoglobina; volume hematócrito) (NRC/DRI, 2000).

As principais conseqüências da anemia ferropriva incluem a redução da capacidade de trabalho físico, prejuízo da capacidade cognitiva, retardo do desenvolvimento, anormalidades da mucosa do trato gastrointestinal que acarreta o aparecimento de estomatite angular, glossite, gastrite crônica, pica (ingestão de material não comestível) (FAIRBANKS, 1999).

O ferro no organismo pode ser localizado em vários compartimentos, sendo que o maior deles, o sangue, mais especificamente a molécula de hemoglobina, contém cerca de 70% do ferro total do organismo. O segundo compartimento em tamanho é o constituído pelo ferro de armazenamento, representando pouco menos de um terço do total de ferro, na forma de ferritina e hemossiderina. Pequenas quantidades de ferro são encontradas em outros 3 compartimentos: tecidual, de transporte e o “pool” lábil de ferro (COTRAN *et al.*, 1999).

Além do exame clínico, realizado entre as crianças com Síndrome de Down, para a avaliação do estado de saúde, os participantes da pesquisa foram avaliados segundo a presença de anemia, mediante a concentração de hemoglobina menor que 11g/dL de sangue e do volume hematócrito menor que 33%, segundo o ponto de corte determinado pela World Health Organization (WHO) para crianças de 4,0 a 5,0 anos de idade e menor que 11,5 g/dL para a concentração de hemoglobina e do volume hematócrito menor que 34% em crianças de 5,1 a 11,9 anos, de acordo com esta mesma recomendação. O padrão proposto pela WHO apresenta a vantagem indiscutível do reconhecimento internacional, permitindo a comparabilidade de estudos originários de diferentes países. Este critério propõe valores fixos de concentração de hemoglobina para a definição do limite crítico, abaixo dos quais os indivíduos são considerados anêmicos.

A frequência de anemia, em crianças com idade entre 5,1 e 11,9 anos, foi de 5,7% para o grupo Síndrome de Down e de 15,2% para o controle. Não foi encontrada, em ambos os grupos, anemia em crianças com idade entre 4,0 e 5,0 anos. Segundo esses dados, a frequência de anemia em crianças com SD é menor em comparação ao grupo controle.

Neste estudo, a frequência de anemia entre as crianças do grupo SD pode ser considerada relativamente baixa. No Brasil, vários estudos foram realizados para verificar a prevalência de anemia, dentre estes podemos citar: escolares de 6 a 14 anos de Cáceres/Mato Grosso (SANCHES *et al.*, 1988), a prevalência de anemia foi de 36,12%; em Sorocaba/São Paulo (VALLADA, 1994), 23,7% de anêmicos com o mesmo estágio de vida; no Vale de Jequitinhonha/Minas Gerais (ARAÚJO, 1994), 20% dos escolares com idade entre 7 e 14 anos; em Viçosa/Minas Gerais (RUIZ, 1994), a prevalência de anemia foi de 7,3%; em São Carlos/São Paulo (PEDRAZZANI, 1988) a prevalência foi de 49,9% de anêmicos com idade menor que 8 anos e 60,1% de anêmicos entre 8 e 10 anos de idade; em 1994 foi encontrado 6,2% de anêmicos com idade inferior a 12 anos; e em 1988, São Carlos/São Paulo a prevalência entre escolares de até 12 anos foi de 9,6%. Entre crianças com idade inferior a 6 anos, a prevalência de anemia está por volta de 10,4% a 75% (MAGALHÃES *et al.*, 2001; CHICOUREL, 2001).

A principal consequência da deficiência de ferro é a anemia e vários trabalhos têm demonstrado que a principal causa da anemia por carência de ferro é a nutricional. Os sintomas clínicos da deficiência de ferro para a anemia, somente ocorrem quando a deficiência é muito grave e a mensuração bioquímica é determinada pela baixa concentração da hemoglobina (FAIRBANKS, 1999).

Segundo os pontos de corte, as médias das concentrações de hemoglobina e do volume hematócrito, encontradas em ambos os grupos, podem ser consideradas adequadas para uma população normal (**TABELA 3**).

Foi observado neste estudo que as médias das concentrações de hemoglobina e do volume hematócrito do grupo SD foram superiores as médias do controle (**TABELA 3**), porém, com diferença estatística significativa somente para os valores de volume hematócrito, entre os grupos SD e controle.

Esses dados foram semelhantes aos encontrados por ROISEN e AMAROSE (1993), que, ao avaliarem os parâmetros hematológicos de 18 crianças com SD, idade entre 2 e 6 anos e compará-las com 18 crianças controles da mesma idade, encontraram médias do volume hematócrito de 39,1% e 36,9% ($p < 0,014$) para os grupos SD e controle, respectivamente, valores estes, próximos aos nossos. Ao final do estudo eles concluem que a macrocitose é algo comum em indivíduos com SD.

DAVID et al (1996) também encontraram valores superiores de hemoglobina em 50 crianças com SD, idade entre 2 e 15 anos, quando as compararam com 68 crianças saudáveis. Muitos parâmetros foram avaliados, vitamina B₁₂, folato, ferro sérico, ferritina, dentre outros, porém, os valores apresentados não apresentavam diferença estatisticamente significativa.

BARTELIK (1995) estudou as concentrações de hemoglobina e do volume hematócrito em 62 crianças com SD e 25 crianças saudáveis, com até 10 anos de idade. Foi observado que as crianças pertencentes ao grupo SD tinham concentrações de hemoglobina e do volume hematócrito superiores ao das crianças do grupo controle, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa.

6.3. Avaliação Nutricional pelo Método Antropométrico

Estado nutricional é a condição de saúde e a constituição corporal do indivíduo, resultantes da ingestão e utilização biológica de nutrientes no decorrer da vida. É considerado inadequado, quando os indicadores adotados para a avaliação estão acima ou abaixo dos limites de normalidade, limites esses, assumidos por meio de critérios estatísticos, baseados em populações consideradas saudáveis. Na avaliação do estado nutricional, dispõe-se de métodos diretos, aqueles que exploram o problema

em si, e os indiretos, os quais permitem apenas inferências a partir de indicadores relacionados com a condição de nutrição de indivíduos ou populações (FERREIRA, 2000).

Entre os métodos diretos, os indicadores antropométricos têm sido os mais amplamente utilizados, em razão de sua maior sensibilidade, facilidade de aplicação e baixo custo, em comparação com indicadores clínicos e bioquímicos (GIBSON, 1990).

A antropometria nutricional utiliza mensurações do corpo humano para obter informações acerca do estado nutricional de indivíduos ou grupos populacionais. É definida por JELLIFFE (1966) como “mensurações das variações das dimensões físicas e composição global do corpo humano em diferentes épocas da vida e graus de nutrição”.

A relação entre a antropometria e o estado nutricional há muito se encontra estabelecida, pois sabe-se que os desequilíbrios entre ingestão e necessidades nutricionais deixam marcas na morfologia do corpo. Assim, o diagnóstico da desnutrição por meio do exame antropométrico baseia-se, fundamentalmente, no encontro de medidas que, sendo suficientemente baixas, sejam de ocorrência improvável em indivíduos bem nutridos (FERREIRA, 2000).

As medidas antropométricas, como peso e estatura, avaliam o tamanho e a composição corporal e refletem desta forma, a ingestão inadequada ou excessiva de alimentos, a falta de exercícios físicos e as doenças. Essas medidas são referidas como as mais sensíveis e específicas para a avaliação do processo de crescimento e desenvolvimento físico, sendo, portanto úteis na avaliação da nutrição e saúde. A avaliação do estado nutricional de populações infantis não é complexa, implica essencialmente na obtenção das medidas antropométricas de peso e estatura, e da idade da criança, dados objetivos e de obtenção relativamente fácil (VASCONCELOS, 1995).

Nesse trabalho, a apresentação dos resultados para os índices antropométricos não seguiu as indicações segundo a distribuição da população de acordo com o estágio

de vida, indicada por WATERLOW e colaboradores (1977) e FERREIRA (2000), como sendo “recomendável”, por ser a mais satisfatória à maioria dos estudos, uma vez que o número de indivíduos em cada grupo era pequeno, logo, julgamos não ser necessária a estratificação por estágio de vida, o que implicaria em mais uma subdivisão de 4 grupos dessas crianças, além das realizadas até então.

Considerando a ampla variabilidade individual no processo de maturação sexual, e conseqüentemente, das transformações corporais características do período da adolescência (MARREIRO, 1999), conforme mencionado no item 4.1, os indivíduos aqui selecionados não apresentaram sinais de maturação sexual, segundo a classificação de TANNER e WHITEHOUSE (1976), uma vez que o estirão pubertário, sofrendo influências diversas, poderia mascarar o verdadeiro estado nutricional; não sendo possível precisar, por meio da idade, em que fase do estirão o indivíduo se encontrava (SZARFARC, 1985).

O estado nutricional dos participantes da pesquisa foi diagnosticado por medidas de peso e estatura, utilizando-se os índices P/I, E/I e P/E, expressos em escore Z. Utilizou-se o padrão de NCHS (OMS, 1995) e os *déficits* de estatura ou peso foram definidos quando essas medidas se encontravam abaixo de dois desvios padrão do valor mediano esperado para a idade e o gênero (-2Z). Neste caso, o uso dos gráficos do NCHS, embora tenham sido desenvolvidos mediante os dados obtidos de uma determinada população considerada “bem nutrida”, dos Estados Unidos na década de 1970, são ainda extremamente importantes, principalmente quando as crianças com SD são comparadas com as sem a síndrome, uma vez que o ganho de peso é mais rápido do que o crescimento, freqüentemente resultando em pré-obesidade já aos 36 meses de idade (SCHWARTZMAN *et al.*, 1999). Além disso, a comparação dos parâmetros antropométricos obtidos das crianças com SD, o padrão do NCHS e os dados das crianças controles são importantes para verificar o perfil de crescimento dos indivíduos SD, além da possibilidade de comparar nossos dados com outros estudos que utilizaram a mesma metodologia.

A aplicação de escore Z neste trabalho para classificação do estado nutricional é o mais adequado estatisticamente, por ser baseado em técnicas estatísticas aplicáveis a variáveis com distribuição normal ou não, cujo cálculo leva em consideração, além do valor individual medido, o valor da mediana e o desvio padrão da população de referência (SAWAYA, 1997).

Por se tratarem de crianças especiais e com características físicas também diferenciadas, foi aplicado o ponto de corte de $-2 Z$, recomendado pela OMS (1995), uma vez que o objetivo do estudo era identificar crianças realmente desnutridas, eliminando assim os riscos de falsos positivos.

Os três índices antropométricos (P/I, E/I e P/E) têm significados diferentes:

O índice P/I mede a massa corporal total, detectando a perda de tecidos e o atraso de crescimento linear que levam à condição de baixo peso, e indica a magnitude do problema nutricional na população (SZARFARC, 1985). Seu maior mérito é consolidar em grande parte, os casos de *déficits* ponderais e/ou estaturais, sendo por isso bastante útil em estudos de prevalência (FERREIRA, 2000). No entanto, por não utilizar a medida da estatura, segundo FERREIRA (2000), o índice é incapaz de identificar temporalmente o processo da desnutrição, ou seja, se essa teve início no passado (desnutrição crônica), ou se é consequência de uma agressão mais recente (desnutrição aguda).

O índice E/I revela a adequação no processo de crescimento linear e, portanto, é sensível para demonstrar a existência de *déficits* nutricionais de longo prazo (indicativos de desnutrição crônica) já que *déficits* nutricionais agudos não se refletem de imediato na estatura. Dentre os três índices, o E/I é o que sempre detecta as maiores prevalências de indivíduos situados abaixo do ponto de corte estabelecido. Desta forma, o índice E/I vem recebendo grande atenção ultimamente para aplicação em estudos epidemiológicos por refletir a história nutricional do indivíduo ou população (FERREIRA, 2000).

O índice P/E identifica crianças sofrendo de desnutrição recente ou vigente (*wasting* = emaciação) e expressa a proporcionalidade ou harmonia das dimensões corporais ou a harmonia do processo de crescimento. Sua grande desvantagem é que, em estudos transversais, crianças com muito baixa estatura (*stunted*), porém bem proporcionadas, são identificadas como nutricionalmente normais, quando, na realidade, há grande probabilidade de serem portadoras do nanismo nutricional (FERREIRA, 2000).

O padrão usado como referência para o indicador P/E é o proposto por FRISANCHO (1990), que estabeleceu as relações ideais dessas medidas para homens e mulheres de 0 a 74 anos. O padrão de referência recomendado pela OMS (1995), apresenta estas relações apenas para crianças até os dez anos de idade.

Conforme demonstra a **TABELA 5**, ao considerar o ponto de corte escore $Z < -2$ para o índice P/I, foi identificado baixo peso em 17,1% das crianças com Síndrome de Down. Não foram encontradas crianças com perda de peso recente ou em andamento (*wasting* = emaciação) pelo indicador P/E. No entanto, foi observada uma elevada frequência de baixa estatura ou desnutrição crônica (*stunted*) em 60% dos indivíduos com Síndrome de Down. Para o grupo controle não foi encontrado *déficit* de peso, desnutrição recente ou vigente, somente 3,0% das crianças tinham baixa estatura ou desnutrição crônica.

Ao analisar os perfis de crescimento do Grupo Síndrome de Down, segundo o indicador P/I e E/I, observa-se que a população apresenta *déficit* de estatura maior do que de peso.

Embora em termos gerais, os resultados revelem que deficiências nutricionais que levam ao *déficit* de estatura (*stunting*) apresentam-se em estado de maior agravo do que aquelas relativas ao *déficit* de peso e que existam dados de outros trabalhos no Brasil, onde seja possível verificar a mesma tendência, ou seja, de maior prevalência de *déficit* estatural na população estudada em relação ao *déficit* de peso (MONTEIRO, 1985), estes resultados não podem confirmar, na realidade específica estudada, as

tendências observadas no país, ou seja, *déficits* estaturais acumulados, usualmente referidos como desnutrição crônica, mais acentuados que os *déficits* de peso verificados num dado instante, geralmente classificado como desnutrição aguda, uma vez que, embora tivéssemos, nesse estudo, um panorama semelhante ao encontrada no país, existem fatores genéticos associados, conseqüentemente, anormalidades endocrinológicas e nutricionais e, que podem por essa razão, implicar nas características físicas desses indivíduos.

Em nosso estudo, para as crianças com SD, a média de escore Z pelo índice E/I foi inferior a 2 DP em relação à mediana (**TABELA 6**). Dados semelhantes foram encontrados por CREMERS et al. (1996) com crianças holandesas portadoras de SD. Os valores para estatura também foram menores em 2 DP, quando comparados com os de crianças holandesas da população geral. Entretanto, as crianças holandesas com SD apresentaram-se mais altas do que as americanas e do que as sicilianas também com SD. Uma possível explicação para estas diferenças seria a diferença genética existente entre essas populações. Há diminuição da velocidade de crescimento durante a infância (3-36 meses) de 20% no gênero masculino e feminino, mas somente de 5% nas mulheres entre 3 e 10 anos e de 10% nos homens de 3 e 12 anos. Entre mulheres de 10 e 17 anos, há uma redução de 27%, e de 50% nos homens de 12 e 17 anos (CRONK et al., 1988).

Ao nascimento, bebês com SD demonstram discreto retardo no crescimento, com peso, comprimento e perímetro cefálico habitualmente entre o 10º e o 15º percentis, calculados com relação aos dados de crianças sem alterações cromossômicas (CLEMENTI et al., 1990).

Segundo os dados de CRONK (1978), as médias para peso e estatura de bebês com SD ao nascimento mostram-se reduzidas em cerca de 0,5 desvio-padrão comparados a grupos-controle. A velocidade de incremento para peso e estatura mostra-se mais deficiente durante os dois primeiros anos de vida, sendo que cerca de 30% dos pacientes estudados mostram um excesso de peso com relação à estatura, por volta dos 36 meses de idade. Estudo de crianças aos quatro, cinco e seis anos

sugere que a velocidade de crescimento seja normal após os três anos de idade. A velocidade de crescimento diminui após o primeiro ano de idade de tal modo que a estatura mostra-se 3 desvios-padrão abaixo da média esperada para a idade por volta dos três anos. Após esta idade, a velocidade de crescimento se mantém, de forma que, na adolescência, raramente encontraremos redução maior do que a já referida, ou seja, em torno de 3 desvios-padrão (PIRO, 1990). Na idade adulta, a estatura dos portadores da SD situa-se em torno de 140 cm a 160 cm (CRONK *et al.*, 1988).

CRONK *et al.* (1988) avaliaram 730 crianças com Síndrome de Down (SD), não institucionalizadas, com relação à estatura, o peso, o cariótipo e as complicações médicas, como insuficiência cardíaca, e verificaram que os meninos eram significativamente mais altos e mais pesados que as meninas dos três aos 24 meses e, novamente depois dos 13 anos de idade. Os dados obtidos neste estudo foram comparados com os valores normais do *National Center for Health Statistics* (NCHS, 1977). A média de estatura das meninas com SD era menor em 1,5 a 2,4 desvios-padrão (DP) até 12 anos e em mais de 3 DP dos 12 aos 17 anos de idade. Nos meninos, a estatura média era reduzida em 2 a 3 DP até 13 anos e em 2 a 4 DP após esta idade. Em relação ao peso, as médias das crianças com SD eram significativamente menores do que as das crianças sem a síndrome até os oito anos, embora o peso para estatura (P/E) indicasse que elas estavam eutróficas. A partir desta idade, as médias de peso das crianças com SD eram menores de 0,5 DP dos dados do NCHS.

No presente trabalho os valores de desvio padrão em relação ao índice E/I e gênero foram semelhantes ao estudo de CRONK *et al.* (1988), uma vez que as meninas apresentaram uma média de 2,4 DP inferior a mediana e os meninos de 2,3 DP.

Como mencionado, o dado encontrado neste estudo demonstra que crianças com SD apresentam um comprometimento importante da estatura em relação a indivíduos sem a síndrome e da mesma idade. Ao avaliar esses índices P/I e E/I juntamente com o de Peso/Estatura (P/E), as crianças que se encontravam localizadas

no escore $Z < -2$ para o indicador P/I e E/I, não tinham déficit de peso em relação a estatura.

Baseado em percentis mais baixos no que se refere aos dados para estatura e peso, os resultados obtidos neste estudo demonstram que as crianças estudadas com SD se apresentam com estatura e peso menores do que os esperados para a sua idade em comparação com as medidas antropométricas da população de referência e do grupo controle, porém, pelo índice P/E, muitas crianças com Síndrome de Down, têm peso adequado ou superior à sua estatura.

A frequência de excesso de peso ou obesidade pelo indicador P/I foi de 2,9% e 21,2% para os grupos Síndrome de Down e Controle, respectivamente. Foi ainda encontrada estatura acima da média em 9,1% no grupo controle, para o índice E/I.

A **TABELA 4** refere-se a distribuição do número e da percentagem dos indivíduos com SD segundo o intervalo de escore Z, utilizando os percentis 3 e 97 (FERREIRA, 2000) para o diagnóstico do estado nutricional relativo a essa população. Observa-se que a maioria das crianças com SD se encontram na faixa de normalidade para esse grupo. Somente 2 (5,7%) crianças foram identificadas com baixa estatura, baseado no índice E/I e 2 (5,7%), com baixo peso pelo índice P/I. Esses dados nos mostram que, os parâmetros antropométricos e de crescimento das crianças com SD são diferentes aos da população de referência obtidos do padrão NCHS, utilizando indivíduos saudáveis, devido a maior adequação das crianças com SD que participaram desse estudo na curva de crescimento de CRONK *et al.* (1988).

Nosso trabalho foi comparado com um outro, o qual estudou 10 crianças americanas, pré-púberes (idade entre 5 e 11 anos), com SD e que utilizou a mesma metodologia para obter o diagnóstico do estado nutricional com o uso de dados antropométricos (LUKE *et al.*, 1996). Em crianças americanas, as médias obtidas pelo percentil relacionado ao índice E/I (NCHS) foram de $10,8 \pm 12,0$ no grupo com SD e $58,5 \pm 22,7$ em controles, sendo que os dados obtidos por esse trabalho foram de $4,7 \pm 8,0$ para o grupo SD e $57,0 \pm 31,2$ para o controle. Pelo percentil relacionado ao índice

P/I (NCHS) as médias encontradas nas crianças de Chicago foram $33,8 \pm 17,3$ em crianças com SD e de $35,1 \pm 14,2$ em controles, no entanto, as crianças desse trabalho tiveram médias iguais a $30,3 \pm 29,0$ para o grupo SD e $60,7 \pm 31,4$ para o controle. Ao comparar os dados antropométricos das crianças com SD americanas e os desse estudo, segundo os percentis obtidos pelos índices P/I e E/I, os quais foram extraídos da curva de crescimento de indivíduos com Síndrome de Down, desenvolvida por CRONK et al. (1988), as médias encontradas em crianças americanas foram $57,2 \pm 27,4$ pelo índice E/I e $67,7 \pm 25,4$ pelo P/I. Em nosso estudo, essas mesmas médias foram correspondentes a $51,9 \pm 30,3$ pelo índice E/I e $60,5 \pm 29,7$ pelo índice P/I. Quanto ao índice de massa corpórea (IMC), as médias encontradas em crianças americanas foram $22,1 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$ com SD e $19,8 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$ para os controles, em comparação com esse trabalho, as médias foram $22,9 \pm 6,8 \text{ kg/m}^2$ para o grupo SD e $28,6 \pm 9,5 \text{ kg/m}^2$ para o controle.

Embora o uso de IMC seja bastante questionado para uma população de crianças, o índice foi utilizado apenas para comparar os dados do estudo anterior com o este trabalho. Observa-se que os valores de IMC em crianças com SD americanas e os desse estudo foram muito semelhantes, ao contrário dos dados obtidos dos grupos controles americano e do apresentado aqui.

Durante a seleção de crianças SD e controles, o protocolo experimental não previu os resultados apresentados nesse estudo, logo, não utilizou, como critérios de exclusão, os índices P/E e IMC para identificar pré-obesidade ou obesidade, tanto em indivíduos com SD, como também nos controles, sendo que, as crianças do grupo controle além de não serem institucionalizadas, apresentaram-se voluntariamente para participar da pesquisa.

A obesidade é uma doença cuja prevalência, em alguns países, já está sendo considerada um problema de saúde pública. Neste trabalho a frequência de excesso de peso ou obesidade, baseado no índice P/E, segundo a classificação da OMS (1995) foi elevada, tanto para o grupo SD como também para o controle, obtendo valores de

25,7% e de 21,2%, respectivamente; valores próximos aos encontrados em crianças americanas, que é de 20% a 25% na população geral (TROIANO *et al.*, 1995). Dados brasileiros mostram que houve aumento na frequência da obesidade entre crianças de dois a dez anos nos últimos anos (TADDEI, 1995).

O reconhecimento da associação entre obesidade e crianças com SD ganhou maiores proporções com os estudos de CHUMLEA e CRONK (1981) e CRONK *et al.* (1985). Esses autores avaliaram dados de 262 crianças, com idade aproximada de 2 a 18 anos, de instituições em Melbourne, Wisconsin, e de famílias em Boston, demonstrando que as crianças com SD apresentavam maiores valores de IMC do que as crianças do grupo controle, cujos dados foram obtidos em Ohio. Posteriormente, CRONK *et al.* (1988) demonstraram que as crianças com SD ganham peso com maior velocidade do que aquela observada para a estatura, resultando em pré-obesidade por volta dos 36 meses. A frequência de crianças com SD cujo IMC se apresenta maior do que o percentil 85 foi sempre maior do que 30%. Apesar do estudo posterior (PIRO, 1990) ter demonstrado que a prevalência de obesidade na adolescência é menor do que a observada em crianças menores, duas investigações realizadas com adultos ingleses portadores de SD revelaram prevalência elevada de pré-obesidade e obesidade, em torno de 80%, nesses indivíduos (BELL E BHATE, 1992; PRASHER, 1995).

Outro estudo, realizado em Israel, investigando 30 pares de irmãos entre dois e 11 anos, não encontrou diferenças nos valores do IMC entre as crianças com SD e os irmãos sem a síndrome. Os autores atribuíram a divergência dos resultados encontrados ao elevado nível educacional dos pais e à ausência de obesidade entre eles, o que seria um fator de risco a menos para o desenvolvimento de obesidade nas crianças (SHARAV e BOWMAN, 1992).

Estudo realizado na Holanda envolvendo 295 crianças com SD demonstrou que a adequação do índice peso para a estatura (P/E) dessas crianças é maior do que aquela observada na população geral, especialmente a partir de dez anos de idade, para o gênero masculino e feminino (CREMERS *et al.*, 1996).

6.4. Análise e Adequação das Dietas

Dentre os métodos indiretos para a avaliação do estado nutricional, os dados mais freqüentemente encontrados são os obtidos a partir de inquéritos dietéticos, os quais dão uma idéia da adequação qualitativa e/ou quantitativa do consumo alimentar de um indivíduo, de uma família ou de um grupo populacional (FERREIRA, 2000).

O inquérito de consumo alimentar é um recurso valioso para a determinação da etiologia da desnutrição protéico-energética, na detecção de falhas no hábito alimentar, sendo, sobretudo útil na orientação das ações terapêuticas de recuperação. Não fornece, entretanto, indicação confiável de diagnóstico, entre outros motivos, porque a quantificação do consumo alimentar e o estabelecimento das necessidades nutricionais do indivíduo são procedimentos complexos e, habitualmente, sujeitos a excessiva imprecisão (MONTEIRO, 1984). Por outro lado, atualmente, tem-se levado em consideração os erros associados ao levantamento dietético e as recomendações, o que aumenta o nível de confiança nas avaliações de adequação dietética (NRC/DRI, 2000).

A alimentação inadequada, pelo fornecimento insatisfatório de nutrientes, em quantidade e/ou qualidade, resulta no organismo inicialmente, a diminuição das reservas celulares, na grande maioria não detectável por análises bioquímicas e fisiológicas. Desta forma, o levantamento dietético de uma população ou indivíduo, é o primeiro parâmetro a ser considerado para avaliar o estado nutricional, determinando o consumo quantitativo e/ou qualitativo, de acordo com o tipo de inquérito utilizado (NRC/DRI, 2000).

A avaliação dietética é realizada após a obtenção do cálculo dos valores nutritivos dos alimentos ingeridos, com base nos valores de composição química desses alimentos e da comparação deste resultado com padrões de referência de ingestão para os nutrientes. Entretanto, considerando que a ingestão dietética e a necessidade diária de ingestão de um nutriente, nem sempre estão disponíveis com total confiabilidade, erros associados aos métodos aplicados devem existir. Atualmente, as novas recomendações (NRC/DRI, 2000) estabeleceram um método de ajuste

estatístico para a correção desses erros, o que permite a determinação do grau de confiança para a avaliação da adequação de ingestão para alguns nutrientes.

É oportuno salientar quanto às dificuldades existentes na obtenção de informações sobre a ingestão de alimentos, principalmente em se tratando de crianças e para acrescentar com deficiência mental. As modificações do hábito alimentar, os erros quanto a estimativa das porções dos alimentos ingeridos, o grau de instrução dos pais, entre outros fatores, são problemas que podem alterar os dados registrados no inquérito alimentar. Desta forma, neste trabalho, houve uma grande preocupação neste sentido, para verificar as informações prestadas, na tentativa de minimizar os possíveis erros.

Além disso, o método adotado para o levantamento do consumo alimentar das crianças estudadas exigiu grande atenção, uma vez que este procedimento necessitou de constantes estímulos ao preenchimento dos questionários, e, insistência para a devida devolução dos mesmos, diante do esquecimento quanto à anotação, das dificuldades de preenchimento, dos problemas pessoais, bem como de outras situações.

De acordo com MONTEIRO (1984), crianças submetidas a uma alimentação deficiente em proteínas e calorias, invariavelmente apresentarão retardo na velocidade de crescimento, sendo esse retardo, freqüentemente, a primeira manifestação detectável da deficiência.

Analisando a ingestão energética média fornecida pelas dietas dos grupos que compuseram este estudo (**TABELA 7**), verifica-se que as recomendações diárias, segundo a RDA (NRC/RDA, 1989) não foram atingidas em 96,9% dos indivíduos com Síndrome de Down, sendo que 64,5% dos indivíduos pertencentes ao grupo controle, também apresentaram valores para energia abaixo da recomendação. A ingestão de energia entre os grupos Síndrome de Down e controle, apresentou diferenças significativas entre si ($p < 0,05$).

Observando estes dados, podemos verificar elevadas frequências quanto ao indicador de inadequação, tanto para o grupo SD, quanto para grupo controle e interpretar que praticamente, todos os indivíduos com SD possuem uma ingestão energética inferior à necessidade.

As evidências já demonstradas quanto à menor velocidade de crescimento e estatura e o metabolismo mais lento observados em crianças com SD devem ser considerados quando se discute a maior chance dessas crianças se tornarem obesas, pois sabe-se que esse aspecto diminui a necessidade energética diária, o que contribui para a ingestão acima do necessário. Assim, recomenda-se que sejam utilizadas calorias por quilograma de peso ideal para a estatura de acordo com a RDA (NRC/RDA, 1989).

Conforme pode ser observado na **TABELA 7**, essa adaptação revela, valores de ingestão diária menores, correspondendo a uma redução de energia de 300kcal a 740kcal para crianças com SD, em relação as crianças controle. Porém, ALLISON *et al.* (1995) adverte que esses cálculos objetivam, apenas, a menor necessidade energética determinada pela menor estatura, sem conseguir estimar o efeito no metabolismo.

O primeiro estudo que avaliou a Taxa do Metabolismo de Repouso (TMR) e o Gasto Energético Total (GET) em crianças com SD foi realizado em 18 casos, sem a utilização de um grupo-controle. Os resultados foram comparados com referenciais publicados para crianças da mesma idade, revelando menor TMR e GET para os indivíduos com SD. A avaliação nutricional dessas crianças mostrou que a média do IMC estava acima do percentil 85, apresentando 25% de gordura corporal (CHAD *et al.*, 1990).

Outro estudo, mais recente, avaliou 13 crianças pré-púberes (5 a 11 anos) quanto a TMR, comparando com um grupo-controle no mesmo estágio de vida. Os resultados revelaram que as crianças com SD apresentaram a TMR menor do que a encontrada no grupo-controle (LUKE *et al.*, 1994). Os autores sugeriram como possíveis responsáveis o metabolismo mais lento das crianças com SD, a atividade

reduzida da Na⁺/K⁺-adenosinatrifosfatase e a hipotonicidade na musculatura, Investigação em adultos com SD também evidenciou menor TMR neste grupo (ALLISON *et al.*, 1995).

Os resultados quanto à ingestão de energia para o grupo Síndrome de Down também foram comparados com a recomendação por quilograma de peso ideal para a estatura. Observou-se que o percentual de crianças que não atingiu a recomendação foi de 65,6%, um valor bastante elevado em se tratando de indivíduos que possuem um comprometimento elevado de estatura e vulneráveis a várias anormalidades clínicas. Deve ser lembrado que, em casos onde há grande restrição energética na dieta, as proteínas existentes são desviadas de suas funções orgânicas, como a formação e renovação de células do organismo, para a obtenção de energia. Isso é extremamente problemático, pois, neste estágio de vida, as crianças desenvolvem-se muito rapidamente, necessitando então, de maiores quantidades de proteína (FAO/WHO, 1985). Por outro lado, a média total de adequação energética, ajustada para a estatura no grupo com SD, foi de 95,4%, com médias parciais de adequação energética de 100,5%, 91,7% e 94,0% para crianças com idade entre 4 e 6 anos, 7 e 10 anos e 11 anos, respectivamente. Não houve diferenças significativas entre meninos e meninas do grupo SD e controle para o consumo energético.

SHARAV e BOWMAN (1992) realizaram um estudo com 30 pares de crianças com SD e seus irmãos sem a síndrome, entre dois e 14 anos de idade. Além de outros resultados, demonstraram que no grupo com SD a adequação energética, ajustada para a estatura, foi de 88,7%, enquanto que para o grupo de irmãos sem SD foi de 95,2%, não havendo significância estatística. Este estudo demonstrou que o IMC era o mesmo para os dois grupos estudados, sendo justificado, pelos autores, como um reflexo do alto nível de educação e conscientização dos pais.

Enfim, as evidências já demonstradas quanto à menor estatura observada em crianças e adolescentes com SD devem ser consideradas quando se discute a maior chance dessas crianças se tornarem obesas, pois sabe-se que esse aspecto diminui a

necessidade energética diária, o que contribui para a ingestão de energia acima do necessário (SCHWARTZMAN *et al.*, 1999).

No que concerne a composição em macronutrientes das dietas, a distribuição de ingestão de energia entre carboidratos, lipídios e proteínas foi semelhante para os dois grupos, ou seja, 54,8%, 29,8% e 15,1% para os indivíduos com Síndrome de Down e de 54,2%, 31,5% e 14,5% para os controles.

Segundo a RDA de 1989 a contribuição percentual de energia fornecida pelos macronutrientes é cerca de 55 a 60% para carboidrato, de 10 a 15% para proteína e de até 30% para lipídios. Desta forma, pode-se observar em nosso estudo que, as dietas de ambos os grupos estudados se encontravam adequadas quanto a distribuição de macronutrientes, e com concentrações de lipídios, próximas ao valor máximo permitido.

O objetivo de avaliar a ingestão de ferro das crianças que participaram do estudo foi o de relacionar o elemento traço com os parâmetros hematológicos, uma vez que a frequência de anemia no grupo controle foi maior do que no grupo SD.

Obter de maneira acurada a ingestão habitual de um indivíduo é um desafio, devido às questões de subestimação, ou superestimação da ingestão e a grande variabilidade da ingestão diária (variação intrapessoal). Devido a essa variação intrapessoal da ingestão alimentar e o fato do período de tempo do consumo alimentar avaliado ser pequeno (registro alimentar de 3 dias), optou-se por fazer uma análise individualizada, considerando o erro potencial a partir de dados obtidos de inquéritos dietéticos em levantamentos populacionais.

Com a metodologia utilizada para estimar a probabilidade de adequação ou inadequação quanto à ingestão habitual de ferro, pode-se concluir que a maioria dos indivíduos avaliados, ou seja, 77,1% dos indivíduos com SD e 66,7% dos controles possuem 70% ou mais, de confiabilidade de concluir que a ingestão de ferro está adequada, o mesmo não se pode concluir para com os indivíduos que se encontram na região de incerteza (**TABELA 8**).

Muitos autores afirmam que devido ao padrão nutricional, a incidência estimada de ingestão inadequada de ferro nos países em desenvolvimento pode ser elevada, e possivelmente a principal causa de anemia ferropriva nestes países e que a ingestão de ferro durante a infância é freqüentemente baixa ou limítrofe. O presente trabalho não encontrou um resultado que sustentasse a considerável freqüência de anemia em crianças do grupo controle, somente o que podemos afirmar é que o número de indivíduos na região de incerteza foi maior para o grupo controle em relação ao grupo com SD. É importante considerar que a biodisponibilidade do ferro dos alimentos que normalmente compõem a dieta das crianças é baixa e a necessidade deste nutriente para esta população é alta para garantir o desenvolvimento normal (LÖNNERDAL e DEWEY, 1996).

O zinco é um oligoelemento que há muito tempo já se sabe ser essencial ao crescimento e ao desenvolvimento de células, bem como ao funcionamento do sistema imunológico, mas só recentemente se começou a dar atenção à possibilidade da deficiência de zinco comprometer a saúde e o desenvolvimento de crianças.

Os dados sobre a composição de alimentos e o consumo dos mesmos sugerem que a maioria das crianças de países em desenvolvimento pode estar sujeita a desenvolver a deficiência de zinco, mesmo após a infância (BROWN *et al.*, 1998).

A mesma metodologia utilizada para o cálculo da adequação de ferro foi aplicada para a ingestão habitual de zinco. Pode-se concluir que dos indivíduos avaliados, 40,0% das crianças com SD e 66,7% dos controles possuem 70% ou mais, de confiabilidade de concluir que a ingestão de zinco está adequada. Dos indivíduos com SD, 57,1% e 30,3% dos controles estavam na região de incerteza, ou seja, não se pode concluir que o consumo do elemento traço é adequado ou inadequado. Porém, 2,9% e 3,0% das crianças com SD e do grupo controle, respectivamente, possuem 70% ou mais de confiabilidade para se concluir que a ingestão do elemento está inadequada (**TABELA 9**). Talvez essa região de incerteza explique a elevada freqüência da deficiência de zinco em alguns parâmetros bioquímicos avaliados.

As principais fontes de zinco são: os mariscos (camarão, carangueijo, lagosta, ostra, mexilhão), o fígado, a carne de boi, os grãos integrais, o pão integral, arroz não polido e as leguminosas. Os cereais não refinados possuem boas fontes de zinco, porém a presença de outros componentes nos grãos, causa à baixa biodisponibilidade do metal (OMS, 1998; SALGUEIRO *et al.*, 2000).

Era de se esperar que, embora não houvesse o consumo de uma variedade de alimentos fontes de zinco (ostras, fígado, cereais integrais), a elevada ingestão de proteína fosse acompanhada por consideráveis conteúdos de ferro e zinco na dieta, uma vez que, a carne magra vermelha, um alimento que faz parte do padrão alimentar desses grupos, é bastante consumida pelas crianças desse estudo. Além disso, o zinco da carne magra vermelha está presente em uma forma altamente disponível. Existem ainda muitos alimentos básicos que fornecem quantidades de zinco similares àsquelas dos alimentos derivados de tecidos animais, porém o conteúdo de zinco da dieta total é influenciado, não apenas pela variação dos itens alimentares selecionados, mas também pelo grau de refinamento de qualquer constituinte cereal. Todavia, as fontes de energia, tais como gorduras, óleos, açúcares têm um conteúdo de zinco muito baixo e foi observado, pelo consumo alimentar desses grupos, a elevada frequência desses alimentos na dieta. Os dados desse estudo foram semelhantes a uma ingestão de zinco menor que 7 mg/dia em dieta típica baseada em peixes da área amazônica do Brasil (OMS, 1998) e os obtidos pelo grupo controle de PEDROSA (1997). É importante lembrar que, o conteúdo de fitato, caracterizado pelo consumo de grãos integrais, vegetais e outros, foi relativamente baixo nas dietas dessas crianças.

O presente trabalho encontrou uma correlação positiva entre proteína e zinco da dieta para os dois grupos estudados ($p < 0,05$), além de outras correlações, também positivas para energia e zinco e energia e ferro.

Ainda com relação ao zinco, dados de consumo desse elemento traço em dietas de indivíduos com SD são raros. Não foram encontrados estudos sobre a ingestão de zinco associados aos parâmetros clínicos e bioquímicos utilizados em sua avaliação.

Em Chicago (USA), o trabalho, já citado, desenvolvido por LUKE et al. (1996) avaliou também a ingestão de alimentos em 10 crianças pré-púberes (idade entre 5 e 11 anos) com SD utilizando a mesma metodologia aplicada nesse estudo. Em comparação a nossa pesquisa, foi observado que as médias de ingestão de zinco pelas crianças avaliadas por LUKE et al. foram de $10,3 \pm 3,0$ mg/dia para o grupo SD e $14 \pm 5,0$ mg/dia para o controle, valores consideravelmente superiores aos obtidos pelas crianças aqui avaliadas, que foram de $6,3 \pm 2,0$ mg/dia para o grupo SD e de $7,4 \pm 2,5$ mg/dia para os controles. Ainda comparando os resultados daquele estudo com o presente trabalho, as médias percentuais de energia obtidas pelo consumo de carboidratos, lipídios e proteínas, em nossas crianças, foram relativamente próximas em relação às crianças com SD de Chicago, que foram respectivamente de $53,0 \pm 7,9\%$, $30,3 \pm 6,8\%$ e $17,4 \pm 2,8\%$. As médias relativas à ingestão de energia para as crianças americanas foram de 1861 ± 488 kcal/dia para o grupo SD e de 2393 ± 781 kcal/dia para o controle. Já este trabalho encontrou médias de ingestão para energia em torno de $1438,8 \pm 268,6$ kcal/dia para as crianças com SD e $1862,7 \pm 314,3$ kcal/dia para os controles.

Os poucos estudos que investigaram a ingestão alimentar de crianças com SD apresentam limitações quanto às metodologias utilizadas, o que torna difícil reconhecer as características alimentares dessas crianças para comparações com este trabalho.

Verifica-se, com grande frequência em inquéritos alimentares, a ausência de anotação de condimentos que fazem parte da preparação normal dos alimentos. O óleo e o açúcar, algumas vezes não registrados, foram inseridos após o questionamento do seu uso no momento da entrega do questionário.

O inquérito alimentar constava em argüir sobre as seis refeições diárias que eles poderiam ter realizado: desjejum, lanche da manhã, almoço, lanche da tarde, jantar e ceia. Foi proposto um grande número de refeições para possibilitar aos responsáveis referirem todos os alimentos consumidos ao longo do dia. Os dados obtidos referem-se às refeições realizadas e aos tipos de alimentos consumidos (**TABELA 11**).

Ao analisar os alimentos consumidos segundo as refeições, definidas pelo horário e preparações, observa-se que muitas crianças se alimentavam fora do horário normal, sobrepunham uma refeição à outra, o que dificultou muito a identificação da própria refeição, além de consumirem alimentos, que normalmente o uso seria feito no almoço ou jantar, em outras refeições. Essas crianças tinham muitas vezes o hábito de consumir guloseimas, doces, balas, refrigerantes e outros alimentos cujo valor nutritivo é baixo. Foi observado que as crianças do grupo controle têm o hábito de fazer o lanche da manhã, ao contrário das crianças do grupo SD, porém esse grupo citou mais alimentos no desjejum do que as crianças do grupo controle. A prática de fazer a ceia é igual para os dois grupos, havendo uma tendência para o consumo de uma refeição noturna mais prática. Observou-se também uma tendência ao consumo de maior variedade de alimentos pelos indivíduos do grupo controle em comparação ao grupo SD.

Os alimentos foram citados 1481 vezes nos 105 inquéritos do grupo SD e 1558 vezes nos 99 inquéritos do grupo controle. Desses alimentos citados nos inquéritos das crianças do grupo SD, 360 vezes se referiam ao consumido no desjejum, 49 no lanche da manhã, 404 no almoço, 244 no lanche da tarde, 374 no jantar e 50 vezes na ceia. Esses valores, no grupo controle, corresponderam a 295 no desjejum, 142 no lanche da manhã, 452 no almoço, 310 no lanche da tarde, 302 no jantar e 57 vezes na ceia.

Os alimentos mais consumidos de uma maneira geral, tanto pelos indivíduos com SD quanto também pelos controles foram o leite, café ou acholado; bastante consumido pelas crianças do controle, o pão, a margarina, os biscoitos, principalmente os doces, refrigerantes, o arroz, feijão, os vegetais não folhosos, principalmente a batata, cenoura e o tomate, a carne de boi e os doces, dos mais diversificados possíveis.

Era raro o consumo de peixes, e dificilmente os vegetais crus faziam parte das refeições dessas crianças. Os poucos vegetais citados, 24 vezes no grupo SD e 26 no grupo controle, a alface era o de maior consumo, 15 vezes citado no grupo SD e 20 vezes no controle.

A fruta mais consumida no lanche da manhã, pelas crianças do grupo SD, foi a banana (62,5%). No lanche da tarde, as frutas mais mencionadas foram: a banana (47,1%), laranja (17,6%) e a maçã (11,8%). Quanto aos vegetais não folhosos consumidos no almoço, os inquéritos dessas crianças citavam os de maior consumo, a batata (23,7%), cenoura (18,4%), o tomate (15,8%) e a abóbora (10,5%). No Jantar, os vegetais não folhosos de maior consumo foram: a batata (30,0%), beterraba (15,0%), o tomate (12,5%), a cenoura (12,5%), abóbora (10,0%) e a abobrinha (10,0%).

Os vegetais não folhosos mais citados no almoço das crianças do grupo controle foram: a batata (29,5%) e a cenoura (25,0%). No jantar, os vegetais não folhosos mais consumidos também foram a batata (38,1%), cenoura (14,3%) e a berinjela (14,3%). As frutas mais consumidas pelas crianças do grupo controle, na ceia, foram o mamão (66,7%) e a manga (33,3%).

O presente trabalho encontrou uma correlação negativa entre a ingestão de zinco e a concentração de zinco nos eritrócitos ($\mu\text{gZn/gHb}$) nos indivíduos com Síndrome de Down e uma correlação positiva entre o conteúdo de zinco na dieta e a concentração de zinco na urina e a ingestão de zinco na dieta e a estatura dos controles.

6.5. Avaliação do Zinco no Plasma, nos Eritrócitos e na Urina

O diagnóstico do estado nutricional relativo ao zinco, ainda é considerado desafiador para muitos pesquisadores, tendo em vista a falta de um método sensível, prático e específico para sua determinação. Sendo assim, a combinação de vários índices tem sido a forma mais indicada para a obtenção de resultados mais precisos (GIBSON, 1990).

Na determinação do estado nutricional relativo ao zinco, o parâmetro mais utilizado tem sido sua quantificação no plasma. Entretanto, vários pesquisadores têm apontado que a concentração plasmática de zinco não é um bom parâmetro para se avaliar o estado nutricional do elemento traço. Segundo WHITTAKER (1998), os

resultados que indicam uma queda nesta concentração, podem estar refletindo uma redistribuição do elemento pelo organismo e não necessariamente uma inibição em sua absorção.

Embora, as médias dos grupos SD e controle, se encontrassem abaixo dos valores de referência, as concentrações de zinco no plasma diferiram significativamente entre os indivíduos com SD e do grupo controle. As médias encontradas destes índices foram de 66,2 µg/dL e 72,3 µg/dL para os respectivos grupos. Estes resultados foram concordantes com os de outros autores que mostraram que há uma concentração reduzida de zinco plasmático em indivíduos com SD (BUCCI *et al.*, 1999; STABILE *et al.*, 1991; KADRABOVA *et al.*, 1996; RASCON *et al.*, 1992; PURICE *et al.*, 1988).

Outro aspecto importante a notar é o fato de que, tanto nos indivíduos com SD como nos controles, houve uma frequência elevada de indivíduos abaixo do ponto de corte para o zinco no plasma, indicando deficiência.

O zinco plasmático e a atividade das enzimas que contém zinco podem ser matidos normais durante vários meses se houver deficiência na ingestão, uma vez que têm uma dinâmica rápida, estando seu nível sob controle homeostático (OMS, 1998).

Além da dosagem de zinco no plasma, o zinco foi determinado nos eritrócitos, muito embora esta dosagem também seja limitada e controvertida. De acordo com WOOD (2000), ainda hoje, em todo o mundo, não foi descoberto um método sensível e confiável capaz de indicar o real estado nutricional relativo ao zinco. Além disso, a troca do zinco entre o plasma e os eritrócitos, não é ainda completamente elucidada, embora WALLOCK *et al.* (1993) tenham referido que *in vivo*, a troca do elemento traço entre estes dois compartimentos é mínima. Em se tratando de Síndrome de Down, são poucos os estudos que utilizam este parâmetro para avaliar o estado nutricional relativo ao zinco.

A concentração de zinco nos eritrócitos é cerca de 10 vezes maior que a de zinco no plasma. Este parâmetro não reflete mudanças recentes nos níveis de zinco de um indivíduo e sim, indica o estado nutricional do elemento traço num período mais

longo, ou seja, os eritrócitos têm vida média de 120 dias e seu desaparecimento ocorre pelo “envelhecimento”, ou seja, pelo esgotamento das enzimas eritrócitárias, cujo estoque não pode ser renovado (VERRASTRO, 1998; GIBSON, 1990).

A concentração de zinco nos eritrócitos está diminuída na deficiência grave e no hipertireoidismo. O contrário acontece com o zinco na presença de hipotireoidismo, o qual se encontra aumentado. A redução de sua concentração é detectada após 8 semanas de ingestão insuficiente (AIHARA *et al.*, 1984).

Foi visto no presente estudo que os indivíduos com SD apresentaram uma concentração média de zinco nos eritrócitos de 12.8 µg/mL e o grupo controle de 8.4µg/mL, sendo que a frequência de deficiência de zinco baseada nesse parâmetro foi de 8,6% e 87,9% para crianças com SD e controles, respectivamente. Verificou-se ainda que, 74,3% do grupo SD apresentava níveis de zinco dentro da faixa de normalidade e 17,1%, acima da mesma. Quando o zinco nos eritrócitos foi expresso por grama de hemoglobina, normalmente utilizada para melhor poder comparar os resultados, a distribuição de deficiência, normalidade e aumento do elemento traço para o grupo SD, foi, respectivamente, de 14,3%, 11,4% e de 74,3%.

PURICE *et al.* (1999) e MUCHOVÁ *et al.* (2001) também encontraram uma concentração aumentada de zinco nos eritrócitos em indivíduos com SD. NÉVE *et al.* (1983) observaram, não só um aumento de zinco nos eritrócitos, como também sua associação com o aumento da atividade da CuZn-SOD. No entanto, ANNERÉN *et al.* (1985) encontraram dados diferentes desse estudo, ou seja, eles observaram uma redução significativa nos níveis médios de zinco nos eritrócitos em crianças com SD quando as comparou com crianças do grupo controle.

MAFRA (1999) encontrou uma concentração diminuída de zinco no plasma associada a um aumento da concentração deste elemento nos eritrócitos em pacientes com IRC. A hipótese para essa situação poderia ser decorrente da eritropoiese deficiente, associada com a diminuição da divisão celular e sua maturação, ou ainda decorrente da deficiência de ácido fólico ou vitamina B₁₂. MAFRA (1999) identificou uma

correlação negativa entre a elevada concentração de zinco nos eritrócitos e a concentração de hemoglobina nestes pacientes. A hipótese apresentada baseou-se nas concentrações de zinco protopofirina (ZPP), um composto formado durante a deficiência do ferro onde o zinco substitui este elemento traço no anel da protoporfirina IX, formando a ZPP ao invés do heme. No entanto, na presente investigação, a frequência de anemia, em indivíduos com Síndrome de Down, foi reduzida e os valores médios de hemoglobina estavam dentro dos padrões normais.

Baseado no estudo de MAFRA (1999) tentou-se relacionar o aumento de zinco eritrocitário obtido nesse trabalho com a concentração de hemoglobina e a frequência de anemia entre os indivíduos com SD e controle, porém, observou-se que os valores de hemoglobina foram normais para o grupo SD e a frequência de anemia menor do que nas crianças do controle, por esta razão essa hipótese não pode responder a elevada concentração de zinco nos eritrócitos em indivíduos com SD.

Outra hipótese seria o fato de estar havendo um aumento da concentração de zinco na anidrase carbônica nos eritrócitos, visto que o zinco participa da estrutura desta enzima (KEILIN e MANN, 1985). Ou ainda, um aumento da atividade da CuZn-SOD nos eritrócitos, já identificado por NÉVE *et al.* (1983).

Com relação à excreção urinária de zinco, essa medida constitui-se num parâmetro pouco utilizado na avaliação deste elemento traço em pessoas saudáveis e tem-se apresentado reduzida com o desenvolvimento da deficiência de zinco (GIBSON, 1990).

Não foram encontrados trabalhos com relação à excreção urinária de zinco em crianças com SD. Este fato pode ser devido à dificuldade de operacionalização, uma vez que podem ocorrer muitas perdas de urina durante a coleta de 24 horas, pelo fato dos participantes da pesquisa serem crianças e uma parte, com deficiência mental. Além disso, existem outros fatores intervenientes como horários das crianças (escola, lazer, festas, passeios), o constrangimento de algumas crianças do grupo controle, em fazer a respectiva coleta, o grau de instrução dos pais, uma vez que este procedimento

necessite uma técnica apropriada, o controle da coleta por parte do pesquisador e a solicitação para devolução do material biológico, entre outras dificuldades.

O volume urinário e a concentração de zinco na urina aqui apresentados foram submetidos a testes estatísticos para verificar a normalidade dos dados e a identificação de *outlier* e, baseado nisso, foram eliminados indivíduos com volume urinário inferior a 100 mL, ou seja, aqueles mais distantes da curva, embora estivessem muito próximos a ela.

Foi observado nesse estudo que os indivíduos com SD tinham significativamente menor excreção de zinco urinário, em relação ao grupo controle, porém, ambos os grupos apresentaram uma baixa excreção do elemento traço em comparação aos valores de referência. Quando a excreção de zinco foi expressa em $\mu\text{mol Zn}/\text{mmol creatinina 24h}$, houve diferença entre as médias, porém esta não foi estaticamente significativa entre os dois grupos.

Para elementos como o zinco, cobre e selênio, níveis subnormais são descobertos na urina quando a ingestão da dieta é deficiente. Devido as dificuldades em interpretar os resultados de análises de amostras urinárias, entretanto, tais dados devem ser usados apenas para suplementar informação obtida de análises do sangue, soro, eritrócitos e cabelo dos sujeitos da pesquisa. Se valores consistentemente mais baixos são encontrados em todas as amostras, isto pode apontar para alguma forma de deficiência. Entretanto, descobertas paradoxais, tais como os níveis aumentados de zinco na urina em casos de alcoolismo, estresse ou lesão tecidual podem também acontecer (OMS, 1998). Na presença de obesidade ou diabetes mellitus, a excreção urinária de zinco também se encontra aumentada (MARREIRO, 1999).

A excepcional habilidade homeostática do organismo limita a perda de zinco. Normalmente, a quantidade de zinco perdida na urina é muito pequena, cerca de 0,5 mg/dia, e em período de depleção esta perda pode ser ainda menor. A maior perda de zinco pelo organismo se dá por meio da perda fecal de zinco endógeno, sendo este portando o principal regulador homeostático deste elemento traço (WOOD, 2000). Esta

perda varia de 1 mg/dia, quando a ingestão é muito baixa a mais de 5 mg/dia quando esta última é muito alta. Deste modo, o zinco plasmático pode ser mantido normal durante vários meses, mesmo em situações da ingestão reduzida do elemento (KING E KEEN, 1999).

Nós encontramos uma correlação positiva para as concentrações de zinco no plasma e a relação de zinco/creatinina na urina para o grupo SD, com valores reduzidos para ambos os parâmetros e, uma correlação positiva entre as concentrações de zinco na urina e zinco na dieta para o grupo controle.

Alguns trabalhos demonstram que, tanto as concentrações de zinco no plasma, como também na urina respondem facilmente a ingestão de zinco (RUZ, et al., 1992). JOHNSON *et al.* (1993) observaram em homens adultos um declínio da concentração de zinco urinário com a diminuição da ingestão de zinco.

PORTELA *et al.* (2000) observaram em mulheres que, a razão Zn/Creatinina na urina é um bom um indicador da ingestão de zinco em mulheres saudáveis.

Como foi dito, não foram encontrados trabalhos que permitissem maior profundidade nas discussões, uma vez que o parâmetro urinário é pouco utilizado para avaliação do estado nutricional de zinco e os estudos que utilizam a razão Zinco/Creatinina são raros.

Foi encontrada também uma correlação positiva entre a estatura e o conteúdo de zinco na dieta para os controles, onde a maioria dos indivíduos pertencentes a este grupo não tinha déficit de estatura e se encontrava dentro da faixa de adequação com uma probabilidade superior a 70% para a ingestão do respectivo elemento traço.

A importância do zinco no crescimento foi uma das primeiras referências deste elemento traço no organismo (AGGETT e COMERFORD, 1995). Tal fato estimulou uma série de investigações incluindo avaliação dietética versus avaliação bioquímica de zinco; bem como as intervenções nutricionais que demonstram o impacto positivo da

suplementação de zinco no crescimento linear (NAKAMURA, 1993; CASTILLO-DURÁN *et al.*, 1994).

A redução de zinco no plasma e na urina, associada com a elevada concentração do elemento traço nos eritrócitos em indivíduos com SD, poderia estar relacionada com uma alteração no metabolismo que levaria a uma distribuição anormal deste elemento no organismo.

Portanto, mais estudos serão necessários para elucidar os mecanismos da distribuição do zinco em indivíduos com SD e definir se a redução da concentração de zinco no plasma, seria resultado metabólico de um aumento da demanda deste elemento traço em outros tecidos, como nos eritrócitos, podendo ser devido ao aumento da atividade da CuZnSOD, ou da maior concentração de zinco na anidrase carbônica ou ainda em outras enzimas onde o nutriente participe como componente.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

- ⇒ O estado nutricional relativo ao zinco dos indivíduos com Síndrome de Down, considerando-se os parâmetros bioquímicos avaliados, se encontrava alterado, com concentrações diminuídas no plasma e elevadas nos eritrócitos, associado a uma eliminação urinária do elemento traço, inferior a normalidade.
- ⇒ O estado nutricional relativo ao zinco das crianças do grupo controle também encontrava-se deficiente em todos os parâmetros avaliados e com uma eliminação urinária do elemento traço reduzida.
- ⇒ A avaliação antropométrica mostrou que as crianças estudadas com SD se apresentavam com menor estatura do que o esperado para a sua idade em comparação com as medidas antropométricas da população de referência e do grupo controle.
- ⇒ Os dados antropométricos das crianças com SD possuem uma maior adequação quando comparados com as próprias curvas de crescimento.
- ⇒ As dietas dos grupos estudados apresentavam-se com elevado teor de proteínas e possuíam uma adequada distribuição percentual de macronutrientes. A dieta do grupo controle possuía uma maior adequação para o conteúdo de zinco. As dietas dos indivíduos com SD tinham menos calorias do que as do grupo controle.
- ⇒ Foi observada no grupo SD uma correlação positiva entre a concentração de zinco no plasma e a relação de zinco/creatinina na urina;
- ⇒ Foi observada no grupo controle uma correlação positiva entre o conteúdo de zinco na dieta e a concentração de zinco na urina e, uma correlação positiva entre o zinco na dieta e a estatura.

ANEXOS

ANEXO 1

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Comitê de Ética em Pesquisa

DECLARAÇÃO

Declaramos, para os devidos fins, que o Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP, em reunião de 29 de maio de 2000, aprovou o projeto “Avaliação do estado nutricional relativo ao zinco de crianças com Síndrome de Down”, apresentado pela pesquisa **Adriana de Souza Lima**.

Informamos que, após a execução de 50% do cronograma do projeto, de acordo com o Artigo 18 – item C, da Portaria FCF-111/97, foi apresentado um relatório parcial, em 08/02/2001.

São Paulo, 18 de junho de 2002.

Profa. Dra. Dulcinéia Saes Parra Abdalla
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
FCF/USP

ANEXO 2

REGISTRO DE DADOS Nº _____ GRUPO: _____ DATA: ____/____/____

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Pai/Mãe: _____ Fone: _____

Gênero: M () F () Data de nascimento: ____/____/____ Idade: ____ anos e ____ meses

End.: _____ nº _____ - _____

Bairro: _____ CEP.: _____ - _____ Cidade: _____ Estado _____

DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS

Ocupação: Pai _____ Mãe _____

Escolaridade: Pai _____ Mãe _____

Renda familiar: _____ Salário(s) Mínimo(s) nº de pessoas que moram na casa _____

DADOS CLÍNICOS

Problemas de Saúde: Coração () S () N Qual? _____

É atual? () S () N Fez tratamento cirúrgico () N () S Histórico _____

Hipotireoidismo? () S () N É atual? () S () N Trata: () S () N

Histórico _____

Outros distúrbios: () Não tem () Pneumonia () Bronquite () Infecção Urinária () Gripe
() Vesícula () Fígado () Outros Histórico: _____

Mastigação () Insuficiente () Suficiente () Rápida Apetite () Aumentado () Diminuído () Normal

Dentição: _____ Alterações Gastrointestinais: () Não tem () Gases () Dores

() Desconforto () Obstipação () Diarréia () Pirose () Outros _____

Medicamentos () S () N Quais? _____

Suplementos nutricionais: () S () N Quais? _____

DADOS DIETÉTICOS

Tratamento Alimentar Anterior () S () N () Médico () Nutricionista () Outros _____

Histórico e Tratamento: _____

Aversão Alimentar: _____

Intolerância Alimentar _____

Alergia Alimentar: _____

DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Peso _____ (kg) Estatura _____ (cm)

ANEXO 3

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
DEPARTAMENTO DE ALIMENTOS E NUTRIÇÃO
EXPERIMENTAL

Av. Prof. Lineu Prestes, 580
5508-900 S. Paulo Brasil
Fax (00 55) (11) 3815 4410

Secretaria Bl. 14 - Fone: 3818.3656/3657
E-mail: alinutri@edu.usp.br

**I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU LEGAL
RESPONSÁVEL**

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

II – DADOS SOBRE A PESQUISA

1. Título do Protocolo de Pesquisa: Estado Nutricional relativo ao zinco de crianças com Síndrome de Down
2. Pesquisador: Adriana de Souza Lima Cargo/Função: Discente de Pós-graduação
Inscrição Conselho Regional de Nutrição: CRN₃ nº 4625
Departamento da FCF/USP: Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA
Sem Risco ☐ Risco Mínimo ☐ Risco Médio ☐
Risco Baixo ☐ Risco Maior ☐

4. Duração da Pesquisa: 2 anos

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

1. Justificativa e objetivos do estudo:

A Síndrome de Down é uma doença genética caracterizada pela presença do material cromossômico excedente (cromossomo 21), acarretando ao paciente, alterações imunológicas, aumento do processo de peroxidação lipídica, e outros distúrbios devido a um aumento da cobre/zinco-superóxido dismutase codificada neste cromossomo e das alterações nos estoques de zinco.

Deste modo, o que propomos nesta pesquisa é avaliar o estado nutricional relativo ao zinco neste grupo, por meio da realização de exames laboratoriais de sangue e urina em pacientes com Síndrome de Down acompanhados no Ambulatório de Genética do Hospital Infantil Darcy Vargas e em crianças sem nenhum tipo de anomalia genética e/ou cromossômica.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos

A primeira etapa será desenvolvida por meio do preenchimento de um formulário denominado Registro de Dados do Participante da Pesquisa (**Anexo 2**), contendo dados pessoais e clínicos dos voluntários em participar da pesquisa. Para tanto, será realizada anteriormente, uma apresentação oral sobre o projeto, sua natureza, seus objetivos, métodos, benefícios previstos e outras questões pertinentes ao estudo.

Os critérios de inclusão a serem utilizados serão os seguintes:

- ♦ Estágio de vida entre 4 a 11 anos;
- ♦ Não possuir sinais de maturação sexual;
- ♦ Ausência de suplemento vitamínico-mineral e/ou fármacos com potencial de interferir no perfil bioquímico de zinco;
- ♦ Não apresentar qualquer tipo de doença atual.

Por se tratarem de indivíduos vulneráveis e por não possuírem capacidade civil para dar o seu consentimento livre e esclarecido, ao aceitar participar do estudo, cada sujeito da pesquisa será assistido por seu representante legal, o qual dará a sua autorização por escrito, 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.

Os indivíduos com Síndrome de Down passarão por exames clínicos e laboratoriais de rotina no ambulatório do hospital para acompanhamento médico.

Todos os participantes serão submetidos ao um levantamento de dados quanto ao peso, a estatura, a maturação sexual e ao consumo de alimentos. Para a obtenção deste último dado, será necessário que ao responsável pelo participante da pesquisa, seja fornecido um formulário de Registro Alimentar de 3 dias (**Anexo 05**), com seus respectivos critérios para a anotação (**Anexo 04**), e para a coleta de urina, um recipiente desmireralizado.

A segunda etapa será realizada por meio da coleta de 10 mL de sangue por punção venosa para os exames laboratoriais de leucócitos, eritrócitos, hemoglobina, volume hematócrito e de zinco no plasma e nos eritrócitos e o recebimento do recipiente contendo a urina colhida em 24 horas e do Registro Alimentar.

3. Desconfortos e riscos esperados:

Todos os procedimentos envolvidos nesta investigação, em qualquer fase ou mesmo posterior a ela, não possui nenhuma possibilidade de risco a saúde, levando em conta qualquer tipo de dano à integridade física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do sujeito da pesquisa. Um único risco mínimo que poderá eventualmente acontecer, é que estes indivíduos após a colheita de sangue, poderão ter edema e/ou hematomas na região da punção, bem como tontura e/ou fraquezas imediatamente após o respectivo procedimento.

4. Benefícios esperados:

Devido à possibilidade destes pacientes terem alguma alteração no estado nutricional relativo ao zinco, estudaremos a possibilidade de suplementação ou

mesmo de adequações dietéticas, além de divulgarmos todos os resultados referentes ao estudo.

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

Caso os responsáveis pelo paciente não queiram a sua participação no estudo ou resolverem que este deva abandoná-lo, poderá assim o fazê-lo a qualquer momento.

Garantimos aos pacientes e suas famílias, resposta a qualquer pergunta e esclarecimento de qualquer dúvida acerca dos assuntos relacionados a este estudo.

Será mantido sigilo e o caráter confidencial das informações e a identificação dos pacientes não será exposta nas conclusões ou publicações.

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

Adriana de Souza Lima

Avenida Prof. Lineu Prestes, nº 580 – Bloco 14 – CEP 05508-900

Fone: 3818-3625 - Cidade Universitária – São Paulo – SP.

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 _____

Responsável Legal

Pesquisador

ANEXO 4**CRITÉRIOS PARA ANOTAÇÃO DO REGISTRO ALIMENTAR DE 3 DIAS**

NOME _____ GRUPO _____

DATA DE ENTREGA DO FORMULÁRIO: ____/____/____

- ✓ Anotar os alimentos consumidos por três (3) dias, distribuindo da seguinte forma:
 - dois dias da semana (segunda, terça, quarta, quinta ou sexta-feira);
 - um dia do final de semana (sábado ou domingo).
- ✓ Anotar todos os alimentos consumidos durante o dia e a noite, desde a hora em que a criança acordar, até a hora em que ela for dormir. Se acontecer da criança se alimentar durante a madrugada, fazer o devido registro;
- ✓ No dia em que estiver fazendo o registro, não mudar o hábito alimentar da criança, escolher dias que possuam alimentos de uso comum;
- ✓ Descrever o tipo de refeição realizada: café da manhã, almoço, lanche da tarde, jantar e ceia;
- ✓ Colocar os horários das refeições;
- ✓ Anotar os alimentos e guloseimas (balas, chicletes, salgadinhos, pirulitos...) consumidos durante as refeições e nos intervalos das mesmas;
- ✓ Anotar, na forma de medidas caseiras, a quantidade de alimento oferecido e o que restou no prato;
- ✓ Medidas caseiras que poderão ser utilizadas: colher (de sopa, de arroz, de chá, de café), concha (grande, pequena, média), escumadeira (grande, pequena, média), copo (americano, de requeijão), xícara (de chá, de café), prato (de mesa, de sopa, pires ou de sobremesa);

- ✓ Descrever o tipo de alimento com suas características. Ex.: leite (desnatado, integral, tipo B, tipo C, em caixinha ou saquinho, a marca...), pão (francês, de forma, de leite, doce, de mel, caseiro, industrializado...), iogurte (o tipo, a marca e o sabor...), feijão (carioca, preto, só o caldo, só o grão, 50% de cada um, ingredientes complementares...), bolacha (recheada, sem recheio, o sabor, a marca,...), gelatina (anotar o sabor e a marca), fruta (anotar o tipo e o tamanho), margarina (o tipo, a marca, a quantidade consumida anotada em pontas de faca), vegetais folhosos (anotar o tipo), suco (natural, em pó, concentrado... colocar o sabor e a diluição), refrigerante (sabor), bolo (sabor, sem ou com recheio, sem ou com cobertura, de festa, descrição dos ingredientes principais), salada de frutas (colocar o tipo de fruta e outros ingredientes complementares);
- ✓ Marcar o tipo de preparação: se o alimento é frito, cozido, grelhado, ensopado, à milanesa, empanado...;
- ✓ Registrar os alimentos em unidades ou porções de modo que possamos estimar o consumo em quantidades. Ex. cortes de frutas padronizados em fatias com seus respectivos tamanhos, cortes de carnes padronizados em iscas, fatias, bifes, cubos e etc...;
- ✓ Anotar preparações que utilizem mais do que um ingrediente discriminando todos eles. Ex.: sopa de legumes (anotar os legumes e ingredientes complementares);
- ✓ Trazer a embalagem dos alimentos industrializados que foram consumidos. Ex.: balas, salgadinhos, chocolates, iogurtes e outros.

ANEXO 6

INSTRUÇÕES QUANTO A OBTENÇÃO DE URINA DE 24 HORAS

A urina será colocada em recipiente plástico, sem contaminantes, ***fornecido pela pesquisadora*** e que não deverá ser aberto, somente no dia da coleta.

A urina deverá ser obtida da seguinte forma: no dia anterior da entrega da urina, a criança ao acordar pela manhã irá desprezar a primeira urina, ou seja, não deverá guardá-la no recipiente. A partir da segunda urina, com o auxílio do funil, todas as demais deverão ser colocadas diretamente no frasco, inclusive a primeira do dia seguinte – dia de entrega da urina. A urina deverá ser armazenada na geladeira até a sua entrega.

Dia da Entrega da Urina : ____/____/____ **Horário:** _____

Adriana Lima (FCF/USP)

Fone : 3818-3625 (USP) / 9760-8315 (celular)

ORIENTAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DA COLETA DE SANGUE

LOCAL: Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Cidade Universitária -USP
Avenida Professor Lineu Prestes, nº 580 , Bloco 14, Laboratório de
Minerais
Profa. Silvia Maria Franciscato Cozzolino

DATA: ____/____/____ HORÁRIO: _____ JEJUM DE 12 HORAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS *

- AGGETT, P.J.; COMERFORD, J.G. Zinc in human health. **Nutr. Rev.** New York, v.53, n.9, p.S16-S22, 1995.
- AIHARA, K.; NISHI, Y.; HATANO, S.; KIHARA, M.; WOSHIMITSU, K.; TAKEICHI, N.; ITO, T.; EZAKI, H.; USUL, T. Zinc, copper, manganese, and selenium metabolism in thyroid disease. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v.40, n.1, p.26-35, 1984.
- ALLISON, D.B.; GOMEZ, J.E.; HESHKA, S.; BABBITT, R.L.; GELIEBTER, A.; KREIBICH K.; HEYMSFIELD, S.B. Decreased resting metabolic rate among persons with Down syndrome. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, Basingstoke v.19, n.12, p.858-861, 1995.
- ANNERÉN, G.; JOHANSSON, E.; LINDH, U. Trace element profiles in individual blood cells from patients. **Acta Paediatr. Scand.**, Stockholm, v.74, n.2, p.259-263, 1985.
- ANNERÉN, G.; MAGMUSSUN, C.G.; WORDVALL, S.C. Increased plasma and erythrocyte selenium concentrations but decreased erythrocyte glutathione peroxidase activity after selenium supplementation in children with Down syndrome. **Acta Paediatr. Scand.**, Stockholm, v.78, p.879-884, 1989.
- ANTONORAKIS, S.E. Human chromosome 21: genome mapping and exploration circa 1993. **Trends Genet.**, Amsterdam, v.9, n.4, p.142-148, 1993.

* De acordo com a norma NBR6023/2000 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). As abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem o Chemical Abstract Service Source Index (CASSI) 2002.

- ANTONUCCI, A.; DI BALDASSARRE, A.; DI GIACOMO, F.; STUPPIA, L.; PALKA, G. Detection of apoptosis in peripheral blood cells of 31 subjects affected by down syndrome before and after zinc therapy. **Ultrastruct. Pathol.**, Philadelphia, v.21, p.449-452, 1997.
- ARAÚJO, R.L. Diagnóstico de hipovitaminose A e anemia nutricional: estudo realizado na população do Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais. *In*: LERNER, B.R. A alimentação e a anemia carencial em adolescentes. São Paulo, 1994. 90p. Tese. (Doutorado em Faculdade de Saúde Pública – USP)
- ARNELL, H.; GUSTAFSSON, J.; IVARSSON, S.A.; ANNEREN, G. Growth and pubertal development in Down syndrome. **Acta Paediatr.**, Stockholm, v.85, n.9, p.1102-1106, 1996.
- AULA, P.; LEISTI, J.; VON KOSKULL, H. Partial trisomy 21. **Clin. Genet.**, Copenhagen, v.4, p.241-251, 1973.
- BARTELIK, S. Hemoglobin concentration, hematocrit and leukocyte distribution pattern in children with Down's syndrome. **Pediatr. Pol.**, Warsaw, v.70, n.6, p.467-471, 1995.
- BEHRMAN, R.E.; VAUGHAN, V.C; NELSEN, W.E. **Tratado de Pediatria**. 13.ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1990.
- BELL, A.J.; BHATE, M.S. Prevalence of overweight and obesity in Down's syndrome and other mentally handicapped adults living in the community. **J. Intellect. Disabil. Res.**, Oxford, v.36, p.359-364, 1992.
- BENDA, C.E. **Down's syndrome**: mongolism and it's management. New York: Grune and Stratton, 1969. p.80-120.
- BERTRAND, G.; BENSON, R. Recherches suo l'importance du zinc dans l'alimentation des ain maux. *Apud*: PRASAD, A.S. Discovery of human zinc deficiency: impact on human health. **Nutrition**, New York, v.17, n.7-8, p.685-687, 2001.

- BJORKSTEN, B.; BACK, O.; GUSTAVSON, K.H.; HALLMANS, G.; HAGGLOF, B.; TARNVIK, A. Zinc and immune function in Down's syndrome. **Acta Paediatr. Scand.**, Stockholm, v.69, p.183-187, 1980.
- BLEYR, A. Indications that mongoloid imbecility is a gametic mutation of the degenerative type. *In*: ROGERS, P.T.; COLEMAN, M. **Medical care in Down syndrome: a preventive medicine approach**. New York: Marcel Dekker, 1992. 343p.
- BLOOM, F.; GUILLEMIN, R. Immunohistochemical detection of growth hormone-releasing factor in brain. **Nature**, London, v.30, n.17, p.607-608, 1983.
- BRAY, T.M.; BETTER, W.J. The physiological role of zinc as an antioxidant. **Free Radical Biol. Med.**, New York, v.8, p.281-291, 1990.
- BRIGINO, E.N.; GOOD, R.A.; KOUTSONIKOLIS, A.; DAY, N.K.; KORNFELD, S.J. Normalization of cellular zinc levels in patients with Down's syndrome does not always correct low thymulin levels. **Acta Paediatr.**, Stockholm, v.85, p.1370-1372, 1996.
- BRODY, T. **Nutritional biochemistry**. San Diego: Academic Press, 1994, p.588.
- BROWN, K.H.; PEERSON, J.M.; ALLEN, L.H. Effect of zinc supplementation on children's growth: a meta-analysis of intervention trials. **Bibl. Nutr. Dieta**, Basel, v.54, p.76-83, 1998.
- BUCCI, I.; NAPOLITANO, G.; GIULIANI, C.; LIO, S.; MINNUCCI, A.; DI GIACOMO, F.; CALABRESE, G.; SABATINO, G.; PALKA, G.; MONACO, F. Zinc sulfate supplementation improves thyroid function in hypozincemic Down children. **Biol. Trace Elem. Res.**, Totowa, v.67, n.3, p.257-268, 1999.
- BURGIO, G.R.; UGAZIO, A.G.; NESPOLI, L.; MACCARIO, R. Down syndrome: a model of immunodeficiency. **Birth Defects.**, Springfield, v.19, p.325-327, 1983.

- BURGIO, G.R.; UGAZIO, A.V.; NESPOLI, L.; MARCIONI, A.F.; BOTELLI, A.M.; PASQUALI, F. Derangements of immunoglobulin levels, phytoemagglutinin responsiveness and T and B cell markers in Down's syndrome at different ages. **Eu. J. Immunol.**, Weinheim, v.5, p.600-603, 1979.
- BUSCIGLIO, J.; YANKNER, A. Apoptosis and increased generation of reactiveoxygen species in Down syndrome neurons *in vitro*. **Nature.**, London, v.378, p.776-779, 1995.
- CASTELLS, S.C.; TORRADO, C.; BASTIAN, W.; WISNIEWSKI, K.E. Growth hormone deficiency in Down's syndrome children. **J. Intellect. Disabil. Res.**, Oxford, v.36, p.29-43, 1992.
- CASTILLO-DURÁN, C.; GARCIA, H.; VENEGAS, P.; TORREALBA, I.; PANTEÓN, E.; CONCHA, N.; PÉREZ, P. Zinc supplementation increases growth velocity of male children and adolescents with short stature. **Acta Paediatr.**, Stockholm, v.83, p.833-837, 1994.
- CHAD, K.; JOBLING, A.; FRAIL, H. Metabolic rate: a factor in developing obesity in children with Down syndrome? **Am. J. Ment. Retard.**, Washington, DC, v.95, p.228-235, 1990.
- CHAN, S.; GERSON, B.; SUBRAMANIAM, S. The role of copper, molybdenum, selenium, and zinc in nutrition and health. **Clin. Lab. Med.**, Philadelphia, v.18, n.4, p.673-685, 1998.
- CHICOUREL, E.L. Efeito da suplementação no desenvolvimento físico e cognitivo de pré-escolares. São Paulo, SP, 2001. 166p. Tese. (Doutorado em Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP)
- CHUMLEA, W.C.; CRONK, C.E. Overweight among children with trisomy 21. **J. Ment. Defic. Res.**, Oxford, v.25, p.275-280, 1981.

- CLARKE, C.M.; EDWARDS, J.H.; SMALLPIECE, V. 21 trisomy/normal mosaicism in an intelligent child with mongoloid characteristics. **Lancet**, London, v.1, p.1028-1030, 1961.
- CLEMENTI, M.; CALZOLARI, E.; TUROLLA, L.; VOLPATO, S.; TENCONI, R. Neonatal growth patterns in a population of consecutively born Down syndrome children. **Am J. Med. Genet.**, New York, suppl., v.7, p.71-74, 1990.
- COLLMANN, R.D.; STOLLER, A. A survey of mongoloid births in Victoria, Australia, 1942-1957. **Am. J. Public. Health.**, Washington, DC, v.52, p.83-90, 1962.
- COOLEY, C.W.; GRAHAM, J.M. Down's syndrome: an update and review for the primary pediatrician. **Clin. Pediatr.**, Philadelphia, v.40, n.3, p.233-253, 1991.
- CORDEIRO, M.B.C. Adequação alimentar e avaliação do estado nutricional em relação ao zinco em um grupo de idosos institucionalizados. São Paulo, SP, 1994. 49p. Dissertação. (Mestrado em Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP)
- COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. Red cells and bleeding disorders. *In*: COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T., eds. **Robbins pathologic basis of disease**. 6 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. p.601-643.
- CREMERS, M.J.G.; VAN DER TWEEL, I.; BOERSMA, B.; WIT, J.M.; ZONDERLAND, M. Growth curves of Dutch children with Down's syndrome. **J. Intellect Disabil. Res.**, Oxford, v.40, p.412-420, 1996.
- CRONK, C.E. Growth of children with Down syndrome. Birth to age 3 years. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v.61, n.4, p.564-568, 1978.
- CRONK, C.E.; CHUMLEA, W.C.; ROCHE, A.F. Assessment of overweight children with trisomy 21. **Am. J. Ment. Defic.**, Washington, v.89, n.4, p.433-436, 1985.
- CRONK, C.E.; CROCKER, A.C.; PUESCHEL, S.M.; SHEA, A.M.; ZACKAI, E.; PICKENS, G.; REED, R.B. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v.81, n.1, p.102-110, 1988.

- DARDENNE, M.; PLEAU, J.M.; NABARRA, B. Contribution of zinc and other metals to the biological activity of the serum thymic factor. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, Washington, DC, v.79, p.5370-5373, 1982.
- DAVID, O.; FIORUCCI, G.C.; TOSI, M.T.; ALTARE, F.; VALORI, A.; SARACCO, P.; ASINARDI, P.; RAMENGHI, U.; GABUTTI, V. Hematological studies in children with Down syndrome. **Pediatr. Hematol. Oncol.**, Basingstoke, v.13, n.3, p.271-275, 1996.
- DAVIS, S.R.; McMAHON, R.J.; COUSINS, R.J. Metallothionein knockout and transgenic mice exhibit altered intestinal processing of zinc with uniform zinc dependent zinc transporter-1 expression. **J. Nutr.**, Bethesda, v.128, p.825-831, 1998.
- DE LA TORRE, R.; CASADO, A.; LOPEZ-FERNANDEZ, E.; CARRASOSA, D.; RAMÍREZ, V.; SAEZ, J. Overexpression of copper-zinc superoxide dismutase in trisomy 21. **Experientia**, Basel, v.52, n.9, p.871-873, 1996.
- DELABAR, J.M.; SINET, P.M.; CHADEFAUX, B.; NICOLE, A.; GEGONNE, A.; STEHELIN, D.; FRIDLANSKY, F.; CREAU-GOLDBERG, N.; TURLEAU, C.; DE GROUCHY, J. Submicroscopic duplication of chromosome 21 and trisomy 21 phenotype (Downs syndrome). **Am. J. Hum. Genet.**, Chicago, v.76, p.225, 1987.
- DOWN, J.L.H. Observations on an ethnic classification of idiots. *Apud*: STRATFORD, B.; GUNN, P. **New approaches to Down syndrome**. London: Cassell, 1996. p.137-142.
- EARNSHAW, W.C. Nuclear changes in apoptosis **Curr. Opin. Cell. Biol.**, London, v.7, p.337-343, 1995.
- EPSTEIN, C.J.; KORENBERG, J.R.; ANNEREN, G.; ANTONARAKIS, S.E.; AYME, S.; COURCHESNE, E.; EPSTEIN, L.B.; FOWLER, A.; GRONER, Y.; HURET, J.L. Protocols to establish genotype-phenotype correlations in Down syndrome. **Am. J. Hum. Genet.**, Chicago, v.49, p.207-305, 1991.

- ESTADOS UNIDOS. National Center for Health Statistics. Growth curves for children birth – 18 years. **Vital Health Statistics**. v.11, n.165, 1977. (Hysatisvalle Dhew publication – PHS).
- ESTADOS UNIDOS. National Research Council. **Dietary Reference Intakes: applications in dietary assessment**. Washington, DC: N.A.S./N.R.C. Publ., 2000. 287p.
- ESTADOS UNIDOS. National Research Council. **Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, crhomiun, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc**. Washington, DC: N.A.S./N.R.C. Publ., 2000.
- ESTADOS UNIDOS. National Research Council. **Recommended dietary allowances**. 10.ed. Washington, DC: N.A.S./N.R.C. Publ., 1989. 284p.
- FAIRBANKS, V.F. Iron in medicine and nutrition. *In*: SHILS, M.C.; OLSON, J.O.; SHIKE, M.; ROSS, A.C. **Modern nutrition in health and disease**. 9.ed., Baltimore: Williams & Wilkins, 1999. p.223-230.
- FEASTER, W.; KWOK, L.; EPSTEIN, C. Dosage effects for superoxide dismutase – 1 in nucleated cells aneuploid for chromosome 21, **Am. J. Hum. Genet.**, Chicago, v.29, p.563-570, 1977.
- FERREIRA, H.S. **Desnutrição**: magnitude, significado social e possibilidade de prevenção. Maceió: EDUFAL, 2000. 218p.
- FJELD, C.R., MUTRU, T.J. Isotopic tools for evaluating nutrition worldwide. **IAEA Bull.**, Vienna, p.30, 1996.
- FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Energy and protein requirements**. Geneva: F.A.O., 1985. [Informe W.H.O./U.N.U., n.724]

- FORT, P.; LIFSHITZ, F.; BELLISARIO, R.; DAVIS, J.; LANES, R.; PUGLIESE, M.; RICHMAN, R.; POST, E.M.; DAVID, R. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. **J. Pediatr.**, Saint. Louis, v.104, p.545-549, 1984.
- FRAKER, P.J.; GERSHWIN, M.E.; GOOD, R.A.; PRASAD, A. Interrelation-ships between zinc and immune function. **Fed. Proc.**, Washington, DC, v.45, p.1474-1479, 1986.
- FRANCESCHI, C.; CHIRICOLO, M.; LICASTRO, F.; ZANNOTTI, M.; MASI, M.; MOCCHEGIANI, E. Oral zinc supplementation in Down's syndrome: restoration of thymic endocrine activity and of some immune defects. **J. Ment. Defic. Res.**, Oxford, v.32, p.169-181, 1988.
- FRANCESCHI, C.; LICASTRO, F.; PAOLUCCI, P.; MASI, M.; CAVICCHI, S.; ZANNOTTI, M. T and B lymphocytes subpopulations in Down's syndrome. **J. Ment. Defic. Res.**, Oxford, v.22, p.179-191, 1978.
- FRASER, M.; MITCHELL, A. Kalmuc idiocy: report of a case with autopsy with notes on sixty two cases. *Apud*: CAPONE, G.T. **Down syndrome**. 3.ed., New York: Neurobase, 1997.
- FRISANCHO, A.R. **Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status**. Ann Arbor: University of Michigan Press, 1990. 189p.
- GERSCHENSON, L.E.; ROTELLO, R.J. Apoptosis: a different type of cell death. **FASEB J.**, Bethesda, v.6, p.2450-2455, 1992.
- GIBSON, R.S. Assessment of trace-element status. *In*: GIBSON, R.S. **Principles of nutritional assessment**. New York: Oxford University Press, 1990. p.546.
- GRIDER, A.; YOUNG, E.M. The acrodermatitis enteropathica mutation transiently affects zinc metabolism in human fibroblasts. **J. Nutr.**, Bethesda, v.126, n.1, p.219-224, 1996.

- GRUPTA, S.; ZOLA, H.; BROOKS, D.A.; BRADLEY, J.; MARIANO, E.; FIKRIG, S.M.; QUAZI, Q. Monoclonal antibody defined B cell subset in aging humans and Down's syndrome. **Gerontology**, Basel, v.30, p.388-392, 1984.
- 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.
- HAMBIDGE, M. Human zinc deficiency. **J. Nutr.**, Bethesda, v.130, suppl., p.1344-1349, 2000.
- HARLAP, S. A time-series analysis of the incidence of Down's syndrome in West Jerusalem. **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v.99, n.3, p.210-217, 1974.
- HARLAP, S. Down's syndrome in west Jerusalem. **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v.97, n.4, p.225-232, 1973.
- HAYES, A.; BATSHAW, M.L. Down Syndrome. **Pediatr. Clin. North Am.**, Orlando, v.40, n.3, p.523-535, 1993.
- HOWARD-JONES, N. On the diagnostic term "Down's disease". **Med. Hist.**, London, v.23, n.1, p.102-104, 1979.
- INSTITUTO NACIONAL DE ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO. **Pesquisa nacional sobre saúde e nutrição**: perfil de crescimento da população brasileira de 0 a 25 anos. Brasília: INAN, 1990. 60p.
- ISELIUS, L.; LINDSTEN, J. Changes in the incidence of Down syndrome in Sweden during 1968-1982. **Am. J. Hum. Genet.**, Chicago, v.72, n.2, p.133-139, 1986.
- IYENGAR, V.; WOLTTIEZ, J. Trace elements in human clinical specimens: evaluation of literature data to identify reference values. **Clin. Chem.**, Washington, DC, v.34, n.5, p.474-481, 1988.
- JACOBS, P.A. The somatic chromosomes in mongolism. **Lancet**, London, v.1, p.710, 1959.

- JELLIFFE, D.B. **The assessment of the nutritional status of the community.** Geneva: W.H.O. (W.H.O. Monographyc Series, n.53).
- JOHNSON, M.A.; FISCHER, J.G. Is cooper an antioxidant nutrient? **Crit. Rev. Food Sci. Nutr.**, Lauderdale, v.32, n.1, p.1-31, 1992.
- JOHNSON. P.E.; 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. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v.57, p.557-565, 1993.
- KADRABOVA, J.; MADARIC, A.; SUSTROVA, M.; GINTER, E. Changed serum trace element profile in Down's syndrome. **Biol. Trace Elem. Res.**, Totowa, v.54, n.3, p.201-206, 1996.
- KEILIN, D.; MANN, T. Carbonic anhydrase. *In*: OHNO, H.; DOI, R.; YAMAMURA, K.; YAMASHITA, K.; IZUK, S.; TANIGUCHI, N. A study of zinc distribution in erythrocytes of normal humans. **Blut**, Munchen, v.50, p.111-116, 1985.
- KELLY, A.J.; WATHEN, N.C.; RICE, A.; ILES, R.K.; IND, T.E.; CHARD, T. Low levels of amniotic fluid pregnancy specific beta-1glycoprotein in Down's syndrome. **Early Hum. Dev.**, Oxford, v.37, n.3, p.175-178, 1994.
- KELLY, E.J.; QUAIFE, C.J.; FROELICK, G.J.; PALMITER, R.D. Metallothionein I and II protect against zinc deficiency and zinc toxicity in mice. **J. Nutr.**, Bethesda, v.126, p.1782-1790, 1996.
- KIILERICH, S.; CHRISTENSEN, M.S.; NAESTOFT, J.; CHRISTENSEN, C. Determination of zinc in serum and urine by atomic absorption spectrophotometry, relationship between serum levels of zinc and proteins in 104 normal subjects. **Clin. Chem. Acta**, Amsterdam, v.105, p.231-239, 1980.
- KING, J.C. Assessment of zinc status. **J. Nutr.**, Bethesda, v.126, p.219-224, 1990.
- KING, J.C.; KEEN, C.L. Zinc. *In*: SHILS, M.E.; OLSON, J.O., eds. **Modern nutrition in health and disease**. 9.ed. Baltimore: Williams & Wikins , 1999. p.223-239.

- KING, J.C.; KEEN, C.L. Zinc. *In*: SHILS, M.E.; OLSON, J.O., eds. **Modern nutrition in health and disease**. 8.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994. v.2, p.214-228.
- KING, J.C.; SHAMES, D.M.; WOODHOUSE, L.R. Zinc homeostase in humans. **J. Nutr.**, Bethesda, v.130. p.1360S-1366S, 2000.
- LAROCCA, L.M.; LAURIOLA, L.; RANELLETTI, F.O.; PIANTELLI, M.; MAGGIANO, N.; RICCI, R.; CAPELLI, A. Morphological and immunohistochemical study of Down syndrome thymus. **Am. J. Med. Genet.**, New York, v.7, suppl., p.225-230, 1990.
- LEE, M.; HYUN, D.; JENNER, P.; HALLIWELL, B. Effect of overexpression of wild-type and mutant Cu/Zn-superoxide dismutases on oxidative damage and antioxidant defenses: relevance to Down's syndrome and familial amyotrophic lateral sclerosis. **J. Neurochem.**, Oxford, v.76, n.4, p.957-965, 2001.
- LEJEUNE, J.; GAUTIER, M.; TURPIN, R. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *In*: ROGERS, P.T.; COLEMAN, M. **Medical care in Down syndrome: a preventive medicine approach**. New York: Marcel Dekker, 1992. 343p.
- LEJEUNE, J.; PRIEUR, M. Oral contraceptives and trisomy 21: a retrospective study of 730 cases. *Apud*: SCHWARTZMAN, J.S.; DE TORRE, C.A.; SCHWARTZMAN, F.; BRUNONI, D.; SCHWARTZMAN, M.L.C.; VÍTOLO, M.R.; MILLS, N.D.; CASARIN, S.; GUSMAN, S. **Síndrome de Down**. São Paulo, SP: Mackenzie, Memnon, 1999. 324p.
- LERNER, B.R. A alimentação e a anemia carencial em adolescentes. São Paulo, SP, 1994. 90p. Tese (Doutorado em Faculdade de Saúde Pública – USP)
- LEVIN, S.; NIR, E.; MOGILNER, B.M. T-system immune deficiency in Down's syndrome. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v.56, n.1, p.123-126, 1975.
- LICASTRO, F.; CHIRICOLO, M.; MOCCHEGIANI, E. Oral zinc supplementation in Down's Syndrome subjects decreased infections and normalized some humoral and cellular immune parameters. **J. Intellect. Disabil. Res.**, Oxford, v.38, p.149-162, 1994.

- LICASTRO, F.; MARIANI, R.A.; FALDELLA, G.; CARPENÈ, E.; GUIDICINI, G.; RANGONI, A.; GRILLI, T.; BAZZOCCHI, G. Immune-endocrine status and celiac disease in children with Down's syndrome: relationships with zinc and cognitive efficiency. **Brain Res. Bull.**, Elmsford, v.55, n.2, p.313-317, 2001.
- LICASTRO, F.; MOCCHEGIANI, E.; MASI, M.; FABRIS, N. Modulation of the neuroendocrine system and immune functions by zinc supplementation in children with Down's syndrome. **J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.**, New York, v.7, n.4, p.237-239, 1993.
- LINETTE, G.P.; KORSMEYER, S.J. Differentiation and cell death: lesson from the immune system. **Curr. Opin. Cell. Biol.**, London, v.6, p.809-815, 1994.
- LOCKTICH, G.; PUTERMAN, M.; GODOLPHIN, W.; SHEPS, S.; TINGLE, A.J.; QUIGLEY, G. Infection and immunity in Down's syndrome: a trial of long-term oral doses of zinc. **J. Pediatr.**, Saint. Louis, v.114, p.781-787, 1989.
- LOCKTICH, G.; SINGH, V.K.; PUTERMAN, M.L. Age-related changes in humoral and cell-mediated immunity in Down's syndrome children living at home. **Pediatr. Res.**, Baltimore, v.23, p.536-540, 1987.
- LÖNNERDAL, B. Dietary factors influencing zinc absorption. **J. Nutr.**, Bethesda, v.130, p.1378S-1383S, 2000.
- LÖNNERDAL, B.; DEWEY, K.G. Epidemiologia da deficiência de ferro no lactente e na criança. In: Deficiência de ferro no lactente e na criança. **Anais nestle**, São Paulo, v.52, p.11-17, 1996.
- LOUDON, M.M.; DAY, R.E.; DUKE, E.M. Thyroid disease in Down's syndrome. **Arch. Dis. Child**, London, v.60, p.1149-1151, 1985.
- LUKE, A.; ROIZEN, M.J.; SUTTON, M.; SCHOELLER, D.A. Energy expenditure in children with Down syndrome: correcting metabolic rate of movement. **J. Pediatr.**, Saint. Louis, v.125, n.5, p.829-838, 1994.

- LUKE, A.; SUTTON, M.; SCHOELLER, D.A.; ROIZEN, M.J.; SUTTON, M. Nutrient intake and obesity in prepubescent children with Down syndrome. **J. Am. Diet. Assoc.**, Chicago, v.96, p.1262-1267, 1996.
- MaCDONALD, R.S. The role of zinc in growth and cell proliferation. **J. Nutr.**, Bethesda, v.130, p.1500-1508, 2000.
- MAFRA, D. Avaliação do estado nutricional relativo ao zinco em pacientes com insuficiência renal crônica. São Paulo, SP, 1999. 95p. Dissertação. (Mestrado em Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP)
- MAGALHÃES, P.; RAMALHO, R.A.; COLLI, C. Deficiência de ferro e de vitamina A: avaliação nutricional de pré-escolares de Viçosa (MG/Brasil). **Nutrire: Rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.** São Paulo, v.21, p.41-56, 2001.
- MALONE, Q. Mortality and survival of the Down's syndrome population in western Australia. **J. Ment. Defic. Res.**, Oxford, v.32, p.59-65, 1988.
- MARET, W. The function of zinc metallothionein: a link between cellular zinc and redox state. **J. Nutr.**, Bethesda, v.130, suppl., p.1455-1458, 2000.
- MARINO, B. Cardiac aspects. In: PUESCHEL, S.M., eds. **Biomedical concerns in persons with Down syndrome**. Baltimore: Paul H. Brookes, 1992, cap.9, p.91-104.
- MARREIRO, D.N. Estado nutricional relativo ao zinco de crianças e adolescentes obesos. São Paulo, SP, 1999. 102p. Dissertação. (Mestrado em Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP).
- MASTROIACOVO, P.; BERTOLLINI, R.; CORCHIA, C. Survival of children with Down syndrome in Italy. **Am. J. Med. Genet.**, New York, v.42, p.208-212, 1992.
- McCANCE, R.A.; WIDDOWSON'S. E.M. **The composition of foods**. 5.ed. Cambridge: Royal Society of Chemistry, Ministry of Agriculture Fisheries and Food. 1991. 462p.

- McCORD, J.M.; FRIDOVICH, I. Superoxide dismutase an enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). **J. Biol. Chem.**, Birmingham, v.244, n.22, p.6049-6055, 1969.
- McMAHON, R.J.; COUSINS, R.J. Integrative aspects of zinc transporters. **J. Nutr.**, Bethesda, v.130, suppl., p.1384-1387, 2000.
- McMAHON, R.J.; COUSINS, R.J. Mammalian zinc transporters. **J. Nutr.**, Bethesda, v.128, p.667-670, 1998.
- MIDORIKAWA, K.; KAWANISHI, S. Superoxide dismutases enhance H₂O₂-induced DNA damage and alter its site specificity. **FEBS Lett.**, Amsterdam, v.495, n.3, p.187-190, 2001.
- MIKKELSEN, M.; POULSEN, H.; NIELSEN, K.G. Incidence, survival and mortality in Down syndrome in Denmark. **Am. J. Med. Genet.**, New York, v.7, suppl., p.75-78, 1990.
- MITCHELL, C.; BLACFORK, J.; CARLYLE, M.J. Hypothyroidism in patients with Down syndrome. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, Chicago, v.148, p.441-442, 1994.
- MONTEIRO, C.A. Critérios antropométricos no diagnóstico da desnutrição em programas de assistência à criança. **Rev. Saude Publica**, São Paulo, v.18, p.209-217, 1984.
- MONTEIRO, C.A. O problema da desnutrição no Estado de São Paulo (Brasil): informações disponíveis, lacunas no conhecimento e linhas de pesquisa prioritárias. **Rev. Saude Publica**, São Paulo, v.19, p.171-189, 1985.
- MORETTIN, P.A.; BUSSAB, W.O. **Estatística básica**: métodos quantitativos. 4.ed. São Paulo: Atual, 1987. 321p. (Série métodos quantitativos).

- MUCHOVÁ, J.; SUSTROVÁ, M.; GARAIOVÁ, I.; LIPTÁKOVÁ, A.; BLAZICEK, P.; KVASNICKA, P.; PUESCHEL, S.; DURACKOVÁ, Z. Influence of age on activities of antioxidant enzymes and lipid peroxidation products in erythrocytes and neutrophils of Down syndrome patients. **Free Radical Biol. Med.** New York, v.31, n.4, p.499-508, 2001.
- MUSTACCHI, Z.; ROZONE, G. **Síndrome de Down**: aspectos clínicos e odontológicos. São Paulo: CID, 1990, p.15-153.
- NAKAMURA, T.; NISHIYAMA, S.; FUTAGOISHI-SUGINOHARA, Y.; MATSUDA, I.; HIGASHI, A. Mild to moderate zinc deficiency in short children effect of zinc supplementation on linear growth velocity. **J. Pediatr.**, Saint Louis, v.123, p.65-69, 1993.
- NAPOLITANO, G.; PALKA, G.; LIO, S.; BUCCI, I.; DE REMIGIS, P.; STUPPIA, L.; MONACO, F. Is zinc deficiency a cause of sub clinical hypothyroidism in Down syndrome? **Ann. Genet.**, Paris, v.33, n.1, p.9-15, 1990.
- NETER, J.; WASSERMAN, W.; KUTNER, M.H. **Applied linear statistical models regression analysis of variance and experimental designs**. 3.ed., Homewood, IL: Irwin, 1990. 1181p.
- NEVE, J.; MOLLE, L.; HANOCQ, M.; SINET, P.M.; VAN GEFFEL, R. Erythrocyte and plasma trace element levels in clinical assessments. zinc, copper and selenium in normals and patients with Down's syndrome and cystic fibrosis. **Biol. Trace Elem. Res.**, Totowa, v.5, p.75-79, 1983.
- OM, S.S.; CHUNG, K.W. Dietary zinc deficiency alters 5 α -reduction and aromatization of testosterone and androgen and estrogen receptors in rat liver. **J. Nutr.**, Bethesda, v.126, p.842-848, 1996.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Elementos traço na nutrição e saúde humanas**. São Paulo: Roca, 1998. p.63-91.

- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Geneva: W.H.O. 1995. (Technical Report Series, n.854).
- OSTER, J.; MIKKELSEN, M.; NIELSEN, A. Mortality and life-table in Down's syndrome. **Acta Paediatr. Scand.**, Stockholm, v.64, p.322-326, 1975.
- OURY, J.F. Prenatal diagnosis techniques. *In*: BOUÉ, A. ed. **Fetal Medicine: prenatal diagnosis and management**. Oxford: Oxford University Press, 1995. cap.2, p.21-44 (Oxford monographs on medical genetics, 26).
- PANGALOS, C.; AVRAMAPOULOS, D.; BLOUIM, J.L. Understanding the mechanism(s) of mosaic trisomy 21 by using DNA polymorphism analysis. **Am. J. Med. Genet.**, New York, v.54, p.473-481, 1994.
- PEDRAZZANI, E.S. Helmintoses intestinais II. Prevalência e correlação com renda, tamanho da família, anemia e estado nutricional. **Rev. Saude Publica.**, v.22, p.384-389, 1988.
- PEDROSA, L.F.C. Avaliação do estado nutricional relativo ao zinco de crianças com Diabetes Mellitus insulino dependente. São Paulo, SP, 1997. 166p. Tese. (Doutorado em Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP)
- PETERSEN, M.B.; ANTONORAKIS, S.E.; HASSOLD, T.J.; FREEMAN, S.B.; SHERMAN, S.L.; AVRAMOPOULOS, D.; MIKKELSEN, M. Paternal non-disjunction in trisomy 21: an excess of male patients. **Hum. Mol. Genet.**, Oxford, v.2, n.10, p.1961-1965, 1993.
- PHILIP, R.; BERGER, A.C.; MCMANUS, N.; WARNER, N.H.; EPSTEIN, L.B. Abnormalities of the vitro cellular and humoral responses to tetanus and influenza antigens with concomitant numerical alteration in lymphocyte subsets in Down's syndrome (trisomy 21). **J. Immunol.**, Bethesda, v.136, n.5, p.1661-1667, 1986.
- PHILIPPI, S.T.; SZARFARC, S.C.; LATTERZA, A.R. **Virtual Nutri Software**. Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública/USP. São Paulo, 1996. [1 CD-ROM Windows 1.0].

- PIRO, E. Growth charts of Down syndrome in Sicily: evaluation of 382 children 0-14 years of age. **Am J. Med. Genet.**, New York, v.7, suppl., p.66-70, 1990.
- POLANI, P.E. A mongol girl with 46 chromosomes. **Lancet**, London, v.1, p.721, 1960.
- PORSTMANN, T.; WIETSCHKE, R.; COBET, G.; STAMMINGER, G.; BOLLMANN, R.; ROGALSI, V.; PAS, P. Cu/Zn superoxide dismutase quantification from fetal erythrocytes an efficient confirmatory test for Down's syndrome after maternal serum screening and sonographic investigation. **Prenat. Diagn.**, Bognor Regis, v.11, n.5, p.295-303, 1991.
- PORTELA, M.L.; WEISSTAUB, A.R. Basal urinary zinc/creatinine ratio as an indicator of dietary zinc intake in healthy adult women. **J. Am. Coll. Nutr.**, New York, v.19, n.3, p.413-417, 2000.
- PRASAD, A.S. Clinical manifestations of zinc deficiency. **Annu. Rev. Nutr.**, Palo Alto, v.5, p.341-363, 1985.
- PRASAD, A.S. Discovery and importance of zinc in human nutrition. **Fed. Proc.**, Washington, DC, v.43, p.2829-2834, 1984.
- PRASAD, A.S. Discovery of human zinc deficiency: impact on human health. **Nutrition**, New York, v.17, n.7/8, p.685-687, 2001a.
- PRASAD, A.S. Recognition of zinc-deficiency syndrome. **Nutrition**, New York, v.17, n.1, p.67-69, 2001b.
- PRASAD, A.S. Zinc deficiency in women, infants and children. **J. Am. Coll. Nutr.**, New York, v.15, n.2, p.113-120, 1996.
- PRASHER, V.P. Overweight and obesity amongst Down's syndrome adults. **J. Intellect. Disabil. Res.**, Oxford, v.39, n.5, p.437-441, 1995.

- PUESCHEL, S.M.; BIER, J.A.B. Endocrinological aspects. *In*: PUESCHEL, S.M.; PUESCHEL, J.K., eds. **Biomedical concerns in persons with Down syndrome**. Baltimore: Brookes, 1992. p.279-289.
- PUESCHEL, S.M.; ORSON, J.M.; PEZZULLO, J.C.; BOYLAN, J.M. Adolescent development in males with Down syndrome. **Am. J. Dis. Child**, Chicago, v.139, n.3, p.236-239, 1985.
- PUESCHEL, S.M.; PEZZULLO, J.C. Thyroid dysfunction in Down syndrome. **Am. J. Dis. Child**, Chicago, v.139, n.6, p.636-639, 1985.
- PURICE, M.; MAXIMILIAN, C.; DURITRIU, I.; IOAN, D. Zinc and copper in plasma and erythrocytes of Down's children. **Endocrinologie**, Bucharest, v.26, n.2, p.113-117, 1988.
- RARICK, G.L. A double logistic comparison of growth patterns of normal children and children with Down's syndrome. *Apud*: CHUMLEA, W.C. e CRONK, C.E. Overweight among children with trisomy 21. **J. Ment. Defic. Res.**, Oxford, v.25, p.275-279, 1981.
- RASCON, M.V.T.; TOLEDANO, F.L.; A-VILLALOBOS, V.S. Evaluation of plasma zinc levels in patients with Down syndrome. **An. Esp. Pediatr.**, Madrid, v.37, n.5, 391-393, 1992.
- RAULIN, J. Etudes cliniques sur la vegetation. *Apud*: PRASAD, A.S. Discovery of human zinc deficiency: impact on human health. **Nutrition**, New York, v.17, n.7/8, p.685-687, 2001.
- RICHARDS, B.W.; SIDDIQUI, A.Q. Age and mortality trends in residents of an institution for the mentally handicapped. **J. Ment. Defic. Res.**, Oxford, v.24, p.99-105, 1980.
- RIPA, S.; RIPA, R. Zinc immune function. **Minerva Med.**, Torino, 1995, v.86, p.315-318.

- ROBISON, L.L.; NESBIT, M.E.; SATHER, H.N. Down's syndrome and acute Leukaemia in children: a 10-year retrospective study from Children's Cancer study group. **J. Pediatr.**, Saint. Louis, v.105, p.235-242, 1984.
- 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.**, Norwalk, v.10, n.2, p.68-70, 1989.
- ROGERS, P.T.; COLEMAN, M. Is obesity inevitable? *In*: ROGERS, P.T.; COLEMAN, M. **Medical care in Down syndrome: a preventive medicine approach**. New York: Marcel Dekker, 1992. p.257-265.
- ROGERS, P.T.; COLEMAN, M. **Medical care in Down syndrome**. a preventive medicine approach. New York: Marcel Dekker, 1992. 343p.
- ROIZEN, N.J.; AMAROSE, A.P. Hematologic abnormalities in children with Down syndrome. **Am. J. Med. Genet.**, Chicago, v.46, n.5, p.510-512, 1993.
- ROMANO, C.; PETTINATO, R.; RAGUSA, L.; BARONE, C.; ALBERTI, A.; FAILLA, P. Is there a relationship between zinc and the peculiar comorbidities of Down syndrome? **Downs Syndr. Res. Pract.**, Southsea, v.8, n.1, p.25-28, 2002.
- RUIZ, T. Prevalência de parasitismo intestinal e anemia em escolares da Micro-Região de Viçosa. *In*: LERNER, B.R. A alimentação e a anemia carencial em adolescentes. São Paulo, 1994. 90p. Tese. (Doutorado em Faculdade de Saúde Pública – USP)
- RUZ, M.; CATILLO-DURAN, C.; LARA, X.; CODOCEO, J.; REBOLLEDO, A.; ATALAH, E.A. 14-mo zinc-supplementation trial in apparently healthy chilean preschool children. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v.66, p.1406-1413, 1997.
- RUZ, M.; CAVAN, K.R.; BETTGER, W.J.; FISHER, F.; GIBSON, R.S. Indices of iron and copper status during experimentally induced, marginal zinc deficiency in humans. **Biol. Trace Elem. Res.**, Totowa, v.34, p.197-211, 1992.

- SALGANIK, R.I.; SOLOVYOVA, N.A.; DIRALOV, S.L.; GRISHAEVA, O.U.; SEMENOVA, L.A.; POPOVSKY, A.V. Inherited enhancement of hydroxyl radical generation and lipid peroxidation in the strain rats results in DNA rearrangements, degenerative disease and premature aging. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, Orlando, v.199, p.726-733, 1994.
- SALGUEIRO, M.J.; ZUBILLAGA, M.; LYSIONEK, A.; SARABIA, M.I.; CARO, R.; DE PAOLI, T.; HAGER, A.; WEILL, R.; BOCCIO, J. Zinc as an essential micronutrient: a review. **Nutr. Res.**, Los Angeles, v.20, n.5, p.737-755, 2000.
- SANCHES, E.M.C.; BARROS, M.D.; MELLO, P.R.B. Anemia em pessoas da cidade de Cáceres e suas relações com a renda per capita. **Rev. Inst. Med. Trop.** São Paulo, v.30, p.165-168, 1988.
- SANDSTEAD, H.H.; ALCOCK, N.W. Zinc: an essential and unheralded nutrient. **J. Lab. Clin. Med.**, Saint. Louis, v.130, p.116-118, 1997.
- SANDSTEAD, H.H.; SMITH Jr., J. Deliberations and evaluations of approaches, endpoints and paradigms for determining zinc dietary recommendations. **J. Nutr.**, Bethesda, v.126, p.2410S-2418S, 1996.
- SANDSTRON, B. Bioavailability of zinc. **Eur. J. Clin. Nutr.**, London, suppl. 1, p.S17-S19, 1997.
- SAWAYA, A.L. Desnutrição energético-protéica. In: FERRARI, A.A.; UGNEBU, C.H.; SOLYMOS, G.M.B.; VIEIRA, M.F.; SOUZA, M.H.N.; SAWAYA, A.L., orgs. **Desnutrição urbana no Brasil em um período de transição**. São Paulo: Cortez, 1997. p.19-23.
- SAZAWAL, S.; BLACK, R.E.; BHAN, M.K.; JALLA, S.; BHANDARI, N.; SINHA, A.; MAJUMDAR, S. Zinc supplementation reduces the incidence of persistent diarrhea and dysentery among low socioeconomic children in India. **J. Nutr.**, Bethesda, v.126, p.443-450, 1996.

- SCHOLL, T.; STEIN, Z.; HANSEN, H. Leukaemia and other cancers, anomalies and infections as causes of death in Down syndrome in the United States during 1976. **Dev. Med. Child Neurol.**, London, v.24, p.817-829, 1982.
- SCHWARTZMAN, J.S.; DE TORRE, C.A.; SCHWARTZMAN, F.; BRUNONI, D.; SCHWARTZMAN, M.L.C.; VÍTOLO, M.R.; MILLS, N.D.; CASARIN, S.; GUSMAN, S. **Síndrome de Down**. São Paulo: Mackenzie, Memnon, 1999. 324p.
- SEGUIN, E. Idiocy and its treatment by the physiological method. *Apud*: CAPONE, G.T. **Down syndrome**. 3.ed. New York: Neurobase, 1997. p.4
- SELIKOWITZ, M. A five year longitudinal study of thyroid function in children with Down syndrome. **Dev. Med. Child Neuro.**, London, v.35, p.396-401, 1993.
- SELIKOWITZ, M. Early intervention and pre-school groups. *In*: SELIKOWITZ, M. **Down syndrome**: the facts. Oxford: Oxford University Press, 1997, cap.11, p.125-136.
- SHANKAR, A.H.; PRASAD, A.S. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection **Am. J. Clin Nutr.**, Bethesda, v.68, p.447S-463S, 1998.
- SHARAV, T.; BOWMAN, T. Dietary practices, physical activity, and body-mass index in a selected population of Down syndrome children and their siblings. **Clin. Pediatr.**, Philadelphia, v.31, p.341-344, 1992.
- SHARAV, T.; COLLINS, R.M.; BAAB, P.J. Growth studies in infants and children with Down syndrome and elevated levels of thyrotrophin. **Am. J. Dis. Child**, Chicago, v.142, p.1302-1306, 1988.
- SIES, H. Strategies of antioxidant defense. **Eur. J. Biochem.**, Oxford, v.215, n.2, p.213-219, 1993.
- SINET, P.M. Metabolism of oxygen derivatives in Down's syndrome. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, New York, v.396, p.83-94, 1982.

- SINET, P.M.; MICHELSON, A.M.; BAZIN, A.; LEJEUNE, J.; JEROME, H. Superoxide dismutase activities of blood platelets 21. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, Orlando, v.67, p.904-909, 1975.
- SMITH, T. Thyroid treatment of cretinism and imbecility in children. *Apud*: ROGERS, P.T.; COLEMAN, M. **Medical care in Down syndrome**: a preventive medicine approach. New York: Marcel Dekker, 1992. 343p.
- STABILE, A.; PESARESI, M.A.; STABILE, A.M.; PASTORE, M.; MICELI SOPO, S.; RICCI, R.; CELESTINI, E.; SEGNI, G. Immunodeficiency and plasma zinc levels in children with Down's syndrome: a long-term follow-up of oral zinc supplementation. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, Orlando, v.58, p.207-216, 1991.
- STEARNS, P.E.; DROULARD, K.E.; SABBAR, E.H. Studies bearing on fertility of male and female mongoloids. **Am. J. Ment. Defic.**, Washington, DC, v.65, p.37-41, 1960.
- STEELE, J. Epidemiology. *In*: STRATFORD, B.; GUNN, P. **New approaches to Down syndrome**. London: Strafford e Gunn, Cassel, 1996. p.137-142.
- STEELE, J.; STRATFORD, B. The United Kingdom population with Down syndrome: present and future projections. **Am. J. Ment. Retard.**, Washington, DC, v.99, p.664-682, 1995.
- STOLTZFUS, R.J.; DREYFUSS, M.L. **Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat deficiency anemia**. INACG, 1998. 46p.
- SUSTROVA, M.; STRBAK, V. Thyroid function and plasma immunoglobulins in subjects with Down's syndrome (DS) during ontogenesis and zinc therapy. **J. Endocrinol. Invest.**, Milano, v.17, n.6, p.385-390, 1994.
- SZARFARC, S.C. Diagnóstico de deficiência de ferro na infância. **Rev. Saude Publica**, São Paulo, v.19, p.278-284, 1985.
- TADDEI, J.A.A.C. Epidemiologia da obesidade na infância. *In*: FISBERG, M. **Obesidade na infância e adolescência**. São Paulo: Fundação Byk, 1995. p.84-90.

- TANNER, J.M.; WHITEHOUSE, R.H. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. **Arch. Dis. Child**, London, v.51, p.170-179, 1976.
- TANUMA, S.; SHIOKAWA, D. Multiple forms of nuclear deoxyribonuclease in rat thymocytes. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, Orlando, v.203, p.789-797, 1994.
- THILAGANATHAN, B.; TSAKONAS, D.; NICOLAIDES, K. Abnormal immunological development in Down's syndrome. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, Oxford, v.100, p.60-62, 1993.
- THULINE, H.C. Further notes on the etiology of Down syndrome. In: PUESCHEL, S.M.; TINGEY, C.; RYNDERS, J.E.; CROCKER, A.C.; CRUTCHER, D.M., eds. **New perspectives on Down syndrome**. Baltimore: Paul H. Brokers, 1987. p.39-45. (Chapter's response)
- TIJO, H.J.; LEVAN, A. The chromosome number of man. **Hereditas**. Lund. v.42, p.1-6, 1956.
- TODD, W.R.; ELVEHJEUR, C.A.; HART, E.B. Zinc in the nutrition of the rat. *Apud*: PRASAD, A.S. Discovery of human zinc deficiency: impact on human health. **Nutrition**, New York, v.17, n.7-8, p.685-687, 2001.
- TRINCADO, M.; LORENTE TOLEDANO, F.; RAMOS, M.; ROMO CORTINA, A.; SALAZAR VILLA-LOBOS, V. Valoracion del sistema immune en pacientes de síndrome de Down. **Allergol. Immunopathol.**, Madrid, v.12, p.45-52, 1984.
- TROIANO, R.P.; FLEGAL, K.M.; KUCZMARSKI, R.J.; CAMPBELL, S.M.; JOHNSON, C.L. Overweight prevalence and trends for children and adolescents. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.** Chicago, v.149, p.1085-1091, 1995.
- TRUBIANI, O.; ANTONUCCI, A.; CREATI, B.; DI GIACOMO, F.; PALKA, G.; DI PRIMIO, R. Immature granulocytic precursors are present in the peripheral blood of Down's subjects and disappear after zinc therapy. **Fundam. Clin. Immunol.**, v.4, p.103-109, 1996.

- UNITED NATIONS INTERNATIONAL CHILDREN'S EMERGENCY FUND. **The state of the world's children 1998**: focus on nutrition. Oxford: Oxford University Press, 1998. 131p.
- VALLADA, E.P. Distribuição dos níveis de hemoglobina em crianças, adultos e idosos na população de Sorocaba *In*: LERNER, B.R. A alimentação e a anemia carencial em adolescentes. São Paulo, 1994. 90p. Tese. (Doutorado em Faculdade de Saúde Pública – USP)
- VALLEE, B.L.; FALCHUK, K.H. The biochemical basis of zinc physiology. **Physiol. Rev.**, Bethesda, v.73. n.1, 1993.
- VAN ASSENDELFT, O.W. The measurement of hemoglobin. *In*: IZAK, G.; LEWIS, S.M.; eds. **Modern concepts in hematology**. New York: Academic Press, 1972, p.14-25.
- VASCONCELOS, F.A.G. **Avaliação nutricional de coletividade**. 2.ed., Florianópolis: UFSC, 1995. 120p.
- VERRASTRO, T.; LORENZI, T.F. Eritrócitos e leucócitos. *In*: VERRASTRO, T.; LORENZI, T.; WENDEL NETO, S. **Hematologia e hemoterapia**: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clinical. São Paulo: Atheneu, 1998. p. 9-17.
- WAARDENBURG, P.J. Das menschliche Auge und seine Erbanlagen. *Apud*: ROGERS, P.T.; COLEMAN, M. **Medical care in Down syndrome**: a preventive medicine approach. New York: Marcel Dekker, 1992. 343p.
- WALLOCK, L.M.; KING, J.C.; HAMBIDGE, D.M.; ENGLISH-WESTCOTT, J.E.; PRITTS, J. Meal-induced changes in plasma, erythrocyte, and urinary zinc concentrations in adult women. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v.58, p.695-701, 1993.
- WASTNEY, M.E.; HOUSE, W.A.; BARNES, R.M.; SUBRAMANIAN, K.N.S. Kinetics of zinc metabolism: variation with diet, genetics and disease. **J. Nutr.**, Bethesda, v.130, p.1355S-1359S, 2000.

- WATERLOW, J.C.; BUZINA, R.; KELLER, W.; LANE, J.M.; NICHAMAN, M.Z.; TANNER, J.M. The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under the age of 10 years. **Bull. W.H.O.**, v.55, n.4, p.489-498, 1977.
- WELLINGHAUSEN, N.; MARTIN, M.; RINK, L. Zinc inhibits interleukin-1dependent T cell stimulation. **Eur. J. Immunol.**, Weinheim, v.27, p.2529-2535, 1997.
- 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. **Clin. Chem.**, New York, v.28, n.3, p.475-480, 1982.
- WHITNEY, E.N.; ROLFES, S.R. **Zinc. understanding nutrition**. 6.ed. Saint. Paul: West Publishing, 1993. p.417-424.
- WHITTAKER, P. Iron and zinc interactions in humans. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v.68, suppl., p.442S-446S, 1998.
- WOOD, R.J. Assessment of marginal zinc status in humans. **J. Nutr.**, Bethesda, v.130, p.1250S-1254S, 2000.
- YOUNG, D.S. Implementation of SI Units for clinical laboratory data. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v.106, n.1, p.114-129, 1987.
- ZALEWSKI, P.D.; FORBES, E.J.; GIANNAKIS, C. Physiologic role for zinc in prevention apoptosis (gene-direct death). **Biochem. Int.**, New York, v.24, p.1093-1101, 1991.
- ZELLWEGER, H. Down syndrome. *In*: VINKEN, P.J.; BRUYN, G.W., ed. **Handbook of clinical neurology**. New York: North Holland, 1977. v.31. p.367-469.
- ZHENG, C.J.; BYERS, B. Oocyte selection: a new model for the maternal-age dependence of Down syndrome. **Am J. Human Genet.**, Chicago, v.90, p.1-6, 1992.