

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

Natalia Oliveira Calil

**SÍNDROME DE DOWN: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E  
ALTERAÇÕES DE MICRONUTRIENTES**

**JUIZ DE FORA  
2011**

NATALIA OLIVEIRA CALIL

**Síndrome de Down: aspectos epidemiológicos e alterações de micronutrientes**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde, área de concentração Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Nádia Rezende Barbosa Raposo

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elizabeth Lemos Chicourel

**JUIZ DE FORA, MG - BRASIL  
2011**

Calil, Natalia Oliveira.

Síndrome de Down: aspectos epidemiológicos e alterações de micronutrientes / Natalia Oliveira Calil. – 2011.  
135 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Saúde)—Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2011.

1. Síndrome de Down. 2. Micronutrientes. 3. Hipotireoidismo.  
I. Título.

CDU 616.899.6

NATALIA OLIVEIRA CALIL

Síndrome de Down: aspectos epidemiológicos e alterações de micronutrientes

*Objetivo:* Traçar o perfil epidemiológico e caracterizar o estado nutricional relativo aos micronutrientes em indivíduos com síndrome de Down.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
MESTRADO EM SAÚDE

Data da aprovação: 17/08/2011



---

Profª Drª Nádia Rezende Barbosa Raposo (Orientadora)  
Universidade Federal de Juiz de Fora



---

Prof Dr Jorge Eduardo de Souza Sarkis  
Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares



---

Profª Drª Sheila Cristina Potente Dutra Luquetti  
Universidade Federal de Juiz de Fora

## AGRADECIMENTOS

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Nádia, pessoa a quem eu tenho muito respeito, carinho e admiração, agradeço pelas oportunidades oferecidas, pela confiança depositada em meu trabalho, por todos os ensinamentos profissionais e pessoais... Enfim, por ter sido muito além de uma orientadora!

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elizabeth, pela orientação e valiosa ajuda ao longo do desenvolvimento desse trabalho.

Ao Prof Dr Jorge Sarkis, pelo acolhimento em seu laboratório, por todos os ensinamentos e por permitir a realização das análises dos micronutrientes, com grande empenho para o desenvolvimento da metodologia.

A todos do Laboratório de Caracterização Química e Isotópica do IPEN, por me receberem tão bem e ajudarem na minha adaptação ao laboratório. Agradeço especialmente ao Marcos, pela prontidão em otimizar e realizar as análises por AAS; ao Ernesto, pela incansável busca por acertar a metodologia por ICP-MS; e à Talita, pelas orientações e ajudas no laboratório e por me receber em sua casa.

À Suene, pela parceria nos testes por ICP-MS e por sua grande ajuda em minha adaptação à cidade.

À Aline, por me receber em sua casa e contribuir nos ensaios iniciais.

À todos do NIQUA, pelo prazeroso convívio durante os últimos anos, minimizando as angústias do processo de mestrado e contribuindo pouco a pouco para esta dissertação.

À Fatinha, por todo seu carinho e disposição em realizar a coleta das amostras biológicas e ajudar no levantamento dos dados de prontuários.

À Annelisa, pelo apoio ao longo do mestrado e grande ajuda na busca por crianças para o grupo controle.

Ao Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente, na figura do Dr Antônio Aguiar, e à Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Juiz de Fora, pela confiança nos propósitos desse estudo e oportunidade concedida para a realização do mesmo.

À todas as crianças participantes e aos seus responsáveis, por tornarem possível a realização desse estudo.

Ao Laboratório Hermes Pardini, pela realização das análises dos níveis séricos de selênio.

Aos meus pais, por todo o amor e empenho para minha formação e por me apoiarem em minhas escolhas.

Aos meus irmãos: Zaine, por me acompanhar nos estudos por todos estes anos, torcendo pelas minhas conquistas, e Juninho, por todo o seu sincero carinho.

Ao Rafael, por me dar forças para prosseguir no meu caminho.

Aos meus amigos, que crescem junto comigo, por torcerem pela minha vitória.

À CAPES pelo auxílio financeiro.

*“A cada passo dado, uma conquista, uma vitória,  
uma perda, um aprendizado... Não sabemos o que  
vem pela frente, mas nunca deixe de caminhar!”*

*Bruno Belutti*

## RESUMO

Indivíduos com síndrome de Down (SD) desenvolvem frequentemente algumas comorbidades, entre elas o hipotireoidismo, que pode estar relacionado a alterações séricas de micronutrientes. Este estudo objetivou verificar aspectos epidemiológicos e caracterizar o estado nutricional relativo aos micronutrientes em indivíduos com SD. Os aspectos epidemiológicos foram verificados por meio de prontuários dos indivíduos com SD, assistidos em Juiz de Fora (MG), entre 2004-2008. Para análise dos micronutrientes, indivíduos com SD ( $9,7 \pm 3,4$  anos) foram distribuídos em eutireoidianos ( $n=10$ ) e hipotireoidianos ( $n=10$ ) e o grupo controle ( $8,9 \pm 2,8$  anos,  $n=34$ ) foi selecionado entre escolares, pareados por sexo e idade. As quantificações de selênio, zinco, cobre, ferro e magnésio no soro foram realizadas por espectrometria de absorção atômica. A prevalência de SD foi 16,6/10.000 nascidos vivos. Dos 235 indivíduos com prontuários avaliados, 50,6% eram do sexo masculino, 18,8% apresentavam disfunções tireoidianas e 31,1% eram cardiopatas. Os indivíduos com SD apresentaram níveis séricos de selênio ( $38,6 \pm 10,5$   $\mu\text{g/L}$ ), zinco ( $64,7 \pm 11,8$   $\mu\text{g/dL}$ ) e cobre ( $110,9 \pm 20,7$   $\mu\text{g/dL}$ ) significativamente diferentes do grupo controle ( $49,7 \pm 10,2$   $\mu\text{g/L}$ ;  $75,2 \pm 18,1$   $\mu\text{g/dL}$  e  $100,4 \pm 17,1$   $\mu\text{g/dL}$ , respectivamente). Não foram observadas diferenças nos níveis de ferro e de magnésio entre os indivíduos com SD e o grupo controle, bem como nos níveis dos micronutrientes avaliados entre os indivíduos com SD (eutireoidianos e hipotireoidianos). A prevalência de SD se assemelhou ao descrito para o Brasil e a América Latina. Alterações nos níveis de selênio, zinco e cobre foram observadas nos indivíduos com SD, no entanto, não se correlacionaram ao desenvolvimento de hipotireoidismo nesta população.

**Palavras-chave:** Síndrome de Down. Micronutrientes. Hipotireoidismo.

## ABSTRACT

Subjects with Down syndrome (DS) often develop some comorbidities, including hypothyroidism, and this fact may be related to changes in micronutrient serum levels. The aim of this study was determine the epidemiological profile and characterize the nutritional status of micronutrients in DS subjects. The epidemiological profile was determined by the analysis of DS patient medical records, treated in Juiz de Fora (MG, Brazil), from 2004-2008. For the analysis of micronutrients, DS subjects ( $9.7\pm 3.4$  years) were distributed in euthyroid ( $n=10$ ) and hypothyroid ( $n=10$ ) and the control group ( $8.9\pm 2.8$  years,  $n=34$ ) was selected from students, matched by sex and age. Serum levels of selenium, zinc, copper, iron and magnesium were quantified using atomic absorption spectrometry. DS prevalence was 16.6/10,000 live births. Of the 235 DS subjects, 50.6% were male, 18.8% had thyroid dysfunction and 31.1% had congenital heart defects. DS subjects had serum levels of selenium ( $38.6\pm 10.5$   $\mu\text{g/L}$ ), zinc ( $64.7\pm 11.8$   $\mu\text{g/dL}$ ) and copper ( $110.9\pm 20.7$   $\mu\text{g/dL}$ ) significantly different from the control group ( $49.7\pm 10.2$   $\mu\text{g/L}$ ,  $75.2\pm 18.1$   $\mu\text{g/dL}$  and  $100.4\pm 17.1$   $\mu\text{g/dL}$ , respectively). There were no significant statistical differences between these groups in the serum levels of iron and magnesium, as well as in the serum levels of micronutrients assessed among individuals with DS (euthyroid and hypothyroid). The estimated prevalence of DS was similar to the values described for Brazil and Latin America. Altered serum levels of selenium, zinc and copper were observed in DS, but they did not relate to hypothyroidism in this population.

**Key-words:** Down syndrome. Micronutrients. Hypothyroidism.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Ilustração 1</b>	Hormônios tireoidianos tiroxina (T4) e 3,5,3'-triiodotironina (T3) .....	28
<b>Ilustração 2</b>	Regulação da secreção dos hormônios tireoidianos .....	28
<b>Ilustração 3</b>	Principais etapas de síntese e liberação dos hormônios tireoidianos .....	29
<b>Ilustração 4</b>	Metabolismo dos hormônios tireoidianos .....	30
<b>Ilustração 5</b>	Laboratório limpo para preparo de soluções biológicas pertencente ao Laboratório de Caracterização Química e Isotópica do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares .....	72
<b>Ilustração 6</b>	Espectrômetro de absorção atômica Spectra AA-220-Fast Sequencial (Varian, Austrália) .....	74
<b>Ilustração 7</b>	Distribuição percentual dos nascimentos em função da idade materna no grupo de indivíduos com síndrome de Down e no total de nascidos vivos em Juiz de Fora (MG), no período de 2004 a 2008 .....	77
<b>Ilustração 8</b>	Níveis séricos de selênio nos indivíduos com síndrome de Down e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011 .....	79
<b>Ilustração 9</b>	Níveis séricos de selênio nos indivíduos com síndrome de Down (eutireoidianos e hipotireoidianos) e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011 .....	80
<b>Ilustração 10</b>	Níveis séricos de zinco nos indivíduos com síndrome de Down e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011 .....	80

<b>Ilustração 11</b>	Níveis séricos de zinco nos indivíduos com síndrome de Down (eutireoidianos e hipotireoidianos) e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011 .....	81
<b>Ilustração 12</b>	Níveis séricos de cobre nos indivíduos com síndrome de Down e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011 .....	82
<b>Ilustração 13</b>	Níveis séricos de cobre nos indivíduos com síndrome de Down (eutireoidianos e hipotireoidianos) e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011 .....	82
<b>Ilustração 14</b>	Razão entre os níveis séricos de cobre e zinco nos indivíduos com síndrome de Down e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011 .....	83
<b>Ilustração 15</b>	Razão entre os níveis séricos de cobre e zinco nos indivíduos com síndrome de Down (eutireoidianos e hipotireoidianos) e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011 .....	84
<b>Ilustração 16</b>	Níveis séricos de ferro nos indivíduos com síndrome de Down e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011 .....	84
<b>Ilustração 17</b>	Níveis séricos de ferro nos indivíduos com síndrome de Down (eutireoidianos e hipotireoidianos) e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011 .....	85
<b>Ilustração 18</b>	Correlação entre os níveis séricos de zinco e ferro nos indivíduos com síndrome de Down, Juiz de Fora (MG), 2011 .....	86
<b>Ilustração 19</b>	Correlação entre os níveis séricos de zinco e ferro nos indivíduos do grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011 .....	86
<b>Ilustração 20</b>	Níveis séricos de magnésio nos indivíduos com síndrome	

	de Down e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011 .....	87
<b>Ilustração 21</b>	Níveis séricos de magnésio nos indivíduos com síndrome de Down (eutireoidianos e hipotireoidianos) e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011 .....	87

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** Exatidão, limite de detecção e limite de quantificação da metodologia empregada para as análises de zinco, cobre, ferro e magnésio. 74
- Tabela 2** Frequência de disfunções tireoidianas e cardiopatias congênitas, de acordo com a idade, entre os indivíduos com síndrome de Down, Juiz de Fora (MG), no período de 2004 a 2008. 77
- Tabela 3** Distribuição dos grupos de estudo em relação à idade e ao sexo, Juiz de Fora (MG), 2011. 78

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
ATP	Adenosina trifosfato
CQMA	Centro de Química e Meio Ambiente
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa Humana
CRIP	Proteína intestinal rica em cisteína
DA	Doença de Alzheimer
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DICQ	Sistema Nacional de Acreditação
DIO	Iodotironina deiodinase
DIT	Diodotirosina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DSCA	Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente
ECLAMC	Estudo Colaborativo Latino Americano e Malformações Congênitas
EOI	Espécie ligada à enzima
ERO	Espécie reativa de oxigênio
GPx	Glutaciona peroxidase
cGPx-1	Glutaciona peroxidase citosólica
pGPx-3	Glutaciona peroxidase extracelular
GPx-4	Glutaciona peroxidase fosfolipídica
GR	Glutaciona redutase
H <sub>0</sub>	Hipótese nula

Hb	Hemoglobina
HOI	Ácido hipoiodoso
hCTR1	Proteína humana de transporte de cobre 1
IgG	Imunoglobulina G
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
LD	Limite de detecção
LEC	Líquido extracelular
LQ	Limite de quantificação
MIT	Monoiodotirosina
MMI	Metimazol
MT	Metalotioneína
PALC	Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos
PCI	Programa de Comparação Interlaboratorial para Metais em Matrizes Biológicas
PTU	Propiltiouracila
RNA	Ácido ribonucleico
rT3	Triiodotironina reversa
SD	Síndrome de Down
Se-Cis	Selenocisteína
Se-Met	Selenometionina
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superóxido Dismutase
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
T2	Diiodotironina
T3	3,5,3'-triiodotironina

T4	Tiroxina
TBG	Globulina de ligação da tireóide
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Tg	Tireoglobulina
TgAb	Anticorpos para a tireoglobulina
TPO	Tireóide peroxidase
TPOAb	Anticorpos da tireóide peroxidase
TRH	Hormônio de liberação da tireotropina
TrxR	Tioredoxina redutase
TTR	Transtirretina
TSH	Hormônio tireoestimulante ou tireotropina
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
ZCP	Complexo zinco protoporfirina

## LISTA DE SÍMBOLOS

Ca	cálcio
cm	centímetro
Cu	cobre
dL	decilitro
Fe	ferro
g	grama
HNO <sub>3</sub>	ácido nítrico
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	peróxido de hidrogênio
I <sup>-</sup>	íon iodeto
K	potássio
kDA	quilodaltons
kg	quilograma
L	litro
Mg	magnésio
mg	miligrama
μg	micrograma
min	minuto
mL	mililitro
mU	miliunidades
MΩ	megaohm
Na	sódio
ng	nanograma
O <sup>-</sup>	superóxido

p	peso
p	p-valor
pg	picograma
pmol	picomolar
R	correlação de <i>Pearson</i>
s	desvio padrão
Se	selênio
X	média
Zn	zinco
%	percentual
U	unidades
$\alpha$	alfa
$\beta$	beta
$\delta$	gama
>	maior
<	menor
=	igual
°C	graus Celsius

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	20
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	22
2.1	SÍNDROME DE DOWN .....	22
2.1.1	<b>Considerações gerais</b> .....	22
2.1.2	<b>Aspectos epimediológicos</b> .....	23
2.1.3	<b>Comorbidades</b> .....	25
2.2	DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS .....	27
2.2.1	<b>Fisiologia da tireóide</b> .....	27
2.2.2	<b>Disfunções tireoidianas em indivíduos com síndrome de Down</b> .	31
2.3	MICRONUTRIENTES .....	34
2.3.1	<b>Selênio</b> .....	34
2.3.1.1	Considerações gerais .....	34
2.3.1.2	Alterações nos níveis de selênio em indivíduos com síndrome de Down .....	37
2.3.1.3	Alterações nos níveis de selênio em disfunções tireoidianas .....	38
2.3.2	<b>Zinco</b> .....	41
2.3.2.1	Considerações gerais .....	41
2.3.2.2	Alterações nos níveis de zinco em indivíduos com síndrome de Down .....	44
2.3.2.3	Alterações nos níveis de zinco em disfunções tireoidianas .....	46
2.3.3	<b>Cobre</b> .....	48
2.3.3.1	Considerações gerais .....	48
2.3.3.2	Alterações nos níveis de cobre em indivíduos com síndrome de	

Down .....	51
2.3.3.3 Alterações nos níveis de cobre em disfunções tireoidianas .....	53
2.3.4 <b>Ferro</b> .....	54
2.3.4.1 Considerações gerais .....	54
2.3.4.2 Alterações nos níveis de ferro em indivíduos com síndrome de Down .....	57
2.3.4.3 Alterações nos níveis de ferro em disfunções tireoidianas .....	58
2.3.5 <b>Magnésio</b> .....	60
2.3.5.1 Considerações gerais .....	60
2.3.5.2 Alterações nos níveis de magnésio em indivíduos com síndrome de Down .....	63
2.3.5.3 Alterações nos níveis de magnésio em disfunções tireoidianas .....	64
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	67
3.1 GERAL .....	67
3.2 ESPECÍFICOS .....	67
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	68
4.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS .....	68
4.2 CASUÍSTICA RELATIVA À DETERMINAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL EM MICRONUTRIENTES .....	69
4.3 AMOSTRA BIOLÓGICA .....	70
4.4 DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE MICRONUTRIENTES .....	70
4.4.1 <b>Determinação dos níveis séricos de selênio</b> .....	70
4.4.2 <b>Determinação dos níveis séricos de zinco, cobre, ferro e magnésio</b> .....	71

4.4.2.1	Reagentes .....	71
4.4.2.2	Preparo das amostras .....	71
4.4.2.3	Quantificação dos micronutrientes .....	72
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	75
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>76</b>
5.1	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS .....	76
5.2	CARACTERIZAÇÃO DOS INDIVÍDUOS AVALIADOS QUANTO AO ESTADO NUTRICIONAL EM MICRONUTRIENTES .....	77
5.3	NÍVEIS SÉRICOS DE MICRONUTRIENTES .....	79
5.3.1	<b>Selênio</b> .....	79
5.3.2	<b>Zinco</b> .....	80
5.3.3	<b>Cobre</b> .....	81
5.3.3.1	Razão cobre/zinco .....	83
5.3.4	<b>Ferro</b> .....	84
5.3.5	<b>Magnésio</b> .....	86
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>88</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>103</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>104</b>
	<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ...</b>	<b>116</b>
	<b>APÊNDICE B – ARTIGO SUBMETIDO</b> .....	<b>118</b>
	<b>APÊNDICE C – DADOS DOS INDIVÍDUOS PARTICIPANTES DO ESTUDO</b>	<b>128</b>
	<b>ANEXO A – PARECER 015/2010-COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/UFJF.</b>	<b>130</b>
	<b>ANEXO B – ADENDO AO PARECER 015/2010</b> .....	<b>132</b>
	<b>ANEXO C – PARECER 001/2011-COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/UFJF.</b>	<b>133</b>
	<b>ANEXO D – DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS EM CONGRESSO</b> .....	<b>135</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Down (SD) é a alteração genética mais comum ao nascimento, ocorrendo em todas as raças e níveis sócio-econômicos (GUIMARÃES, 2002). A trissomia do cromossomo 21 representa 95% dos casos de SD e os demais se referem à translocação e mosaicismos (MOREIRA; GUSMÃO, 2002). A prevalência da SD na população em geral pode variar de 1 em 600 até 1 em 1.000 nascidos vivos e pode estar relacionada à idade materna avançada (VILAS BOAS; ALBERNAZ; COSTA, 2009).

Na América Latina, estão disponíveis dados sobre a prevalência e as condições clínicas associadas a esta alteração cromossômica, através do Estudo Colaborativo Latino-Americano sobre Malformações Congênitas (ECLAMC). No Brasil, participam do ECLAMC onze hospitais, estando nove desses localizados na região sudeste do país. No estado de Minas Gerais, apenas a capital participa deste estudo (CAROTHERS et al., 2001), não sendo encontrados dados na literatura sobre os indivíduos com SD que residem em outras regiões do estado.

Os indivíduos com SD desenvolvem com elevada frequência algumas disfunções tireoidianas. Dentre elas, o hipotireoidismo representa a maior parte dos casos, ocorrendo em aproximadamente 30% dos indivíduos com SD (KARLSSON et al., 1998; HENDERSON et al., 2007). O hipertireoidismo é também descrito, mas em apenas 2,4% desta população (KARLSSON et al., 1998; DIAS et al., 2005; GODAY-ARNO et al., 2009). Embora haja controvérsias, alguns autores (BUCCI et al., 1999; ALTURFAN et al., 2007; ISGUVEN et al., 2007; MONCAYO et al., 2008; KANDHRO et al., 2009), sugerem que o hipotireoidismo pode estar relacionado a alterações plasmáticas/séricas de micronutrientes como o selênio (Se), zinco (Zn), cobre (Cu),

ferro (Fe) e magnésio (Mg). Estes micronutrientes são constituintes de enzimas que atuam na síntese dos hormônios tireoidianos como a iodotironina deiodinase (DIO) e na proteção da tireóide contra os danos provocados por espécies reativas de oxigênio (EROs), como a glutathiona peroxidase (GPx) e superóxido dismutase (SOD) (THIEL; FOWKES, 2007; KÖHRLE; GÄRTNER, 2009).

Em estudos com indivíduos com SD foi observada uma redução dos níveis séricos de selênio (KADRABOVÁ et al., 1996; MEGUID; KHOLOUSSI; AFIFI, 2001) e zinco (KADRABOVÁ et al., 1996; CENGIZ et al., 2000; LIMA; CARDOSO; COZZOLINO, 2010) e um aumento dos níveis séricos de cobre (KADRABOVÁ et al., 1996; MEGUID; KHOLOUSSI; AFIFI, 2001). Poucos estudos são disponíveis sobre a avaliação dos níveis de ferro e magnésio nestes indivíduos e seus resultados são pouco conclusivos (ANNERÉN; JOHANSSON; LINDH, 1985; BRUHL et al., 1987; KADRABOVÁ et al., 1996; GARCEZ; PERES; SALVADOR, 2005).

Assim, uma vez que os dados da literatura apontam para alterações séricas de micronutrientes nos indivíduos com SD, que estão relacionados à função tireoidiana, surge a necessidade de avaliar possíveis alterações no estado nutricional relativo aos micronutrientes e o desenvolvimento de hipotireoidismo nesses indivíduos.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 SÍNDROME DE DOWN**

#### **2.1.1 Considerações Gerais**

A síndrome de Down foi descrita primeiramente em 1866 pelo médico inglês John Langdon Down, ao relatar as características fenotípicas comuns a um grupo de indivíduos. No entanto, a causa genética desta síndrome só foi descoberta em 1959 pelos pesquisadores Jerome Lejeune e Patricia Jacobs (GUIMARÃES, 2002). A trissomia do cromossomo 21 é observada em cerca de 95% dos indivíduos com SD. Além desta alteração cromossômica, 3 a 4% dos indivíduos com SD apresentam translocação, geralmente entre os cromossomos 14 e 21, e em 1 a 2% dos casos ocorre mosaicismos (MOREIRA; GUSMÃO, 2002).

A SD pode ser rastreada durante a gestação através dos níveis séricos maternos de alfafetoproteínas, estriol e gonadotrofina coriônica. Além disso, as pregas na nuca do feto podem ser visualizadas por ultrassonografia intrauterina. O diagnóstico é confirmado pelo cariótipo, que pode ser determinado a partir de nove semanas de gestação ou após o nascimento (GUIMARÃES, 2002).

Os indivíduos com SD apresentam características fenotípicas comuns, como inclinação oblíqua das fendas palpebrais, estrabismo, braquicefalia, sulco tibial plantar, hipoplasia da face média, braquidactilia das mãos com clinodactilia do quinto dedo, prega palmar transversa nas mãos, pregas epicânticas, aumento do espaço entre o primeiro e o segundo artelhos, alterações vertebrais, hipotonia, palato alto e estreito e macroglossia (MOREIRA; GUSMÃO, 2002; BUZATO; BERESIN, 2008).

### 2.1.2 Aspectos epidemiológicos

A prevalência de SD em todo o mundo é estimada entre 6,5 e 31,0/10.000 nascidos vivos (CAROTHERS et al., 2001; DOLK et al., 2005; BESSER et al., 2007; TAKEUCHI et al., 2008; VIGAN et al., 2008; WEIJERMAN et al., 2008; TENREIRO et al., 2009). Na América Latina, estão disponíveis dados sobre a prevalência e as condições clínicas associadas a esta alteração cromossômica, através do Estudo Colaborativo Latino-Americano sobre Malformações Congênitas (ECLAMC). No Brasil, participam do ECLAMC onze hospitais, estando nove desses localizados na região sudeste do país (CAROTHERS et al., 2001). No estado de Minas Gerais, apenas a capital participa deste estudo, não sendo encontrados dados na literatura sobre os indivíduos com SD que residem em outras regiões do estado. A prevalência de SD estimada no ECLAMC para o Brasil foi de 15,1/10.000 nascidos vivos e para a América Latina de 15,3/10.000 nascidos vivos (CAROTHERS et al., 2001). Em Porto Alegre (RS), entre os nascimentos ocorridos de 1988 a 1995, foi estimada uma prevalência de SD de 22,1/10.000 nascidos vivos (LIMA et al., 1996).

A prevalência de SD, segundo Binkert, Mutter e Schinzel (2002), é influenciada pela proporção de mulheres que optam por interromper a gestação em função de alterações cromossômicas detectadas em exames pré-natais. No Brasil, há proibição legal da interrupção das gestações quando são diagnosticadas malformações fetais (DUARTE et al., 2010), porém, essa prática é permitida em diversos países, como França, Espanha e Inglaterra. A prevalência de SD na França (6,8 a 7,5/10.000 nascidos vivos), na Espanha (6,5 a 12,7/10.000 nascidos vivos) e na Inglaterra (8,8 a 10,6/10.000 nascidos vivos) é baixa provavelmente devido a uma elevada porcentagem de interrupção de gestações com diagnóstico de SD

(36,7 a 76,8%). Em países nos quais o aborto é uma prática ilegal, como a Irlanda e os Emirados Árabes Unidos, a prevalência dessa alteração cromossômica é maior, variando de 17 a 31/10.000 nascidos vivos (DOLK et al., 2005).

Segundo Weijerman e Winter (2010), a idade materna avançada, na ocasião do parto, também está relacionada com a prevalência de SD. Em mães com idade até 20 anos, a chance é de 1:1500; aos 35 anos passa para 1:380, podendo chegar a 1:28 para mães de 45 anos (CASTELÃO; SCHIAVO; JURBERG, 2003).

Na cidade de Salvador (BA), entre os indivíduos com SD, a idade materna média encontrada foi de  $33,0 \pm 18,5$  anos e, entre o grupo controle, foi de  $24,4 \pm 3,8$  anos (GUSMÃO; TAVARES; MOREIRA, 2003). Ribeiro e colaboradores (2003), em estudo realizado com crianças com SD em São Paulo (SP), observaram uma idade materna média de 31 anos. Em Campinas (SP), verificou-se que as mães de indivíduos com SD possuíam em média  $31,3 \pm 8,2$  anos, enquanto as mães do grupo controle possuíam  $24,8 \pm 5,7$  anos (BEIGUELMAN; KRIEGER; SILVA, 1996). Na cidade de São José do Rio Preto (SP), foi verificada a idade média entre mães de indivíduos com essa alteração cromossômica de  $32,0 \pm 8,6$  anos e, entre essas, 58,1% possuíam idade igual ou superior a 35 anos, na ocasião do parto (BERTELLI et al., 2009). Em estudo realizado em Pelotas (RS), 49,0% das mães de pacientes com SD tiveram seus filhos com mais de 35 anos (VILAS BOAS; ALBERNAZ; COSTA, 2009). Segundo os dados do ECLAMC, no período de 1967 a 1997, 51,0% das mães de indivíduos com SD no Brasil tiveram seus filhos com idade igual ou superior a 35 anos, enquanto na população total, esta faixa etária correspondeu a 11,6% dos nascimentos. A partir deste banco de dados, observou-se, ainda, que na América Latina 50,2% dos nascimentos de indivíduos com a referida alteração

correspondiam a mães com idade a partir de 35 anos e, entre o total de nascimentos, 10,2% das mães tinham esta idade (CAROTHERS et al., 2001).

No Chile, no período de 1997 a 2005, constatou-se uma idade materna média de 35,5 anos entre mães de crianças com SD e de 28,8 anos entre mães do grupo controle. Além disso, foi observado neste país que 53,8% das mães de crianças com SD tinham idade igual ou superior a 35 anos na ocasião do parto e, entre todos os nascimentos ocorridos, apenas 18,7% das mães pertenciam a esta faixa etária (NAZER; AGUILA; CIFUENTES, 2006). Em cidades Irlandesas, a idade média das mães de indivíduos com essa alteração cromossômica, no período de 1981 a 1990, foi de 34,2 anos. Além disso, foi observado nestas cidades que 52,2% dessas mães possuíam idade igual ou superior a 35 anos, no momento do nascimento e que entre o total de crianças nascidas vivas neste mesmo período, apenas 15,2% eram de mães com esta faixa etária (JOHNSON et al., 1996).

Nas últimas décadas, verificou-se um aumento substancial na expectativa de vida de indivíduos com SD, a qual era de 12 anos em 1940 e, atualmente, se aproxima de 60 anos (VIS et al., 2009). Esse fato, provavelmente, está relacionado ao diagnóstico e tratamento precoces de algumas comorbidades apresentadas por estes indivíduos que influenciam diretamente tanto no prognóstico quanto na sobrevida dos pacientes (VILAS BOAS; ALBERNAZ; COSTA, 2009).

### **2.1.3 Comorbidades**

Entre as comorbidades descritas na SD, a de maior prevalência é a cardiopatia congênita, observada em cerca de 45% das crianças com SD (DAVIDSON, 2008; VILAS BOAS; ALBERNAZ; COSTA, 2009). O defeito do septo

atrioventricular se apresenta em maior proporção nestes pacientes, representando 37,8% a 45,0% dos casos (AMORIM et al., 2008; DAVIDSON, 2008). A prevalência de cardiopatias congênitas foi estimada em 37,5% em estudo com 165 indivíduos com SD no Rio de Janeiro (RJ) (BOY et al., 1995). Em Pelotas (RS), estimou-se prevalência de 46,8% de cardiopatias congênitas em um grupo com 47 indivíduos com SD (VILAS BOAS; ALBERNAZ; COSTA, 2009). Em estudo realizado com 86 indivíduos com SD em Ribeirão Preto (SP), foram diagnosticadas cardiopatias congênitas em 51,2% dos indivíduos (GRANZOTTI et al., 1995). Na cidade de São José do Rio Preto (SP), foram avaliados 62 crianças com a referida alteração cromossômica e verificou-se que 56,5% apresentavam cardiopatia congênita (BERTELLI et al., 2009). Em estudo de base populacional realizado em Atlanta (EUA), das 1469 crianças com SD avaliadas, 44,1% possuíam cardiopatias congênitas. Entre estas, foram observados defeito do septo atrioventricular em 45,0% e do septo ventricular em 35,0% dos casos (FREEMAN et al., 2008).

A disfunção imunológica é descrita nos indivíduos com SD e se relaciona com aumento das infecções, cânceres e doenças auto-imunes. O mecanismo de disfunção é multifatorial, incluindo distúrbios na quimiotaxia, deficiências da imunidade celular e subclasses de imunoglobulina G (IgG) (DAVIDSON, 2008). Estudos demonstram a prevalência de doença celíaca em 12% dos indivíduos com SD (GALE et al., 1997; HENDERSON et al., 2007).

Alterações hematológicas como policitemia, neutrofilia, trombocitopenia, macrocitose de glóbulos vermelhos e leucopenia são relatadas em crianças com SD (WEBB; ROBERTS; VYAS, 2007; DAVIDSON, 2008; JAMES; KINSEY, 2009). Além disso, aproximadamente 1 a 2% das crianças com a síndrome desenvolve leucemia (JAMES; KINSEY, 2009).

Indivíduos com SD apresentam uma maior propensão ao desenvolvimento de doença de Alzheimer (DA), o que ocorre geralmente a partir dos 40 anos (MEHTA et al., 2007). Estudos demonstram uma maior produção do peptídeo  $\beta$ -amilóide em pacientes com SD, levando à formação das placas senis. Isto possivelmente se deve ao fato do gene da proteína precursora de amilóide estar localizado no cromossomo 21 e este cromossomo ser superexpresso nesta síndrome (MEHTA et al., 2007; CHOI et al., 2009).

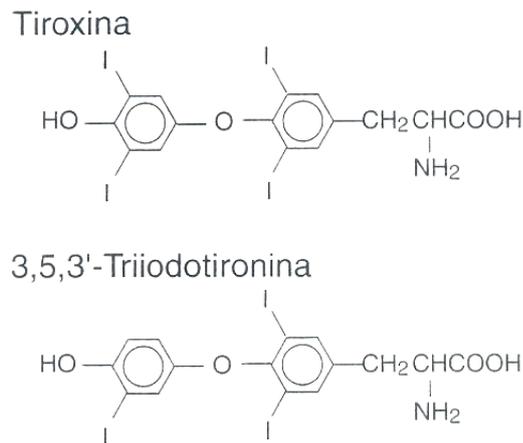
Os indivíduos com SD desenvolvem, ainda, com maior frequência em relação aos indivíduos sadios, epilepsia (THIEL; FOWKES, 2004), diabetes *mellitus* (GOOR; MASSA, 1997; HENDERSON et al., 2007), distúrbios gastrintestinais, pulmonares (DAVIDSON, 2008) e oftálmicos (HENDERSON et al., 2007; DAVIDSON, 2008). As disfunções tireoidianas em indivíduos com SD, objeto deste estudo, são descritas a seguir.

## 2.2 DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS

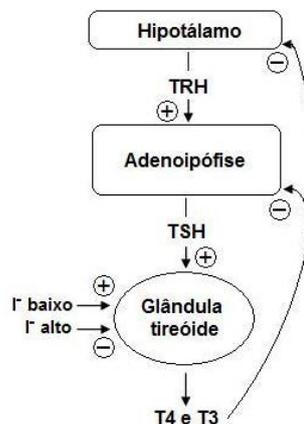
### 2.2.1 Fisiologia da tireóide

A glândula tireóide produz dois tipos de hormônios imprescindíveis para o crescimento e o desenvolvimento normais do organismo, a tiroxina (T4) e a 3,5,3'-triodotironina (T3) (Ilustração 1). As concentrações séricas destes hormônios são reguladas através de um sistema de retroalimentação negativa pelo hormônio tireoestimulante, denominado tireotropina (TSH). A secreção de TSH é controlada pelo hormônio de liberação da tireotropina (TRH), produzido pelo hipotálamo, e pela concentração de hormônios tireoidianos livres na circulação. Níveis elevados de

hormônios tireoidianos inibem a transcrição do gene do TRH e dos genes que codificam o TSH e, conseqüentemente, a tireóide torna-se inativa e regride. Em contrapartida, uma redução da secreção dos hormônios tireoidianos desencadeia a secreção aumentada de TSH (Ilustração 2) (NILLNI, 2010).



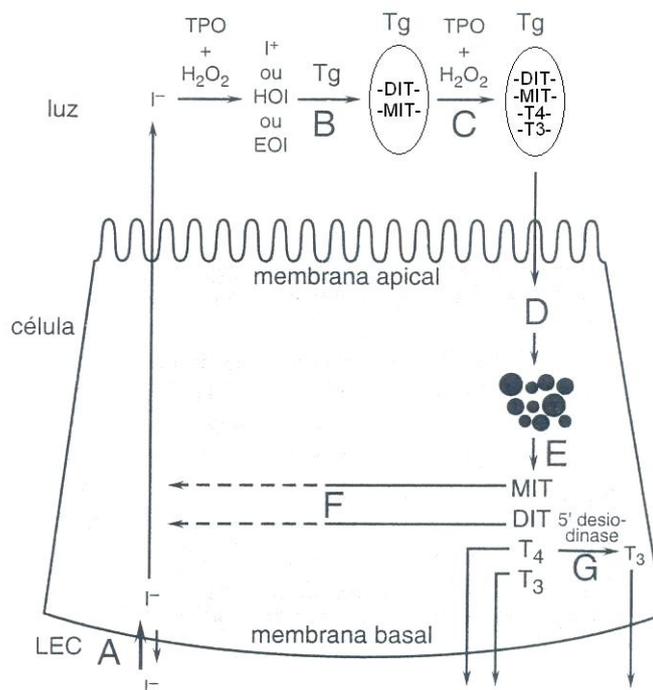
**Ilustração 1.** Hormônios tireoidianos tiroxina (T4) e 3,5,3'-triiodotironina (T3).  
Fonte: FARWELL; BRAVERMAN, 2006.



**Ilustração 2.** Regulação da secreção dos hormônios tireoidianos. A liberação da tireotropina (TSH) é estimulada pela liberação do hormônio de liberação da tireotropina (TRH); a TSH estimula a síntese e liberação de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), que exercem um efeito de retroalimentação, inibindo a síntese e a liberação de TSH e TRH.  
Fonte: FARWELL; BRAVERMAN, 2006.

As principais etapas da síntese, do armazenamento e da interconversão dos hormônios tireoidianos são mostrados na Ilustração 3. O íon iodeto (I<sup>-</sup>) é captado pela glândula tireóide (A); o iodeto é oxidado e os grupos tirosil da tireoglobulina são

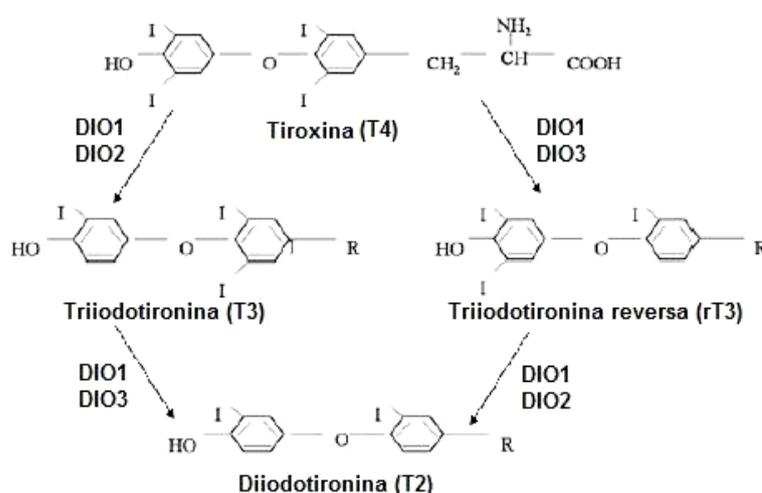
iodados (B); os resíduos de iodo tirosina são acoplados por ligação éster produzindo as iodotironinas (C); o colóide de tireoglobulina é reabsorvido da luz para a célula (D); ocorre a proteólise da tireoglobulina e a liberação de T4 e T3 no sangue (E); o iodo é reciclado no interior da célula por meio de desiodação de mono e diiodotirosinas (F); através da ação da 5' desiodinase T4 é convertida em T3 na tireóide e nos tecidos periféricos (G) (FARWELL; BRAVERMAN, 2006; PATRICK, 2009).



**Ilustração 3.** Principais etapas de síntese e liberação dos hormônios tireoidianos. (A) Transporte de iodeto; (B) Iodação; (C) Acoplamento; (D) Reabsorção de colóide; (E) Proteólise; (F) Desiodação da DIT e MIT e (G) Desiodação da T4. Tg: tireoglobulina; DIT: diiodotirosina; MIT: monoiodotirosina; TPO: tireóide peroxidase; HOI: ácido hipoiódico; EOI: espécie ligada à enzima; PTU: propiltiouracila; MMI: metimazol; LEC: líquido extracelular. Fonte: FARWELL; BRAVERMAN, 2006.

Cerca de 80% da T3 circulante é derivada do metabolismo da T4 nos tecidos periféricos, principalmente no fígado, através da DIO (OLIVARES; CARVALHO, 2010). A família da DIO é formada por 3 enzimas distribuídas diferencialmente pelo

organismo e que catalisam a ativação (DIO1 e DIO2) e inativação (DIO3) dos hormônios tireoidianos T4, T3 e triiodotironina reversa (rT3) por remoção do iodo (Ilustração 4). A DIO1 é expressa no fígado, rim, tireóide e hipófise; a DIO2 na tireóide, sistema nervoso central (SNC), hipófise e músculo esquelético e DIO3 é mais proeminente no útero, placenta, fígado e cérebro do embrião e pele de neonatos. A DIO1 atua na produção de T3 na tireóide e no controle do T3 circulante, enquanto DIO2 e DIO3 atuam em nível de tecidos e órgãos específicos (PAPP et al., 2007; OLIVARES; CARVALHO, 2010).



**Ilustração 4.** Metabolismo dos hormônios tireoidianos. DIO1 e DIO2 promovem a conversão de T4 em T3 e de rT3 em diiodotironina (T2). DIO1 e DIO3 atuam na conversão de T4 em rT3 e T3 em T2.  
Fonte: PAPP et al., 2007.

Os hormônios tireoidianos são transportados no sangue ligados às proteínas globulina de ligação da tireóide (TBG), transtirretina (TTR) ou albumina. Apenas cerca de 0,5% dos hormônios tireoidianos se encontram em sua fração livre na circulação. A ligação às proteínas transportadoras permite que esses estejam protegidos do metabolismo e da excreção, resultando em meias-vidas longas na circulação. A T4 possui maior afinidade na ligação a essas proteínas, possuindo

tempo de meia-vida de 6 a 8 dias, enquanto T3 tem meia-vida de cerca de 1 dia. A atividade biológica é exercida apenas pelo hormônio não ligado (PATRICK, 2009).

A atuação dos hormônios tireoidianos se deve à ligação da T3 a receptores nucleares de alta afinidade, que irão se ligar a sequências específicas de ácido desoxirribonucléico (DNA) nas regiões promotoras-reguladoras de genes-alvo. Assim, a T3 modula a transcrição gênica e, por conseguinte, a síntese protéica. A T4 também se liga a estes receptores, entretanto, com menor afinidade (CHENG; LEONARD; DAVIS, 2010).

Os hormônios tireoidianos atuam no controle do crescimento e diferenciação celular e no metabolismo energético, sendo importantes para a manutenção da temperatura corporal. Estes hormônios atuam no crescimento possivelmente por estimular a produção do hormônio do crescimento (GH) em nível gênico e interagir sinergicamente com este em nível tecidual. No SNC, o desenvolvimento de dendritos e axônios e a formação de sinapses são estimulados pelos hormônios tireoidianos, principalmente no período neonatal. Os hormônios tireoidianos, juntamente com os glicocorticóides, participam ainda do desenvolvimento e maturação pulmonar (PATRICK, 2009).

### **2.2.2 Disfunções tireoidianas em indivíduos com síndrome de Down**

O hipotireoidismo representa o distúrbio mais comum da tireóide e é caracterizado pela hipofunção desta glândula (SETIAN, 2007). O hipotireoidismo primário é causado pela incapacidade da tireóide em produzir hormônios em quantidades suficientes. O hipotireoidismo central, que ocorre com menor frequência, é resultante da redução da estimulação da tireóide pelo TSH, devido à

insuficiência hipofisária (hipotireoidismo secundário) ou hipotalâmica (hipotireoidismo terciário). O hipotireoidismo subclínico ou compensado é caracterizado por elevados níveis de TSH e níveis de T4 livre dentro do intervalo de referência (KARMISHOLT; ANDERSEN; LAURBERG, 2011).

O hipotireoidismo resulta principalmente da deficiência de iodo. No entanto, em regiões geográficas nas quais o iodo é consumido em quantidades adequadas, a tireoidite auto-imune crônica (tireoidite de Hashimoto) é responsável pela maioria dos casos, sendo caracterizada por níveis elevados de anticorpos circulantes que atuam contra a tireóide peroxidase ou a tireoglobulina (PATRICK, 2009).

A hiperfunção da tireóide (hipertireoidismo) induz à produção e liberação aumentada dos hormônios tireoidianos e pode ser resultante de várias patologias. Nesta condição clínica, a captação de iodo pela tireóide é elevada. A doença de Graves é um distúrbio auto-imune, caracterizado por hipertireoidismo, bócio difuso e anticorpos IgG que se ligam ao receptor de TSH e o inativam (SHARMA et al., 2011).

Indivíduos com SD desenvolvem, com elevada frequência, algumas disfunções tireoidianas, principalmente o hipotireoidismo (HENDERSON et al., 2007). Algumas características apresentadas pelos indivíduos com SD, como a desaceleração do crescimento, o retardo mental, a constipação intestinal e a macroglossia, se assemelham ao quadro de hipotireoidismo, o que dificulta o diagnóstico clínico desta hipofunção nestes indivíduos (GUIMARÃES, 2002).

Em pesquisa realizada na Suécia por Karlsson e colaboradores (1998) com 85 indivíduos com SD, com idade entre 1 e 25 anos, foi encontrada uma prevalência de 35% de hipotireoidismo e 2,4% de hipertireoidismo nesta população.

Em estudo realizado em Mérida na Venezuela, região endêmica de bócio, foram avaliados os níveis de TSH e T4 livre em crianças com SD entre 1 mês e 6 anos de idade, os quais foram comparados aos de crianças saudáveis. Entre as crianças com SD, 4,2% possuíam hipotireoidismo congênito e níveis de TSH elevados, no entanto, níveis dentro dos valores de referência para T4 livre foram descritos em 45,8% dos casos. Entre as crianças do grupo controle, 14% apresentaram elevação nos níveis de TSH (JIMÉNEZ-LÓPEZ et al., 2001).

Tuyuz e Beker (2001) ao estudarem 320 crianças com SD na Turquia com idade entre 5 dias e 10 anos, observaram que 90 pacientes (28,1%) apresentavam disfunções tireoidianas. Destes pacientes, 6,7% possuíam hipotireoidismo congênito, 1,1% adquiriram hipotireoidismo e 2,2% desenvolveram hipertirotrópinemia do recém-nascido. Além disso, foi observada uma discreta elevação de TSH (6 - 10 mU/L) em 72,2% dos casos, e 17,8% dos pacientes possuíam hipotireoidismo compensado, com elevados valores de TSH (11 - 20 mU/L). Dentre os participantes do estudo, não houve nenhum caso de hipertireoidismo.

No Brasil, em estudo realizado em Belo Horizonte com 169 crianças com SD com idade entre 1 e 6 anos, foi observado que 39,6% delas apresentavam níveis de TSH elevados (acima de 5 mU/L). Dentre estes pacientes, 46 foram reavaliados e constatou-se uma normalização dos valores de TSH em 67,4%, em 23,9% permaneceu entre 5 e 10 mU/L e em 6,5% dos casos ficou superior a 10 mU/L. Além disso, foi relatado hipertireoidismo em 2,2% dos pacientes (DIAS et al., 2005).

Henderson e colaboradores (2007) conduziram um estudo na Inglaterra envolvendo 64 adultos com SD, entre 18 e 61 anos, no qual observaram que 23,0% destes indivíduos desenvolveram hipotireoidismo.

Com o intuito de verificar a prevalência de hipertireoidismo em indivíduos com SD, Goday-Arno e colaboradores (2009) analisaram 1832 prontuários de pacientes com SD atendidos entre 1991 e 2006 em uma instituição espanhola e encontraram 12 casos de hipertireoidismo, correspondendo a 0,7% dos pacientes com SD. Estes pacientes, de ambos os sexos, apresentavam idade entre 10 e 28 anos e todos possuíam doença de Graves.

## 2.3 MICRONUTRIENTES

Os níveis de alguns micronutrientes como selênio, zinco, cobre e ferro se encontram alterados em indivíduos com SD. Estas alterações, que podem contribuir para o desenvolvimento de comorbidades, são descritas a seguir.

### 2.3.1 Selênio

#### 2.3.1.1 Considerações gerais

O selênio é um micronutriente que exerce funções fisiológicas principalmente na forma de selenoproteínas (PAPP et al., 2007; NAVARRO-ALARCON; CABRERA-VIQUE, 2008). Algumas selenoproteínas, como a GPx, as selenoproteínas N e P e a tioredoxina redutase (TrxR), atuam na proteção do organismo contra as EROs (DUNTAS, 2010). Entre elas, se destaca a GPx, responsável pela conversão do peróxido de hidrogênio em água (ROVER JÚNIOR et al., 2001). A GPx possui três subtipos, a saber: GPx citosólica (cGPx-1), que participa da defesa antioxidante;

GPx extracelular (pGPx-3), com ação anti-inflamatória e GPx fosfolipídica (GPx-4), moderadora de apoptose (DUNTAS, 2010).

O selênio participa ainda da síntese do DNA, como sítio catalítico da TrxR (PAPP, 2007). As selenoproteínas são associadas a uma atividade antitumoral devido à atuação na redução de danos ao DNA, redução do estresse oxidativo, redução de inflamação, detoxificação, melhora da resposta imune, aumento da proteína supressora de tumor p53, inativação da proteína C quinase, alteração na metilação do DNA, bloqueio do ciclo celular, indução da apoptose de células cancerígenas e inibição da angiogênese (ALMONDES et al., 2010).

Várias selenoproteínas são funcionalmente expressas nos tireócitos, como a DIO1, que participa diretamente da produção dos hormônios tireoidianos, e as enzimas GPx, TrxR e selenoproteína P, que formam um complexo de defesa da glândula tireóide contra os danos oxidativos provocados pelo peróxido de hidrogênio, formado nos tireócitos durante a biossíntese de T3 e T4 (DUNTAS, 2006).

O conteúdo total de selênio no organismo varia de 10 a 20 mg, estando distribuído principalmente nos ossos, rins, testículos e fígado. Entre as células com elevado consumo deste micronutriente estão as células do sistema imunológico, os eritrócitos e as plaquetas (NAVARRO-ALARCON; CABRERA-VIQUE, 2008).

A absorção do selênio é maior nas formas inorgânicas (selenato ou selenito), no entanto, as formas orgânicas [selenometionina (Se-Met) ou selenocisteína (Se-Cis)] são mais retidas pelo organismo (FAIRWEATHER-TAIT; COLLINGS; HURST, 2010). A absorção da Se-Met ocorre pelo mecanismo de transporte ativo utilizado pela metionina e do selenato por transporte ativo dependente de gradiente de sódio (Na). Se-Cis e selenito são absorvidos por transporte passivo. No plasma, o selênio

é carregado pela selenoproteína P e pela GPx-3, na forma de Se-Cis, que é a forma predominante nas selenoproteínas. A homeostase do selênio é controlada por sua excreção, realizada principalmente pela via urinária (NAVARRO-ALARCON; CABRERA-VIQUE, 2008).

A distribuição do selênio nos alimentos varia de acordo com o solo nos quais foram produzidos (DUNTAS, 2010). Em países vulcânicos e com solo ácido, os solos são pobres em selênio e, conseqüentemente, os alimentos não se tornam uma boa fonte deste micronutriente (PAPP et al., 2007). Além disso, sua biodisponibilidade irá depender da forma química no alimento. Selenato é a forma inorgânica mais encontrada em plantas e animais. Se-Met é o composto de selênio predominante em grãos de cereais, legumes e soja (NAVARRO-ALARCON; CABRERA-VIQUE, 2008). Entre os alimentos ricos em selênio, se destaca a castanha-do-pará, na qual este elemento se encontra principalmente na forma de Se-Met (FAIRWEATHER-TAIT; COLLINGS; HURST, 2010). Carne, frango, peixe e ovos são ricos em selênio na forma orgânica. No entanto, o aquecimento destes alimentos pode acarretar sua perda por volatilização (NAVARRO-ALARCON; CABRERA-VIQUE, 2008).

A deficiência de selênio é observada principalmente em regiões demográficas com solo pobre neste elemento. A deficiência moderada é relacionada ao aumento do risco de câncer e infecções, à infertilidade masculina, à diminuição das funções imunológica e tireoidiana e ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como DA e doença de Parkinson. A deficiência grave é associada à doença de Keshan, uma cardiomiopatia prevalente em crianças e endêmica em regiões da China com solos pobres em selênio, e ao cretinismo mixedematoso, caracterizado por déficit mental e de crescimento, atribuído a uma combinação de deficiência de selênio e iodo (PAPP et al., 2007).

O selênio possui uma reduzida janela terapêutica (PAPP et al., 2007) e sua toxicidade é dependente do tipo de composto, método de administração, tempo de exposição, idiosincrasia, estado fisiológico e interação com outros metais (NAVARRO-ALARCON; CABRERA-VIQUE, 2008). A toxicidade crônica em humanos resulta na selenose, caracterizada pela queda de cabelo, mudança e fragilidade das unhas, distúrbios gastrintestinais, erupções cutâneas, hálito de alho e alterações no sistema nervoso (NAVARRO-ALARCON; CABRERA-VIQUE, 2008; DUNTAS, 2010).

#### 2.3.1.2 Alterações nos níveis de selênio em indivíduos com síndrome de Down

Em pesquisa realizada com 16 indivíduos com SD na Eslováquia, com idades entre 4 e 23 anos, foram encontrados níveis séricos de selênio de  $43,2 \pm 1,7 \mu\text{g/L}$ , valores significativamente inferiores aos do grupo controle ( $50,1 \pm 1,6 \mu\text{g/L}$ ), formado por indivíduos sadios (KADRABOVÁ et al., 1996). Meguid, Kholoussi e Afifi (2001) estudaram três grupos de pacientes com SD no Egito, formado por pacientes com trissomia do cromossomo 21 (Grupo 1), translocação (Grupo 2) e mosaïcismo (Grupo 3), em um total de 18 indivíduos com idade entre 8 meses e 3 anos. Esses autores encontraram níveis de selênio no sangue total de  $14,2 \pm 2,2$ ;  $13,9 \pm 0,9$  e  $13,2 \pm 1,2 \mu\text{g/L}$  nos Grupos 1, 2 e 3, respectivamente, valores estatisticamente inferiores aos dos indivíduos sadios ( $20,4 \pm 2,7 \mu\text{g/L}$ ). Além disso, foi observado um aumento da atividade da GPx nos Grupos 1 ( $14,0 \pm 15,2 \text{ U/mL}$ ) e 2 ( $36,9 \pm 30,0 \text{ U/mL}$ ), em relação ao grupo controle ( $4,9 \pm 2,8 \text{ U/mL}$ ).

Em estudo com 40 indivíduos com SD, com idade entre 1 e 11 anos, foi observado um aumento dos níveis plasmáticos de GPx nestes indivíduos em relação

ao grupo controle, formado por 10 indivíduos saudáveis. No entanto, não foram verificadas diferenças significativas quanto aos níveis plasmáticos de selênio nos dois grupos (SHAWKY et al., 2004).

Annerén, Magnusson e Nordvall (1990) avaliaram o efeito da suplementação de selênio sobre o sistema imunológico em 29 crianças suecas com SD, distribuídas em dois grupos de acordo com a idade (menores e maiores de 6 anos). Após o período de 6 meses de suplementação, foi observado nas crianças menores de 6 anos um aumento nos níveis séricos de IgG2 e IgG4 (27,6% e 93,8%, respectivamente), em relação aos níveis basais. Decorridos um ano da suplementação, foram observadas reduções nestes níveis (1,0% e 24,0%, respectivamente). Da mesma forma, após a suplementação o grupo de crianças com idade superior a 6 anos apresentou um aumento nos níveis séricos de IgG2 e IgG4 de 31,4% e 81,2%, respectivamente, valores que diminuíram 12,7% e 26,1%, respectivamente, com o término da suplementação de selênio. Assim, foi observado o efeito imunoestimulador do selênio nestes indivíduos.

#### 2.3.1.3 Alterações nos níveis de selênio em disfunções tireoidianas

Em estudo realizado na França por Derumeaux e colaboradores (2003) envolvendo 1900 indivíduos, entre 35 e 60 anos, foram determinadas as concentrações séricas de selênio, TSH e T4 livre, bem como avaliado, por ultrassonografia, o volume tireoidiano nestes indivíduos. Somente nas mulheres, foi observada uma relação negativa entre os níveis de selênio e o volume da tireóide. Os níveis de TSH foram negativamente associados ao volume da tireóide em ambos os sexos.

Na Áustria, Moncayo e colaboradores (2008) avaliaram o nível de selênio em adultos e crianças com doença benigna da tireóide (n=550), doença maligna da tireóide (n=81) e voluntários sadios (n=687). Não foi observada correlação entre os níveis de selênio, função tireoidiana e anticorpos da tireóide. No grupo com doença benigna da tireóide foi observado que 20,3% possuíam níveis séricos de selênio abaixo dos valores de referência, enquanto no grupo controle isto ocorreu em 12,0%. Os níveis de selênio foram reduzidos nos casos de tireoidites sub-aguda ( $66,4 \pm 23,1 \mu\text{g/L}$ ) e silenciosa ( $59,3 \pm 20,1 \mu\text{g/L}$ ), assim como nos casos de carcinomas papilar ( $80,4 \pm 19,8 \mu\text{g/L}$ ) e folicular ( $76,9 \pm 21,1 \mu\text{g/L}$ ) da tireóide. A concentração média de selênio no grupo controle foi de  $90,5 \pm 20,8 \mu\text{g/L}$ .

Em estudo realizado na Turquia com 43 indivíduos com hipotireoidismo subclínico devido à tireoidite de Hashimoto, com idade média de  $48,5 \pm 4,7$  anos, foi verificado que os níveis séricos de selênio nos mesmos ( $67,7 \pm 10,4 \mu\text{g/L}$ ) foram significativamente inferiores ao observado no grupo controle ( $83,7 \pm 17,3 \mu\text{g/L}$ ) (ERDAL et al., 2008).

Gartner e colaboradores (2002) estudaram na Alemanha a suplementação de selênio em mulheres com tireoidite auto-imune e anticorpos para tireóide peroxidase (TPOAb). Nesta pesquisa, 36 pacientes receberam 200  $\mu\text{g}/\text{dia}$  de selenito de sódio durante 3 meses e 34 indivíduos receberam placebo. A concentração plasmática média de TPOAb diminuiu em 63,6% no grupo suplementado e em 88,0% no grupo placebo, em relação aos níveis basais. Além disso, no grupo tratado com selênio, a concentração dos anticorpos se normalizou em 9 pessoas e no outro grupo apenas em 2 pessoas. No entanto, não foram observadas alterações nos níveis séricos de TSH, T4 livre e T3 livre em ambos os grupos.

Turker e colaboradores (2006) avaliaram o efeito da suplementação de selenometionina, durante 90 dias, em 88 mulheres com idade entre 15 e 77 anos e com elevadas taxas de anticorpos da tireóide peroxidase (TPOAb, >100 U/mL) e/ou anticorpos para a tireoglobulina (TgAb) (>188 U/mL). Neste período, todas as pacientes receberam L-tiroxina para manter o nível de TSH abaixo de 2 mU/L. As pacientes foram divididas em três grupos, nos quais foram administradas doses de 100 µg de selenometionina/dia (Grupo 1), 200 µg de selenometionina/dia (Grupo 2) e placebo (Grupo 3). Após a suplementação, foi verificado que os valores de TPOAb aumentaram no Grupo 1 (38,1%) e diminuíram no Grupo 2 (25,0%), em relação aos níveis basais. Uma diminuição significativa nos valores de TgAb só foi observada no Grupo 2 (5,2%). Assim, foi observado que para a eficácia da supressão de TPOAb são necessárias doses superiores a 100 µg de selenometionina/dia.

Combs Junior e colaboradores (2009) avaliaram o efeito da suplementação diária de 200 µg de selenometionina durante 28 meses, em 28 adultos americanos saudáveis. A concentração plasmática de selênio nos participantes da pesquisa aumentou nos primeiros 9 meses de suplementação e se manteve estável após este período. Foi observado um aumento nos níveis séricos de T3 nos homens, em torno de 5% ao ano, enquanto as mulheres não apresentaram um aumento significativo. No entanto, alterações nos níveis séricos de T4 e TSH não foram observadas em ambos os sexos.

## 2.3.2 Zinco

### 2.3.2.1 Considerações gerais

O corpo humano contém de 2 a 3 g de zinco, dos quais 90% estão nos músculos e ossos. Além disso, este elemento é encontrado em quantidade considerável na próstata, fígado, trato gastrointestinal, rim, pele, pulmões, cérebro, coração e pâncreas (PLUM; RINK; HAASE, 2010). No sangue, cerca de 80% do zinco é encontrado nos eritrócitos e 16% no plasma, no qual se encontra em maior parte ligado às proteínas albumina (70%) e  $\alpha$ 2-macroglobulina. A concentração plasmática é a fonte primária do zinco para todas as células, tem uma dinâmica rápida e está sob controle homeostático (NIES, 2007). Somente sob deficiência moderada ou severa de ingestão, os níveis plasmáticos de zinco começam a declinar (KANDHRO et al., 2009).

O zinco está relacionado a aproximadamente 300 enzimas, exercendo funções catalíticas e estruturais. Entre estas enzimas estão a anidrase carbônica, a fosfatase alcalina, a carboxipeptidases, a álcool desidrogenase, a superóxido dismutase, a proteína C quinase, a ácido ribonucléico polimerase e a transcriptase reversa (KING, 2011).

O zinco atua no sistema de defesa do organismo, tanto nas barreiras físicas da pele e da mucosa contra os patógenos, quanto na ativação das células do sistema imunológico (PLUM; RINK; HAASE, 2010). Além disso, exerce importante papel no sistema antioxidante, por meio da proteção de grupos sulfidrilas contra oxidação, como ocorre com a enzima  $\delta$ -ácido aminolevulínico desidratase e na inibição da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), através da enzima

Cu/Zn superóxido dismutase (SOD), que catalisa a conversão do radical superóxido ( $O^{\bullet -}$ ) em oxigênio e peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), que posteriormente é degradado pela GPx (JOMOVA; VALKO, 2011). Em indivíduos como SD, ocorre um aumento da expressão da SOD, uma vez que o gene que a codifica está localizado no cromossomo 21 (MIAO; CLAIR, 2009). Em estudo realizado por Aguilár-da-Silva, Moraes e Moraes (2003) foi verificado um aumento da expressão da SOD em 48% nos indivíduos com SD em relação a indivíduos saudáveis. Segundo esses autores, esta superexpressão levaria a um desequilíbrio entre a formação de  $H_2O_2$  e a degradação desse pela GPx, com a consequente oxidação dos grupos sulfídricos e a peroxidação dos lipídios insaturados, ocasionando dano celular.

O zinco ainda atua no metabolismo e ação dos hormônios tireoidianos, como cofator da DIO2, que regula a conversão de T4 em T3 (MARQUES; MARREIRO, 2006). Segundo Kandhro e colaboradores (2009), é possível que o zinco atue, ainda, juntamente com o selênio, como cofator das enzimas DIO1 e DIO3. Além disso, o zinco atua na tireóide reduzindo os danos oxidativos provocados pelas EROs geradas na produção dos hormônios tireoidianos, através da SOD (JOMOVA; VALKO, 2011).

As proteínas de origem animal, disponíveis em mariscos, ostras, carnes vermelhas, fígado, miúdos e ovos são consideradas as melhores fontes de zinco, devido ao elevado conteúdo de cisteína e histidina, que formam complexos solúveis com o zinco, facilitando sua absorção. Em contrapartida, as proteínas de origem vegetal, como farelos, cereais, grãos integrais e leguminosas, por serem fontes de fitato, não são consideradas fontes adequadas de zinco, por formarem complexos insolúveis impedindo sua absorção (HAMBIDGE, 2000). A absorção de zinco é

influenciada ainda por alguns elementos como cálcio e ferro que interagem de forma competitiva com o zinco pela absorção intestinal (HUNT, 2010).

O zinco é absorvido em todo intestino delgado, principalmente no jejuno. A absorção pode ser ativa (por carreadores) ou passiva, dependendo da concentração no lúmen. Dentro do enterócito, o zinco se liga a metalotioneína (MT), uma proteína com baixo peso molecular (6-7 kDa), elevado teor de cisteína e com grande capacidade de complexar íons metálicos, podendo se ligar a até sete íons de zinco (PLUM; RINK; HAASE, 2010). Quando o zinco está em quantidades elevadas no organismo, permanece ligado à MT, sendo excretado nas fezes. Em situação de deficiência, o zinco é transferido à proteína intestinal rica em cisteína (CRIP) e, então, é transportado pelo sistema porta até o fígado, para ser distribuído a outros tecidos (MARQUES; MARREIRO, 2006; MARET, 2011).

Entre os fatores que podem influenciar a captação e o transporte celular de zinco, estão: a forma química do elemento na dieta, a presença de ligantes antagonistas (taninos, polifenóis, oxalatos e fitatos), a presença de ligantes facilitadores (aminoácidos, ácidos orgânicos), os fatores genéticos ligados à absorção, e os fatores sistêmicos, como o estado de anabolismo ou catabolismo, alterações endócrinas, função hepática, função renal, estresse e infecções (MARQUES; MARREIRO, 2006).

Em um estado de deficiência de zinco, primeiramente serão utilizadas as reservas no organismo. Em caso de deficiência prolongada, poderá ocorrer: anorexia, pelo aumento dos níveis de norepinefrina e alterações no hipotálamo; retardo no crescimento; cicatrização lenta; intolerância à glicose pela diminuição de produção de insulina; hipogonadismo, impotência sexual e atrofia testicular; atraso na maturação sexual e esquelética; restrição da utilização de vitamina A; fragilidade

osmótica dos eritrócitos; diminuição da atividade da interleucina-2; disfunções imunológicas; desordens de comportamento, aprendizado e memória; diarreia; dermatite e alopecia (PLUM; RINK; HAASE, 2010).

### 2.3.2.2 Alterações nos níveis de zinco em indivíduos com síndrome de Down

Os níveis séricos de zinco em indivíduos com SD ( $83 \pm 2 \mu\text{g/dL}$ ) foram 14% inferiores aos encontrados no grupo controle ( $96 \pm 3 \mu\text{g/dL}$ ), em um estudo realizado com 16 indivíduos com SD, com idades entre 4 e 23 anos, na Eslováquia (KADRABOVÁ et al., 1996). Os níveis séricos de zinco foram avaliados em 30 crianças com SD, entre 5 meses e 13 anos, na Turquia e comparados ao grupo controle. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos de acordo com a idade (inferior e superior a 2 anos) e foram encontrados níveis de zinco em ambos os grupos com SD inferiores aos do grupo controle (CENGIZ et al., 2000).

Romano e colaboradores (2002) ao estudarem 120 indivíduos com SD com idade entre 4 meses e 48 anos, observaram que 20% apresentaram baixos níveis de zinco. Os pesquisadores ao compararem estes indivíduos com hipozincemia com os indivíduos com níveis normais de zinco, concluíram não haver diferença significativa entre os dois grupos em relação a disfunções no hormônio de crescimento, no desenvolvimento de doença celíaca e nas funções tireoidiana e imunológica.

Martins (2008) avaliou 63 pacientes com SD entre 1 e 37 anos, no Rio de Janeiro (RJ), quanto aos níveis plasmáticos de zinco e o desenvolvimento de disfunções tireoidianas. Dentre os pacientes, 34,9% eram eutireoidianos; 49,2% apresentavam hipotireoidismo subclínico; 14,9% apresentavam hipotireoidismo e 1,6% eram hipertireoidianos. Foram observados 12,7% de casos de hipozincemia

(<70 µg/dL), dos quais, 50% eram eutireoidianos e 50% apresentavam hipotireoidismo subclínico.

Os níveis de zinco no plasma, eritrócitos e urina de 24 h foram descritos em um estudo realizado em São Paulo (SP) com 35 crianças com SD, de 4 a 11 anos, e 33 crianças sadias (grupo controle). Os níveis plasmáticos de zinco estavam abaixo dos valores de referência (75 a 110 µg/dL) em 83% das crianças com SD e em 61% das crianças do grupo controle. Além disso, foi observado que os níveis plasmáticos de zinco nos indivíduos com SD ( $66,2 \pm 12,8$  µg/dL) foram significativamente inferiores aos do grupo controle ( $72,3 \pm 8,4$  µg/dL). Os níveis de zinco nos eritrócitos estavam inferiores à referência (10 a 14 µg/mL) em 9% do grupo com SD e em 88% dos indivíduos do grupo controle. Além disso, 17% dos indivíduos com SD apresentaram níveis de zinco nos eritrócitos acima dos valores de referência adotados. A excreção urinária de zinco foi 63,5% inferior aos valores de referência (300 a 600 µg/24h) entre os indivíduos com SD (109,6 µg/24h) e 28,8% inferiores nos indivíduos do grupo controle (213,6 µg/24h) (LIMA; CARDOSO; COZZOLINO, 2010).

Meguid e colaboradores (2010) avaliaram os níveis séricos de zinco em 42 indivíduos com SD ( $5,0 \pm 1,1$  anos), bem como em suas mães, e compararam ao encontrado em 48 indivíduos sadios ( $5,6 \pm 2,0$  anos) e suas mães. Foi observado que os níveis séricos de zinco nos indivíduos com SD ( $72,3 \pm 9,6$  µg/dL) foram significativamente inferiores aos do grupo controle ( $98,5 \pm 3,1$  µg/dL). Da mesma forma, as mães dos indivíduos com SD apresentaram níveis séricos de zinco ( $82,3 \pm 7,6$  µg/dL) inferiores às mães do grupo controle ( $105,0 \pm 7,7$  µg/dL).

Em estudo realizado no Egito, os níveis plasmáticos de zinco foram avaliados em 18 crianças com SD, com idade entre 8 meses e 3 anos, divididas em 3 grupos

de acordo com a alteração cromossômica apresentada. Além disso, 15 crianças saudáveis participaram do grupo controle. Neste estudo, não foi observada diferença estatística nos níveis plasmáticos de zinco nos pacientes com trissomia do cromossomo 21 ( $160 \pm 80 \mu\text{g/dL}$ ), translocação ( $120 \pm 50 \mu\text{g/dL}$ ) e mosaïcismo ( $250 \pm 100 \mu\text{g/dL}$ ), em relação aos indivíduos do grupo controle ( $120 \pm 20 \mu\text{g/dL}$ ) (MEGUID; KHOLOUSSI; AFIFI, 2001).

Resultado semelhante foi encontrado em estudo realizado no Brasil, em Teresina (PI), por Marques e colaboradores (2007), com um grupo de 30 adolescentes com SD (10 a 19 anos) e um grupo controle, pareado por sexo e idade. Neste estudo, não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de zinco no plasma e na urina entre os indivíduos com SD ( $67,6 \pm 25,6 \mu\text{g/dL}$  e  $244,3 \pm 194,9 \mu\text{g/24h}$ ) e o grupo controle ( $68,9 \pm 22,3 \mu\text{g/dL}$  e  $200,3 \pm 236,4 \mu\text{g/24h}$ ), respectivamente. Os níveis de zinco nos eritrócitos dos indivíduos com SD [ $49,2 \pm 8,5 \mu\text{g/dL}$  hemoglobina (Hb)] foram superiores aos dos indivíduos do grupo controle ( $35,9 \pm 6,1 \mu\text{g/g Hb}$ ).

A suplementação oral diária de zinco (5 mg), selênio (10  $\mu\text{g}$ ), vitamina A (0,9 mg), vitamina E (100 mg), vitamina C (50 mg) e ácido fólico (0,1 mg), não evidenciou melhoria no desenvolvimento psicomotor e na linguagem em crianças com SD, em estudo realizado com 156 crianças inglesas com idade superior a 7 meses (ELLIS et al., 2008).

### 2.3.2.3 Alterações nos níveis de zinco em disfunções tireoidianas

Em estudo realizado na Itália com 90 indivíduos com SD, entre 1 e 33 anos, que não apresentavam anticorpos contra a tireóide, foi avaliado o efeito da

suplementação de zinco sobre os níveis de TSH e dos hormônios tireoidianos. A suplementação de zinco foi realizada somente nos pacientes com baixos níveis plasmáticos desse elemento ( $<90,0 \mu\text{g/dL}$ ), sendo feita inicialmente por 6 meses, com o consumo de 1 mg de sulfato de zinco/kg de peso corporal/dia e os demais ciclos foram realizados com intervalo de 6 meses nos pacientes que mantiveram a hipozincemia. Após o primeiro ciclo de suplementação, foi observada uma melhora na função tireoidiana, com a diminuição dos níveis plasmáticos de TSH (de  $4,0 \pm 1,8 \text{ mU/L}$  para  $2,6 \pm 1,3 \text{ mU/L}$ ). Esta diminuição se manteve até o último ciclo de suplementação, no qual os valores de TSH no grupo com hipozincemia se igualaram aos encontrados para o grupo controle ( $3,0 \pm 1,4 \text{ mU/L}$ ). No entanto, os níveis séricos de T3 livre e T4 livre não se alteraram com a suplementação (BUCCI et al., 1999).

Em estudo realizado com 45 indivíduos não sindrômicos com câncer da tireóide, entre 12 e 53 anos, foi observado que os níveis séricos de zinco nos casos de carcinoma papilar ( $82,2 \pm 9,2 \mu\text{g/dL}$ ) e folicular ( $72,7 \pm 11,3 \mu\text{g/dL}$ ) estavam abaixo dos valores encontrados nos 23 voluntários sadios ( $101,0 \pm 2,0 \mu\text{g/dL}$ ). Na dosagem realizada após 4 dias da remoção do tumor, foi observada a restauração dos níveis de zinco, observando níveis de  $100,8 \pm 15,6 \mu\text{g/dL}$  para carcinoma papilar e  $93,4 \pm 17,5 \mu\text{g/dL}$  para folicular (AL-SAYER et al., 2004).

Em estudo realizado com 132 pacientes com bócio, entre 16 e 30 anos, no Paquistão, foi avaliado o efeito da suplementação de zinco (30 mg/dia, durante o período de 6 meses) na função tireoidiana. Foi observado uma redução de 20,3% nos níveis de TSH nos homens (de  $5,1 \pm 1,9$  para  $4,1 \pm 1,6 \text{ mU/L}$ ) e de 19,7% nas mulheres (de  $5,5 \pm 2,3$  para  $4,4 \pm 2,0 \text{ mU/L}$ ) após a suplementação. Os níveis de T3 livre se elevaram 49,5% após a suplementação nos homens (de  $2,2 \pm 1,2$  para

3,3 ± 0,9 pmol/L) e 43,8% nas mulheres (de 2,1 ± 1,3 para 3,2 ± 0,9 pmol/L). Da mesma forma, foi observada uma elevação de aproximadamente 60,0% nos níveis de T4 livre (homens: de 8,2 ± 2,5 para 12,7 ± 2,7 pmol/L; mulheres: de 7,5 ± 2,8 para 11,9 ± 2,9 pmol/L). Os níveis de TSH, T3 livre e T4 livre apresentado pelos homens do grupo controle foram, respectivamente, 3,5 ± 1,6 mU/L, 4,2 ± 0,7 pmol/L e 16,6 ± 2,7 pmol/L. Nas mulheres do grupo controle estes níveis foram, respectivamente, 3,9 ± 1,1 mU/L, 4,4 ± 0,9 pmol/L e 17,8 ± 3,1 pmol/L (KANDHRO et al., 2009).

Marreiro e colaboradores (2009) estudaram em Teresina (PI) o efeito da suplementação de zinco (30 mg/dia, durante o período de 4 semanas) em 16 adolescentes com SD, entre 10 e 19 anos. Os valores plasmáticos de zinco antes e após a suplementação foram 59,2 ± 13,2 e 71,0 ± 21,9 µg/dL, respectivamente. Foi observada uma diminuição de 16,7% na concentração de zinco nos eritrócitos de 51,5 ± 11,1 µg Zn/g Hb para 42,9 ± 8,5 µg Zn/g Hb com a suplementação. No entanto, não foi observado um aumento significativo nos níveis séricos de T4 antes (1,3 ± 0,2 pg/mL) e após (1,5 ± 0,6 pg/mL) a suplementação. Da mesma forma, não ocorreu uma diferença significativa nos níveis de T3 com a administração de zinco, sendo encontrados inicialmente os valores de 2,5 ± 0,4 e após 2,2 ± 0,7 pg/mL.

### **2.3.3 Cobre**

#### **2.3.3.1 Considerações gerais**

As funções desempenhadas pelo cobre no organismo se relacionam principalmente a enzimas cobre-dependentes, essenciais para os sistemas imune,

nervoso, cardiovascular e ósseo. Entre as cuproenzimas estão: citocromo oxidase (transporte de elétrons na mitocôndria); SOD (proteção do organismo contra EROs); lisil oxidase (biossíntese de colágeno e elastina); tirosinase (formação de melanina); ceruloplasmina (metabolismo de ferro) e dopamina  $\beta$ -hidroxilase (conversão de dopamina à noradrenalina) (KOURY; DONANGELO, 2007). Fígado, cérebro, baço, osso e músculo esquelético são os locais com maior concentração deste elemento no organismo, sendo o fígado e o baço órgãos de reserva (LUTSENKO, 2010).

Entre os alimentos ricos em cobre temos: crustáceos, nozes, sementes, legumes, farelo e gérmen dos cereais e fígado. A água também pode ser uma fonte deste micronutriente, tendo sua composição variada, de acordo com a região em que se encontra (BAIERLE et al., 2010; MACÊDO et al., 2010; ROMAÑA et al., 2011). A exposição ocupacional ao cobre se dá em trabalhadores de usinas, minas, e nos que realizam operações de soldagem, fundição de metais e atividades afins, estando relacionado geralmente a concentrações tóxicas ao organismo (BAIERLE et al., 2010).

O cobre advindo da alimentação é absorvido principalmente no duodeno, com pequena absorção no estômago e na porção distal do intestino delgado (ROMAÑA et al., 2011). A absorção pelo enterócito é realizada pela proteína humana de transporte de cobre 1 (hCTR1), mediado por redutases. Dentro do citoplasma, este elemento é quelado pela MT ou se liga a uma metalochaperona. O cobre absorvido é transportado pelo sistema porta, ligado principalmente à albumina, transcupreína e ligantes de baixo peso molecular, como os aminoácidos histidina, metionina e cisteína (KOURY; DONANGELO, 2007; ROMAÑA et al., 2011). A captação hepática ocorre por processo de saturação, e no fígado a maior parte do cobre é incorporada à ceruloplasmina que constitui 90% deste elemento no plasma. Nas células

hepáticas, o cobre é transportado para o citoplasma através da hCTR1, onde se liga às metalochaperonas que irão direcioná-lo para as estruturas celulares (KOURY; DONANGELO, 2007; ROMAÑA et al., 2011).

A absorção do cobre é aumentada na presença de proteínas e prebióticos específicos, oligossacarídeos e inulina. Em contrapartida, ácido ascórbico, zinco, fitatos e polifenóis têm efeito negativo sobre sua absorção (ROMAÑA et al., 2011). O zinco induz a síntese de MT intestinal. Assim, como a MT tem maior afinidade pelo cobre do que pelo zinco, o cobre permanece ligado a ela, limitando sua transferência para o plasma (KOURY; DONANGELO, 2007).

O cobre é excretado principalmente pelo trato gastrointestinal, através da bile. Assim, sua homeostase é regulada pelo seu nível sanguíneo, pela absorção duodenal e/ou excreção biliar (ROMAÑA et al., 2011).

A deficiência de cobre é rara em humanos (BAIERLE et al., 2010). No entanto, pode estar presente em prematuros, pois eles têm maiores exigências nutricionais devido ao rápido crescimento e reduzida reserva hepática. O baixo nível desse elemento pode acarretar alterações ósseas durante o desenvolvimento, com risco de desenvolver osteoporose na vida adulta, deficiência na síntese da melanina, déficit imunológico, disfunções cardiovasculares e alterações no metabolismo do colesterol (ROMAÑA et al., 2011).

Segundo Baierle e colaboradores (2010), a homeostase do cobre tem se tornado uma preocupação atualmente, devido à prática de autoadministração de minerais e suplementos vitamínicos. O cobre, apesar de ser um elemento essencial, quando em excesso se torna tóxico ao organismo. Livre no plasma, pode ser reduzido à sua forma monovalente e reagir com o peróxido de hidrogênio, gerando o radical hidroxila, que pode ocasionar danos celulares (KOURY; DONANGELO, 2007;

BAIERLE et al., 2010). Além disso, sua toxicidade é observada na doença de Wilson. Os sintomas dessa doença, de origem cromossômica, raramente aparecem antes dos 7 anos de idade e as manifestações clínicas dependem da deposição de cobre em determinados órgãos, entre os quais fígado, cérebro e córnea (ROMAÑA et al., 2011).

O cobre tem sido associado ainda à patogênese de doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer, doença de Parkinson e esclerose lateral amiotrófica. Esta toxicidade está relacionada à sua interação com a homocisteína, que é capaz de reduzi-lo, levando a formação de radicais hidroxila, que provocam danos oxidativos ao tecido cerebral. Além disso, a homocisteína na presença de  $\text{Cu}^{+2}$  gera elevados níveis de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , promovendo a formação de peptídeo  $\beta$ -amilóide mediado por  $\text{Cu}^{+2}/\text{H}_2\text{O}_2$ . A deposição do peptídeo  $\beta$ -amilóide no tecido cerebral leva à formação das placas senis, presentes na DA (GAETKE; CHOW, 2003). Em indivíduos com SD, este mecanismo se torna particularmente importante, uma vez que o gene da proteína precursora de amilóide está localizado no cromossomo 21 (MEHTA et al., 2007; CHOI et al., 2009) e nesses indivíduos são descritos níveis elevados de cobre (KADRABOVÁ et al., 1996; MEGUID; KHOLOUSSI; AFIFI, 2001). Assim, estes dados poderiam justificar o desenvolvimento de DA observado nessa população (MEHTA et al., 2007).

#### 2.3.3.2 Alterações nos níveis de cobre em indivíduos com síndrome de Down

Os níveis de cobre foram descritos nos eritrócitos, trombócitos e neutrófilos de 11 crianças com SD, nas quais foram encontrados valores significativamente superiores deste elemento quando comparado ao grupo controle (ANNERÉN;

JOHANSSON; LINDH, 1985). No estudo realizado por Kadrabová e colaboradores (1996) envolvendo 16 indivíduos com SD e 16 indivíduos saudáveis, entre 4 e 23 anos, os níveis séricos de cobre nos indivíduos com SD ( $134 \pm 5 \mu\text{g/dL}$ ) foram 21,8% superiores aos níveis encontrados nos indivíduos saudáveis ( $110 \pm 5 \mu\text{g/dL}$ ). Além disso, foi observado um aumento de 40% na proporção cobre/zinco no grupo com SD em relação ao grupo controle.

Meguid, Kholoussi e Afifi (2001), em estudo realizado no Egito com 18 crianças com SD, observaram que os níveis plasmáticos de cobre nos indivíduos com trissomia do cromossomo 21 ( $210 \pm 80 \mu\text{g/dL}$ ), translocação ( $280 \pm 80 \mu\text{g/dL}$ ) e mosaicismos ( $230 \pm 30 \mu\text{g/dL}$ ) foram significativamente superiores aos encontrados no grupo de crianças saudáveis ( $120 \pm 20 \mu\text{g/dL}$ ).

No entanto, na Turquia, em estudo realizado por Cengiz e colaboradores (2000) com 30 crianças com SD, entre 5 meses e 13 anos, e 30 crianças saudáveis, não foi encontrada diferença significativa entre os níveis de cobre nestes participantes. Além disso, em outro estudo realizado na Turquia com 20 pacientes com SD, entre 3 e 16 anos, foram observados níveis plasmáticos de cobre nos indivíduos com SD ( $94 \pm 17 \mu\text{g/dL}$ ) 13,0% inferiores aos dos indivíduos saudáveis ( $108 \pm 17 \mu\text{g/dL}$ ) (TEKSEN et al., 1998).

Meguid e colaboradores (2010), ao estudarem os níveis séricos de cobre em indivíduos com SD ( $5,0 \pm 1,1$  anos,  $n=42$ ) e em crianças saudáveis ( $5,6 \pm 2,0$  anos,  $n=48$ ), bem como em suas respectivas mães, não observaram diferenças significativas entre esses níveis nos indivíduos com SD ( $120,0 \pm 7,5 \mu\text{g/dL}$ ) e no grupo controle ( $129,0 \pm 10,6 \mu\text{g/dL}$ ). Em contrapartida, foi verificado que as mães dos indivíduos com SD apresentaram níveis séricos de cobre ( $80,5 \pm 4,5 \mu\text{g/dL}$ ) inferiores às mães do grupo controle ( $112,0 \pm 10,4 \mu\text{g/dL}$ ).

### 2.3.3.3 Alterações nos níveis de cobre em disfunções tireoidianas

Al-Sayer e colaboradores (2004) estudaram os níveis séricos de cobre em 45 pacientes com carcinoma papilar e folicular da tireóide. Os níveis de cobre antes e quatro dias após a remoção do carcinoma papilar foram  $116,3 \pm 15,3$  e  $170,5 \pm 22,9$   $\mu\text{g/dL}$ , respectivamente. Nos pacientes com carcinoma folicular foi observado o aumento dos níveis de cobre de  $123,1 \pm 11,6$  para  $173,2 \pm 17,4$   $\mu\text{g/dL}$  com a remoção do tumor, sendo  $147,0 \pm 3,0$   $\mu\text{g/dL}$  o nível encontrado nos voluntários sadios. No entanto, estes valores não foram estatisticamente significativos. Os níveis de cobre no tecido tireoidiano sadio, com carcinoma papilar e folicular foram  $1,2 \pm 0,4$ ;  $1,2 \pm 0,5$  e  $1,6 \pm 0,5$   $\mu\text{g/g}$ , respectivamente.

Em estudo realizado na Turquia, foi verificado que os níveis séricos de cobre em pacientes com hipotireoidismo subclínico, devido à tireoidite de Hashimoto ( $68,4 \pm 33,6$   $\mu\text{g/dL}$ ), não apresentaram diferenças significativas em relação aos indivíduos sadios ( $67,7 \pm 9,4$   $\mu\text{g/dL}$ ), pareados por sexo e idade (ERDAL et al., 2008).

Em estudo com ratas Wistar com hipotireoidismo induzido pela administração de metimazol, foram avaliados os níveis plasmáticos de zinco, cobre, SOD e GPx. Diferença significativa foi encontrada entre os níveis de zinco e cobre no grupo com hipotireoidismo e no grupo controle, sendo os valores de zinco nos dois grupos de  $53,9 \pm 4,9$  e  $66,2 \pm 8,7$   $\mu\text{g/dL}$ , respectivamente. Os níveis de cobre foram de  $103,0 \pm 10,3$   $\mu\text{g/dL}$  nas ratas com hipotireoidismo e  $131,6 \pm 8,4$   $\mu\text{g/dL}$  no grupo controle. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de SOD e GPx entre os dois grupos (ALTURFAN et al., 2007).

## 2.3.4 Ferro

### 2.3.4.1 Considerações gerais

O corpo humano contém de 3 a 4 g de ferro, do qual a maior parte está no grupo heme da hemoglobina (BLEACKLEY; MACGILLIVRAY, 2011). A molécula de hemoglobina é formada por quatro grupos heme (UMBELINO; ROSSI, 2006), que são constituídos por um anel tetrapirrólico com um íon central de ferro. A síntese do heme ocorre principalmente nas células eritróides e é dependente da síntese de hemoglobina nos eritroblastos (GROTTO, 2010). O ferro no grupo heme se combina com o oxigênio nos pulmões e os libera nos tecidos. Além disso, faz o transporte de dióxido de carbono dos tecidos para os pulmões, estando assim diretamente envolvido no processo de respiração celular (UMBELINO; ROSSI, 2006).

O ferro também é constituinte da mioglobina, presente nas células musculares, responsável por armazenar e aumentar a taxa de difusão de oxigênio pela célula durante o exercício físico. Este elemento atua ainda em processos metabólicos como nas sínteses de purinas, carnitina, colágenos e neurotransmissores; e em algumas enzimas que contêm o complexo ferroporfirina (UMBELINO; ROSSI, 2006).

O ferro utilizado pelo organismo pode ser proveniente da dieta ou da reciclagem de hemácias senescentes (GROTTO, 2010). Na dieta, pode ser encontrado na forma orgânica (heme) ou inorgânica (não-heme). A forma orgânica, apesar de estar presente em menor proporção na dieta, apresenta maior absorção que a forma inorgânica (UMBELINO; ROSSI, 2006). A forma orgânica está presente em alimentos de origem animal, como carnes vermelhas, vísceras, mariscos e ovos

e a forma inorgânica é encontrada em vegetais e grãos, principalmente como  $\text{Fe}^{+3}$  (UMBELINO; ROSSI, 2006; GROTTTO, 2010).

A absorção das duas formas ocorre no duodeno. Para absorção do ferro inorgânico este precisa primeiramente ser ionizado pela secreção gástrica a  $\text{Fe}^{+2}$ , o qual então é transportado através da membrana apical do enterócito pelo transportador de cátion ou metal divalente. Já o ferro heme, é absorvido pelo enterócito por endocitose na forma de metaloporfirina (JOMOVA; VALKO, 2011). No interior do enterócito, o ferro orgânico então é liberado tendo o mesmo destino do inorgânico. Se a demanda do organismo for baixa, o ferro será complexado a proteínas (ferritina ou hemossiderina), permanecendo no enterócito até a descamação do epitélio intestinal. Em contrapartida, quando o organismo necessita de ferro, este é transportado para fora do enterócito em direção ao plasma, onde se ligará à transferrina para ser transportado aos tecidos (GROTTTO, 2010). A transferrina é uma glicoproteína capaz de ligar dois átomos de ferro e é responsável pelo transporte desse entre os locais de absorção, estoque e utilização (JOMOVA; VALKO, 2011). Os órgãos de reserva são fígado, baço e medula óssea, nos quais o ferro está nas formas de ferritina e hemossiderina (GROTTTO, 2010).

Entre as substâncias que promovem a absorção o ferro inorgânico, estão o ácido ascórbico, as carnes, a vitamina A, os ácidos cítrico, málico, tartárico, láctico e outros ácidos orgânicos. A absorção é reduzida em presença de taninos, polifenóis, fitatos e fibras alimentares, além de processos patológicos no trato gastrointestinal, como dispepsia, diarreias, parasitoses, síndrome da má-absorção e processos infecciosos (UMBELINO; ROSSI, 2006).

A homeostase do ferro é controlada principalmente pelos processos de absorção e distribuição, uma vez que a capacidade de excreção do organismo é

limitada (UMBELINO; ROSSI, 2006; GROTO, 2010). A excreção é realizada através de secreções corpóreas, descamação das células intestinais e epidérmicas ou sangramento menstrual. O hormônio que controla a absorção, a reserva e a utilização do ferro, tendo assim papel fundamental em sua homeostase, é a hepcidina (GROTO, 2010).

Na deficiência de ferro, primeiramente ocorre a depleção das reservas energéticas, que é seguida da limitação da eritropoiese, culminando na anemia ferropriva (UMBELINO; ROSSI, 2006). A anemia pode ser resultante da insuficiência de ferro na dieta, bem como de mutações em genes que codificam as proteínas responsáveis pela absorção e transporte do ferro ou as proteínas relacionadas à síntese da hemoglobina e dos eritrócitos (BLEACKLEY; MACGILLIVRAY, 2011).

Os órgãos mais comumente afetados são o fígado, coração e sistema endócrino (BLEACKLEY; MACGILLIVRAY, 2011). A anemia ferropriva, além de distúrbios na hematopoiese, pode afetar o sistema nervoso, principalmente, quando ocorre em estágios críticos do desenvolvimento, sendo associada a déficit cognitivo, alterações no comportamento e distúrbios do sono em crianças (DIXON et al., 2010). Nos adultos, a deficiência de ferro pode ter impacto sobre a capacidade de trabalho e o sistema imunológico (UMBELINO; ROSSI, 2006).

A anemia atinge principalmente países em desenvolvimento, nos quais o consumo de carnes é reduzido e há pouca disponibilidade de suplementos e de alimentos enriquecidos com ferro, além de elevada frequência de infecções e parasitas gastrointestinais (UMBELINO; ROSSI, 2006).

O diagnóstico laboratorial da anemia é realizado principalmente pela medida da concentração de hemoglobina. Outros testes comumente utilizados são: determinação de ferritina sérica, saturação da transferrina, protoporfirinas

eritrocitárias livres e o cálculo dos índices hematimétricos (UMBELINO; ROSSI, 2006). Outro parâmetro de altas sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de anemia é o complexo zinco protoporfirina (ZCP), que substitui o grupo heme das hemácias na deficiência de ferro (FANG; SEKI; MAEDA, 2009).

O ferro em seu estado ferroso ( $\text{Fe}^{+2}$ ) pode produzir radicais hidroxila a partir de peróxido de hidrogênio, através da reação de Fenton, induzindo assim a peroxidação lipídica, a qual pode ocasionar danos à integridade celular (JOMOVA, VALKO, 2011). Somando-se a isso, o ferro tem sido associado a doenças neurodegenerativas, uma vez que elevadas concentrações desse foram encontradas no cérebro de pacientes com doença de Parkinson e DA e, possivelmente, estariam modulando a degeneração a partir da produção de EROs (BLEACKLEY; MACGILLIVRAY, 2011).

#### 2.3.4.2 Alterações nos níveis de ferro em indivíduos com síndrome de Down

Em estudo realizado na Suécia com 11 crianças com SD, com idade entre 4 e 10 anos, foram encontrados níveis significativamente inferiores de ferro nos eritrócitos ( $1320 \pm 170 \mu\text{g/g}$ ) e neutrófilos ( $5,7 \pm 1,5 \mu\text{g/g}$ ) nos indivíduos com SD comparativamente aos do grupo controle (eritrócitos:  $1560 \pm 400 \mu\text{g/g}$ ; neutrófilos:  $3,8 \pm 1,6 \mu\text{g/g}$ ) (ANNERÉN; JOHANSSON; LINDH, 1985).

No Reino Unido foi realizada uma pesquisa com 50 pacientes com SD, com idade inferior a 40 anos, dos quais 16 apresentavam DA. Os níveis plasmáticos de ferro no grupo de pacientes que não apresentavam DA foram 38,7% superiores aos dos pacientes com DA. Os níveis plasmáticos de ferritina foram inferiores (52,4%)

nos pacientes que não apresentaram DA, em relação aos pacientes com DA (PRASHER; GOSLING; BLAIR, 1998).

Garcez, Peres e Salvador (2005) ao estudarem 50 pacientes com SD, entre 1 e 24 anos, no Brasil (Pelotas - RS), observaram que o nível sérico de ferro total destes pacientes não apresentou diferença estatística em relação ao grupo controle. Além disso, os níveis encontrados estavam dentro dos valores de referência, de acordo com a faixa etária dos pacientes.

Em estudo realizado nos EUA, foram avaliados 114 indivíduos com SD, com idade entre 1 e 20 anos, quanto aos níveis séricos de Fe e diagnóstico de anemia, realizado a partir da contagem de reticulócitos, esfregaço de sangue periférico, ferro sérico, determinação da ferritina sérica, capacidade total de ligação do ferro, protoporfirina eritrocitária livre e ZCP. A deficiência de ferro foi observada em 12 indivíduos (10,5%) entre os quais 3 (2,6%) tiveram diagnóstico de anemia. Segundo os autores, essa prevalência é comparável ao descrito para a população pediátrica em geral na região de estudo. Além disso, a deficiência de ferro nesse estudo não se correlacionou ao sexo e à etnia dos indivíduos com SD participantes (DIXON et al., 2010).

#### 2.3.4.3 Alterações nos níveis de ferro em disfunções tireoidianas

Em estudo realizado no Irã, foi avaliada a relação entre a deficiência de ferro e a concentração dos hormônios tireoidianos. Participaram da pesquisa 103 adolescentes, com idade entre 14 e 18 anos, com deficiência de ferro e que não possuíam anemia. Foi observado que a redução dos níveis séricos de ferritina se correlacionava com a redução dos níveis de T4 e com o aumento de TSH e rT3.

Além disso, a relação T3/T4 foi elevada nas adolescentes com baixos níveis de ferritina (EFTEKHARI et al., 2006).

Völzke e colaboradores (2006) avaliaram a relação entre os níveis de ferritina e o desenvolvimento de hipotireoidismo em uma população de área endêmica de bócio. Foram determinados os níveis séricos de TSH, T3 livre, T4 livre e ferritina de 4111 pacientes, entre 20 e 79 anos. Nesse estudo, não foi encontrada uma relação entre os níveis de ferritina e a função tireoidiana.

Isguven e colaboradores (2007) estudaram os níveis dos hormônios tireoidianos e TSH em 25 crianças, entre 3 e 9 anos, com deficiência de ferro. Os níveis médios de ferro no sangue total das crianças com deficiência foram de  $12,4 \pm 4,7$   $\mu\text{g/dL}$  e do grupo controle de  $64,6 \pm 25,5$   $\mu\text{g/dL}$ . Os níveis plasmáticos de T3 foram 11,7% superiores no grupo com deficiência de ferro ( $1,9 \pm 0,2$   $\text{ng/mL}$ ) em relação ao grupo controle ( $1,7 \pm 0,3$   $\text{ng/mL}$ ). Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de T4, T4 livre, T3 livre e TSH entre os dois grupos.

Blazewicz e colaboradores (2010) estudaram o tecido da glândula tireóide de 65 indivíduos eutireoidianos com diagnóstico de bócio nodular e compararam com o tecido de 50 indivíduos que não possuíam doenças, com morte provocada por acidentes. Foi verificado nos tecidos de indivíduos com bócio que os níveis de ferro ( $201,6 \pm 23,5$   $\mu\text{g/g}$ ), zinco ( $41,8 \pm 7,2$   $\mu\text{g/g}$ ) e cobre ( $3,4 \pm 1,0$   $\mu\text{g/g}$ ) foram inferiores àqueles obtidos nos tecidos de indivíduos sadios ( $241,4 \pm 22,0$   $\mu\text{g/g}$ ;  $101,3 \pm 10,9$   $\mu\text{g/g}$ ;  $5,2 \pm 0,5$   $\mu\text{g/g}$ , respectivamente).

Foi observado os níveis dos hormônios tireoidianos em ratos machos com baixa ingestão de ferro (3-5 mg Fe/kg peso corporal, por dia) e ratos com ingestão regular deste nutriente (35 mg Fe/kg peso corporal, por dia) (grupo controle), após 7 semanas de dieta. Os animais foram distribuídos em dois grupos e mantidos em

temperaturas diferentes (30°C e 15°C) durante o ensaio. Foi observado que os níveis plasmáticos de T4 no grupo com deficiência de ferro foram 5,9% e 33,0% inferiores em relação ao grupo controle, quando os animais foram mantidos a 30°C e 15°C, respectivamente. Da mesma forma, os níveis plasmáticos de T3 foram 20,5% e 10,7% inferiores nos animais com baixo consumo de ferro em relação ao grupo controle, quando mantidos a 30°C e 15°C, respectivamente. A partir destes resultados, verificou-se uma associação entre a deficiência de ferro e a redução da função tireoidiana (BEARD et al., 1998).

Em um segundo estudo com 84 ratos, foram administrados 3, 7 e 11 mg de ferro/kg de peso corporal por dia para 3 grupos experimentais, durante 4 semanas. Os animais do grupo controle receberam dieta suficiente desse nutriente. Após esse período, os grupos experimentais com o consumo de 3, 7 e 11 µg Fe/kg peso apresentaram, respectivamente, níveis plasmáticos de T3 23,4%, 29,6% e 38,9% inferiores ao grupo controle, níveis plasmáticos de T4 19,2%, 20,0% e 6,9% inferiores ao grupo controle e aumento da atividade da TPO em 56%, 45% e 33% em relação ao grupo controle (HESS et al., 2002).

### **2.3.5 Magnésio**

#### **2.3.5.1 Considerações gerais**

O corpo humano contém cerca de 24 g de magnésio, distribuídos entre os ossos, os músculos e os tecidos moles, ficando apenas 1% no sangue. Este elemento é encontrado no soro na forma ionizada; ligado às proteínas, principalmente a albumina; e complexado com ânions, como fosfatos e citratos.

Somente o magnésio ionizado, que corresponde a 60%, é fisiologicamente ativo (CHAUDHARY; SHARMA; BANSAL, 2010; SPIEGEL, 2011).

O magnésio está envolvido em várias reações celulares e em cerca de 300 sistemas enzimáticos. Atua no metabolismo energético, protéico e lipídico, na glicólise, na síntese de adenosina trifosfato (ATP), na estabilidade da membrana neuromuscular e cardiovascular e como regulador fisiológico das funções hormonal e imunológica, agindo tanto na resposta imune inata quanto na adquirida (MACÊDO et al., 2010). No metabolismo energético, participa da geração de energias aeróbia e anaeróbia agindo, indiretamente, como complexo Mg-ATP, ou diretamente, como um cofator enzimático. O magnésio age, ainda, na proteção do organismo contra as EROs, sendo sua deficiência relacionada a um aumento da peroxidação lipídica (AMORIM; TIRAPEGUI, 2008).

O magnésio e o cálcio fazem parte da constituição das membranas celulares, formando complexos com os fosfolípidos. Estes elementos podem ter ação sinérgica ou antagônica dependendo de suas concentrações (AMORIM; TIRAPEGUI, 2008). O magnésio atua como um antagonista dos canais de cálcio e desempenha um papel fundamental na modulação de qualquer atividade regulada por fluxos de cálcio intracelular, como a contração muscular e a liberação de insulina (MACÊDO et al., 2010).

Entre os alimentos ricos em magnésio estão as leguminosas, as nozes, as amêndoas, os vegetais folhosos, as frutas secas, soja e os frutos do mar (AMORIM; TIRAPEGUI, 2008; MACÊDO et al., 2010). A absorção desse elemento ocorre ao longo de todo o intestino, principalmente no íleo, via transporte ativo saturável ou transporte passivo paracelular não saturável. A absorção é estimulada pela

presença de lactose e carboidratos e inibida por fibras, fitatos, oxalatos, fosfatos, potássio e zinco (CHAUDHARY; SHARMA; BANSAL, 2010).

Os rins são responsáveis pela manutenção da homeostase do magnésio, através do controle dos processos de excreção e reabsorção glomerular. O magnésio nas formas complexada e ionizada é livremente filtrado pelo glomérulo (ASSADI, 2010). A reabsorção se dá nos túbulos proximal e distal. No túbulo proximal, ocorre na parte mais larga ascendente da alça de Henle, através de transporte paracelular lúmen-positivo gerado pela absorção de cloreto de sódio, sendo dependente da concentração de magnésio luminal. A reabsorção no túbulo distal é menos frequente e ocorre ativamente via mecanismo transcelular (CHAUDHARY; SHARMA; BANSAL, 2010).

Quando a homeostase é mantida, o magnésio é carregado lentamente entre os tecidos ósseos, musculares e os eritrócitos, de acordo com as demandas corporais. Em um estado de deficiência, são supridos os órgãos vitais como coração e fígado (AMORIM; TIRAPEGUI, 2008).

A hipomagnesemia é normalmente assintomática, sendo a sua causa mais comum a má absorção do magnésio proveniente da dieta. Esta deficiência em geral envolve o metabolismo de outros nutrientes como potássio (K), cálcio (Ca) e sódio. Indivíduos com deficiência de magnésio podem apresentar problemas neuromusculares, como fadiga e fraqueza, e alterações cardíacas, em decorrência da diminuição da atividade da bomba de Na-K-ATPase, sendo observadas arritmias atriais e ventriculares (ASSADI, 2010).

A hipermagnesemia é rara, no entanto pode levar ao bloqueio da transmissão sináptica dos impulsos nervosos musculares, acarretando em perda de reflexos profundos, paralisia e apnéia, além de danos à musculatura lisa. Entre as

manifestações cardíacas, podem ser observadas bradicardia e hipotensão (NAVARRO-GONZÁLEZ; MORA-FERNÁNDEZ; GARCIA-PÉREZ, 2009).

#### 2.3.5.2 Alterações nos níveis de magnésio em indivíduos com síndrome de Down

Em estudo realizado com 11 indivíduos com SD, com idade entre 4 e 10 anos, e 13 indivíduos saudáveis (grupo controle), foi verificado que os níveis de magnésio nos eritrócitos ( $43 \pm 9 \mu\text{g/g}$ ) e trombócitos ( $23 \pm 4 \mu\text{g/g}$ ) dos indivíduos com SD eram inferiores ao observado nos indivíduos saudáveis (eritrócitos:  $55 \pm 19 \mu\text{g/g}$ ; trombócitos:  $36 \pm 5 \mu\text{g/g}$ ) (ANNERÉN; JOHANSSON; LINDH, 1985).

Bruhl e colaboradores (1987) relataram em estudo desenvolvido com 49 indivíduos com SD, com idades entre 9 e 63 anos, que os níveis plasmáticos de magnésio observados neste grupo ( $19 \pm 1 \mu\text{g/mL}$ ) foram inferiores ao observado no grupo controle ( $23 \pm 3 \mu\text{g/mL}$ ), que foi constituído por 26 indivíduos com alterações psicossociais, com idade entre 15 e 52 anos.

Os níveis séricos de magnésio foram verificados em estudo realizado na Eslováquia envolvendo 16 indivíduos com SD, com idades entre 4 e 23 anos, e 16 indivíduos saudáveis, pareados por sexo e idade. Não foi observada diferença estatística entre os níveis séricos de magnésio nos indivíduos com SD ( $21,7 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$ ) e nos indivíduos do grupo controle ( $21,7 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$ ) (KADRABOVÁ et al., 1996)

O efeito do treinamento aeróbico sobre os níveis plasmáticos e eritrocitários de magnésio em indivíduos com SD foi verificado em estudo com 16 adultos jovens do sexo masculino. Esses indivíduos foram divididos em dois grupos, sendo um deles submetido a treinamento aeróbico três vezes por semana, durante 16

semanas. Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos nos níveis plasmáticos e eritrocitários de magnésio, tanto no período anterior quanto após o treinamento. No entanto, verificou-se que os níveis de magnésio encontrados nos eritrócitos desses indivíduos eram inferiores ao descrito para a população em geral (MONTEIRO et al., 1997).

#### 2.3.5.3 Alterações nos níveis de magnésio em disfunções tireoidianas

Dare e colaboradores (2009) avaliaram a alteração nos níveis de magnésio em duas famílias com resistência ao THR após a administração de doses gradativas (50-200 µg/dia) de liotironina e compararam ao observado em 22 indivíduos saudáveis. Foi observado um aumento dos níveis séricos de T3 após a administração de liotironina nos pacientes com THR e no grupo controle. Os níveis de T4 livre se mantiveram elevados no grupo com THR mesmo após a administração, enquanto o grupo controle apresentou uma redução desses níveis. Foi observada uma redução nos níveis de magnésio tanto nos indivíduos com THR (de  $2,3 \pm 0,1$  mg/dL para  $2,0 \pm 0,1$  mg/dL) quanto no grupo controle (de  $2,2 \pm 0,2$  mg/dL para  $2,1 \pm 0,2$  mg/dL), após a administração de 200 µg/dia de liotironina.

Os níveis séricos de magnésio e ferro foram avaliados em 43 pacientes com hipotireoidismo subclínico em uma região rica em iodo na Turquia e comparados aos encontrados em 49 indivíduos saudáveis, pareados por sexo e idade. Primeiramente foram avaliados os níveis basais desses micronutrientes e depois os pacientes foram submetidos a tratamento medicamentoso com levotiroxina. Os níveis séricos basais de magnésio nos pacientes ( $21,6 \pm 3,1$  mg/dL) foram significativamente superiores ao encontrado no grupo controle ( $19,5 \pm 1,3$  mg/dL,  $p < 0,001$ ). Em

contrapartida, os pacientes com hipotireoidismo apresentaram níveis inferiores de ferro ( $55,7 \pm 38,0 \mu\text{g/dL}$ ) em relação ao grupo controle ( $75,7 \pm 24,0 \mu\text{g/dL}$ ). Após o tratamento com levotiroxina, não foram observadas diferenças significativas quanto aos níveis de magnésio e ferro em relação aos níveis basais (ERDAL et al., 2008).

Disashi e colaboradores (1996) verificaram os níveis séricos, eritrocitários e urinários de magnésio em 17 indivíduos com hipertireoidismo devido à doença de Graves, com idades entre 20 e 71 anos. Os indivíduos foram submetidos a tratamento com metimazol, por 4 a 13 meses, para a regulação dos níveis de T3, T4 e TSH. Os níveis de magnésio observados após o tratamento foram comparados aos apresentados antes deste. Após o tratamento, foi observado um aumento dos níveis de magnésio séricos (de  $17,5 \pm 2,9 \mu\text{g/mL}$  para  $20,4 \pm 2,7 \mu\text{g/mL}$ ) e eritrocitários (de  $48,6 \pm 4,4 \mu\text{g/mL células}$  para  $50,6 \pm 5,8 \mu\text{g/mL células}$ ). Além disso, os pacientes apresentaram uma diminuição da excreção urinária (de  $9,2 \pm 4,6 \text{ mg/3h}$  para  $6,1 \pm 5,6 \text{ mg/3h}$ ).

Em um estudo experimental com indução de hipotireoidismo por tiroxina em ratas Wistar, foi verificado que os níveis plasmáticos de magnésio do grupo com hipotireoidismo ( $22,7 \pm 7,0 \mu\text{g/mL}$ ) foram significativamente inferiores ao do grupo eutireoidiano ( $38,2 \pm 3,8 \mu\text{g/mL}$ ). Da mesma forma, os autores observaram que os níveis eritrocitários deste elemento eram menores nas ratas hipotireoidianas ( $3,7 \pm 1,1 \mu\text{g/mL}$ ) em relação às eutireoidianas ( $20,7 \pm 8,4 \mu\text{g/mL}$ ) (SIMSEK et al., 1997).

O efeito do hipo e do hipertireoidismo sobre os níveis de magnésio no tecido cardíaco foi observado em um estudo com ratos Sprague Dawley machos. O hipertireoidismo foi induzido pela administração subcutânea de  $1 \mu\text{g}$  de T3 ou T4 por grama de peso corpóreo durante 1 semana. O hipotireoidismo foi induzido pela

administração de 50 mg/L de propiltiouracil na água dos animais durante 4 semanas. O conteúdo total de magnésio no tecido cardíaco no grupo de animais hipertireoidianos ( $20,8 \pm 0,3 \mu\text{g/g}$ ) foi 14% superior ao encontrado nos animais eutireoidianos ( $18,4 \pm 0,3 \mu\text{g/g}$ ). Em contrapartida, os níveis observados nos animais hipotireoidianos ( $17,2 \pm 0,3 \mu\text{g/g}$ ), foram 7% inferiores ao grupo de eutireoidianos (BALLARD; TORRES; ROMANI, 2008).

Isto posto, pode ser observada a importância dos micronutrientes de interesse para a saúde humana, bem como as implicações referentes a alterações nos seus níveis. Assim, faz-se importante a quantificação dos níveis destes micronutrientes em indivíduos com SD e a verificação de uma possível alteração dos mesmos em indivíduos com SD que apresentam disfunções tireoidianas.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 GERAL

- Verificar aspectos epidemiológicos e caracterizar o estado nutricional relativo aos micronutrientes em indivíduos com síndrome de Down, de acordo com a função tireoidiana.

#### 3.2 ESPECÍFICOS

- Caracterizar aspectos epidemiológicos dos indivíduos com SD assistidos no Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente (DSCA) da Prefeitura de Juiz de Fora – MG, no período de 2004 a 2008;
- Quantificar os níveis séricos dos micronutrientes: selênio, zinco, cobre, ferro e magnésio em indivíduos com SD e no grupo controle e compará-los entre os grupos de interesse;
- Verificar se há diferenças nos níveis de micronutrientes entre indivíduos com SD eutireoidianos e hipotireoidianos.

### HIPÓTESES

- Hipótese nula ( $H_0$ ): não existem diferenças nos níveis séricos dos micronutrientes entre os indivíduos com SD e o grupo controle, bem como entre os indivíduos com SD eutireoidianos e hipotireoidianos.
- Hipótese alternativa ( $H_1$ ): existem diferenças nos níveis séricos dos micronutrientes entre os indivíduos com SD e o grupo controle, bem como entre os indivíduos com SD eutireoidianos e hipotireoidianos.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A caracterização da população com SD assistida no DSCA, centro de referência no atendimento a indivíduos com SD no município de Juiz de Fora, foi realizada a partir da análise dos prontuários dos indivíduos atendidos no serviço e residentes no município (n=235). As variáveis pesquisadas foram idade, sexo, idade materna e comorbidades associadas (disfunções tireoidianas e cardiopatias congênitas). Foi adotado o período de estudo de 5 anos, compreendido entre 2004 e 2008, uma vez que 2004 foi o ano de abertura do serviço e 2008 foi o último ano em que os dados epidemiológicos, compilados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), estavam disponíveis.

O número de nascidos vivos em Juiz de Fora foi obtido através do DATASUS, baseado na residência da mãe e no ano de nascimento da criança (BRASIL, 2010). A prevalência de nascidos vivos com SD foi calculada considerando o número de casos de pacientes com SD nascidos de 2004 a 2008 e o número de nascidos vivos no município nesse mesmo período.

A idade materna dos indivíduos com SD foi comparada à idade materna referente a todos os nascidos vivos em Juiz de Fora no período do estudo, através de dados disponíveis no DATASUS (BRASIL, 2010).

## 4.2 CASUÍSTICA RELATIVA À DETERMINAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL EM MICRONUTRIENTES

Este estudo transversal foi realizado com pacientes com idade entre 5 e 15 anos, de ambos os sexos, assistidos no DSCA e na Associação de Pais e Amigos do Excepcionais (APAE), da cidade de Juiz de Fora – MG. Os indivíduos com SD foram distribuídos de acordo com a função tireoidiana em eutireoidianos e hipotireoidianos, a partir do diagnóstico realizado pelo serviço de saúde. Os indivíduos com hipertireoidismo atendidos no DSCA não foram incluídos no estudo por não estarem na faixa etária de interesse. Os indivíduos do grupo controle foram selecionados entre escolares da cidade de Juiz de Fora, pareados por sexo e idade com os demais grupos. Todos os indivíduos foram autorizados pelos responsáveis a participar da pesquisa, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

Foram excluídos do estudo os indivíduos que apresentaram, no momento da coleta de material biológico, problemas de saúde que impossibilitassem a mesma e/ou que estavam em uso de medicamentos ou suplementos alimentares que alteram os níveis de selênio, zinco, cobre, ferro e/ou magnésio. Segundo Reis (2004), os medicamentos que podem alterar os níveis desses micronutrientes são: corticóides, cumarínicos, carbamazepina, fenitoína, ácido valpróico, penicilamina, colestiramina, bicarbonato de sódio, neomicina, sulfasalazina, cloranfenicol, ácido acetil salicílico, heparina, isoniazida, furosemida, hidroclorotiazida, difenilamina, anticoncepcionais orais e agentes antituberculose.

As coletas das amostras biológicas foram realizadas no período de março a dezembro de 2010. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa

(CEP) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), conforme parecer 015/2010 (Anexo A).

### 4.3 AMOSTRA BIOLÓGICA

A coleta de sangue foi realizada pela manhã, com os participantes em jejum de 8 horas. Foram coletados 10 mL de sangue e transferidos para um tubo sem anticoagulante. As amostras foram centrifugadas (força centrífuga relativa = 1258 g, 10 min, 4°C) para a separação do soro, o qual foi dividido em 3 alíquotas e armazenado em criotubos em freezer mantido à temperatura de -80°C, para posterior quantificação dos micronutrientes.

### 4.4 DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE MICRONUTRIENTES

#### 4.4.1 **Determinação dos níveis séricos de selênio**

A quantificação de selênio foi terceirizada, sendo realizada pelo Laboratório Hermes Pardini, que é acreditado pelo Sistema Nacional de Acreditação (DICQ) e pelo Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC) e participante do Programa de Comparação Interlaboratorial para Metais em Matrizes Biológicas (PCI), do Instituto de Saúde Pública do Canadá. Os níveis séricos de selênio foram determinados por espectrometria de absorção atômica com forno de grafite (Analyst 600, Perkin Elmer, EUA), conforme metodologia de rotina empregada nesse serviço (não informada).

#### 4.4.2 Determinação dos níveis séricos de zinco, cobre, ferro e magnésio

A quantificação de zinco, cobre, ferro e magnésio foi realizada no Laboratório de Caracterização Química e Isotópica do Centro de Química e Meio Ambiente (CQMA), pertencente ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), certificado pela ISO 17025:2005.

##### 4.4.2.1 Reagentes

Ácido nítrico ( $\text{HNO}_3$ ) com pureza de 65,0% (Merck, Alemanha) foi destilado em sistema de quartzo para a eliminação de impurezas metálicas. A água purificada (resistividade = 18  $\text{M}\Omega/\text{cm}$ ) foi obtida por sistema Milli-Q (Millipore, EUA). Para o preparo das curvas de calibração foi utilizada solução multielementar (Multielementar Solution 2, Spex, Inglaterra) contendo os elementos de interesse na concentração de 10,0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , em  $\text{HNO}_3$  5,0%. Os padrões certificados de soro (QMEQAS08S-06 e QMEQAS06S-06) foram obtidos do Instituto Nacional de Saúde Pública do Canadá (Quebec, Canadá), na forma *in natura*. O padrão certificado de soro Seronorm (Sero, Noruega), comercializado na forma liofilizada, foi reconstituído em água Milli-Q, conforme instruções do fabricante.

##### 4.4.2.2 Preparo das amostras

Para as análises de zinco, cobre e ferro, uma alíquota de 1,0 g de amostra foi transferida para tubos de poliestireno graduados, utilizando a balança BK600 (Gehaka, Brasil). A cada tubo foram adicionados 3,0 g de  $\text{HNO}_3$  1%, a fim de obter

uma diluição 1:4 (p/p) da amostra. Para a análise de magnésio, a cada 1,0 g de solução de amostra preparada anteriormente (1:4 p/p), foram adicionados 9,0 g de  $\text{HNO}_3$  1%, resultando em uma solução 1:40 (p/p) da amostra. Após a diluição das amostras, procedeu-se à centrifugação (força centrífuga relativa = 1529 g, 5 min, temperatura ambiente) para a eliminação de partículas em suspensão.

Os materiais de referência certificados de soro humano (QMEQAS08S-06, QMEQAS06S-06 e Seronorm) foram preparados da mesma forma. Todos os procedimentos relativos ao preparo das amostras foram realizados em laboratório limpo (Ilustração 5).



**Ilustração 5.** Laboratório limpo para preparo de soluções biológicas pertencente ao Laboratório de Caracterização Química e Isotópica do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares.  
Fonte: a autora.

#### 4.4.2.3 Quantificação dos micronutrientes

Os elementos zinco, cobre, ferro e magnésio foram determinados por espectrometria de absorção atômica (Spectra AA-220-Fast Sequencial, Varian,

Austrália) (Ilustração 6), no módulo de absorvância, com amostragem manual e chama oxidante com mistura ar (13,5 L/min) e acetileno (2,0 L/min). As análises foram realizadas em duplicata, com o tempo de integração de 4 segundos.

Para a quantificação de zinco e cobre foi utilizada lâmpada de catodo oco (Zn/Cu, Varian, Austrália), com os comprimentos de onda de 213,9 nm e 324,8 nm, respectivamente, e correção de *background* por lâmpada de deutério (Varian, Austrália). Para a determinação de ferro foi utilizada lâmpada de catodo oco (Fe/Co/Ni/Mn/Cu/Cr, Varian, Austrália) a 248,3 nm, sem correção de *background*. A quantificação de magnésio foi realizada com lâmpada de catodo oco (Ca/Mg, Varian, Austrália) no comprimento de onda de 285,2 nm, com correção de *background*.

Para a obtenção da curva analítica dos elementos zinco, cobre, ferro e magnésio, a solução multielementar contendo estes elementos a 10,0 µg/mL foi diluída com solução de HNO<sub>3</sub> 1% até as concentrações de 5,0; 10,0; 20,0; 50,0 e 100,0 µg/dL. A solução de HNO<sub>3</sub> 1% foi utilizada como branco.

Os limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ) foram avaliados analisando-se as provas em branco da preparação, baseado nas orientações sobre Validação de Métodos de Ensaio Químicos (INMETRO, 2007). O LD foi obtido de acordo com a seguinte equação ( $LD = X + 3s$ ), onde (X) representa a média das sete determinações das provas em branco mais três vezes a estimativa do desvio padrão (s) obtido na determinação dessas sete provas em branco. O limite de quantificação (LQ) foi obtido de acordo com a seguinte equação ( $LQ = X + 10s$ ) (Tabela 1).

Os materiais de referência certificados (QMEQAS08S-06, QMEQAS06S-06 e Seronorm) foram analisados em triplicata para a verificação da recuperação da metodologia. Segundo a Resolução RE nº 899/03 da Agência Nacional de Vigilância

Sanitária (ANVISA), são preconizados valores de recuperação de até 15% para métodos bioanalíticos. Assim, a partir da Tabela 1, é possível observar que o método apresentou uma recuperação satisfatória, podendo ser empregado para as análises de zinco, cobre, ferro e magnésio nas amostras de interesse.



**Ilustração 6.** Espectrômetro de absorção atômica Spectra AA-220-Fast Sequencial (Varian, Austrália).  
Fonte: a autora.

**Tabela 1.** Exatidão, limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ) da metodologia empregada para as análises de zinco, cobre, ferro e magnésio.

Elemento	Padrão de referência	Concentração certificada	Concentração experimental	Recuperação (%)	LD	LQ
Zinco ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	Seronorm	$147,8 \pm 10,7$	$156,1 \pm 2,0$	105,6	0,6	1,6
	QMEQAS06S-06	$194,0 \pm 15,3$	$165,6 \pm 1,3$	85,4		
	QMEQAS08S-06	$243,0 \pm 22,2$	$211,9 \pm 13,2$	87,2		
Cobre ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	Seronorm	$126,7 \pm 6,6$	$122,9 \pm 5,0$	97,0	1,6	5,0
	QMEQAS06S-06	$189,0 \pm 11,1$	$180,0 \pm 1,4$	95,2		
	QMEQAS08S-06	$212,0 \pm 10,8$	$199,8 \pm 0,5$	94,2		
Ferro ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	Seronorm	$109,0 \pm 4,4$	$103,8 \pm 5,5$	95,2	1,8	4,1
Magnésio ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Seronorm	$20,0 \pm 0,7$	$17,5 \pm 0,3$	87,5	0,004	0,012

Resultados expressos como média  $\pm$  desvio padrão (n=3).

#### 4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram realizadas análises descritivas dos níveis séricos dos micronutrientes e os resultados expressos como média  $\pm$  desvio padrão. A normalidade das variáveis foi verificada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Foram realizados testes paramétricos para as variáveis com distribuição normal [Teste t de *Student* para amostras independentes ou análise de variância (ANOVA) seguida de teste *post hoc* de *Tukey*] e testes não paramétricos para as demais variáveis (*Mann-Whitney* ou *Kruskal-Wallis*). A relação entre os níveis séricos dos micronutrientes foi verificada pela correlação de *Pearson*. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 14.0 (Chicago, EUA). Foi estabelecido como nível de significância  $\alpha = 0,05$ .

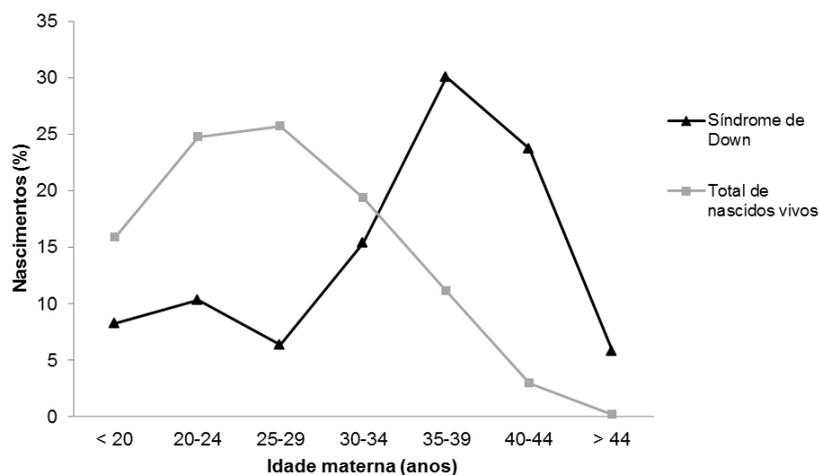
## 5 RESULTADOS

### 5.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Os 235 indivíduos assistidos no DSCA apresentavam a idade média de  $15,3 \pm 11,8$  anos, no momento da coleta de dados, e 119 (50,6%) eram do sexo masculino. A prevalência de nascidos vivos com SD no referido município foi estimada em 16,6/10.000 nascidos vivos.

A partir dos dados disponíveis no DATASUS sobre os nascimentos ocorridos em Juiz de Fora no período de interesse, foi possível a comparação entre a idade das mães de crianças nascidas com SD, observadas neste estudo, com a das mães de neonatos, nascidos vivos, nesta cidade (Ilustração 7). A idade materna média observada entre as mães dos indivíduos com SD neste estudo foi de  $34,0 \pm 8,6$  anos. Entre o total de nascimentos ocorridos no município, foi estimada a idade materna média de 26,7 anos. Entre as mães de crianças nascidas com SD, 59,6% possuíam idade igual ou superior a 35 anos por ocasião do parto. Já entre as mães de todos os bebês nascidos na cidade, no período citado anteriormente, apenas 14,3% tinham idade igual ou superior a 35 anos.

A frequência de cardiopatias congênitas e das disfunções tireoidianas entre os pacientes com SD estão demonstradas na Tabela 2.



**Ilustração 7.** Distribuição percentual dos nascimentos em função da idade materna no grupo de indivíduos com síndrome de Down e no total de nascidos vivos em Juiz de Fora (MG), no período de 2004 a 2008.

**Tabela 2.** Frequência de disfunções tireoidianas e cardiopatias congênitas, de acordo com a idade, entre os indivíduos com síndrome de Down, Juiz de Fora (MG), no período de 2004 a 2008.

Sexo	Casos	Disfunções tireoidianas						Cardiopatias congênitas		
		Hipotireoidismo			Hipertireoidismo			n	%	Idade (anos)
		n	%	Idade (anos)	n	%	Idade (anos)			
Masculino	119	15	12,6	22,9±12,9	0	0	-	44*	37,0	13,6±10,6
Feminino	116	26	22,4	20,5±11,1	3	2,6	25,7±22,7	29*	25,0	11,9±8,6
TOTAL	235	41	17,5	21,4±11,7	3	1,3	25,7±22,7	73	31,0	12,9±9,8

\*p=0,047 para a distribuição das cardiopatias congênitas entre os sexos avaliada pelo Qui-quadrado.

## 5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS INDIVÍDUOS AVALIADOS QUANTO AO ESTADO NUTRICIONAL EM MICRONUTRIENTES

Entre os indivíduos com SD assistidos no DSCA, 28 atendiam aos critérios de inclusão do estudo. No entanto, oito indivíduos não foram inseridos no estudo, dentre os quais cinco não concordaram em participar e três não foram localizados, embora várias tentativas tenham sido realizadas.

Devido ao reduzido número de indivíduos incluídos (n=20), um segundo centro de atendimento aos indivíduos com SD na cidade de Juiz de Fora (APAE) foi inserido. Entre os indivíduos acompanhados na APAE, nove atendiam aos critérios de inclusão. Entretanto, dois foram excluídos: um não foi autorizado pelos responsáveis e o outro não permitiu a realização da coleta.

Durante o procedimento de coleta, ocorreu hemólise na amostra de sete indivíduos, para os quais não foi possível coletar outra amostra de sangue. Devido às diferenças descritas entre os níveis séricos e eritrocitários de selênio (BATES et al., 2002), zinco, cobre (NASCIMENTO, 2006), ferro (AGUILAR-DA-SILVA; MORAES; MORAES, 2003) e magnésio (SALES, 2008), estes indivíduos foram excluídos do estudo.

Assim sendo, 20 indivíduos com SD participaram do estudo. Estes indivíduos foram classificados de acordo com a função tireoidiana em eutireoidianos (n=10) e hipotireoidianos (n=10). Este diagnóstico foi realizado pelo serviço de saúde e os pacientes com hipotireoidismo estavam em tratamento medicamentoso com levotiroxina sódica ( $46,5 \pm 23,8$  mg/dia). O grupo controle foi selecionado entre escolares de Juiz de Fora, sendo incluídos no estudo 34 indivíduos. A partir da Tabela 3, é possível observar que os grupos não apresentaram diferenças estatísticas em relação à idade e sexo.

**Tabela 3.** Distribuição dos grupos de estudo em relação à idade e ao sexo, Juiz de Fora (MG), 2011.

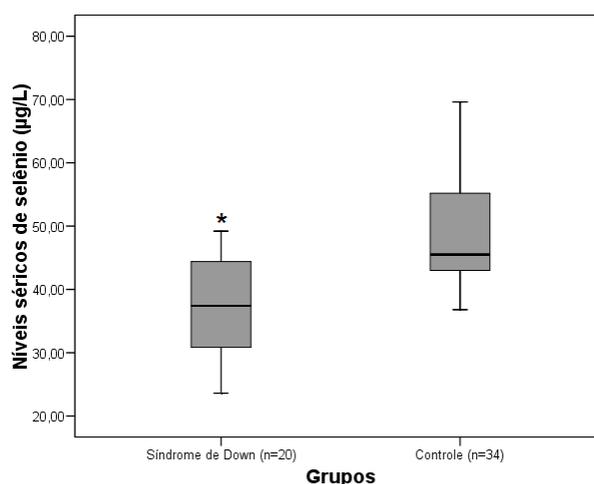
Grupo (n)	Idade (anos)	Sexo masculino (n, %)
Indivíduos com SD (20)	$9,7 \pm 3,4^a$	8 (40,0) <sup>c</sup>
Eutireoidianos (10)	$10,3 \pm 3,6^b$	4 (40,0) <sup>d</sup>
Hipotireoidianos (10)	$9,1 \pm 3,2^b$	4 (40,0) <sup>d</sup>
Controles (34)	$8,9 \pm 2,8^a$	22 (64,7) <sup>c</sup>

Homogeneidade entre os grupos de estudo verificada por Teste t de *Student* para amostras independentes (a:  $p=0,358$ ; b:  $p=0,650$ ) e Qui-quadrado (c:  $p=0,078$ ; d:  $p=1,000$ ).

## 5.3 NÍVEIS SÉRICOS DE MICRONUTRIENTES

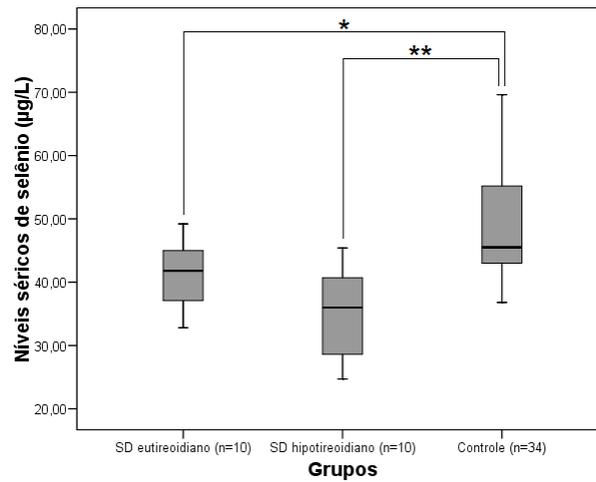
### 5.3.1 Selênio

Os níveis séricos de selênio apresentados pelos indivíduos com SD ( $38,6 \pm 10,5 \mu\text{g/L}$ ) foram significativamente inferiores aos apresentados pelos indivíduos do grupo controle ( $49,7 \pm 10,2 \mu\text{g/L}$ ,  $p < 0,001$ ), como demonstrado na Ilustração 8.



**Ilustração 8.** Níveis séricos de selênio nos indivíduos com síndrome de Down e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011. \* $p < 0,001$  (Teste t de *Student* para amostras independentes).

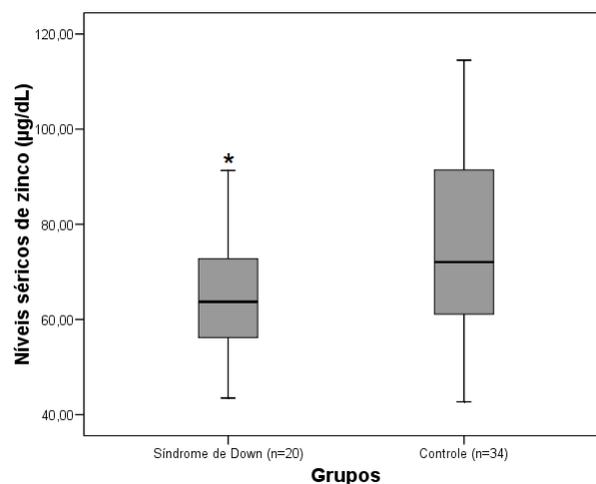
Os níveis séricos de selênio nos indivíduos com SD eutireoidianos ( $39,9 \pm 7,5 \mu\text{g/L}$ ) não apresentou diferenças significativas em relação aos hipotireoidianos ( $37,2 \pm 13,3 \mu\text{g/L}$ ,  $p = 0,830$ ). Os níveis de selênio apresentados por ambos foram significativamente inferiores ao observado nos indivíduos do grupo controle ( $p = 0,032$  e  $p = 0,005$ , respectivamente) (Ilustração 9).



**Ilustração 9.** Níveis séricos de selênio nos indivíduos com síndrome de Down (eutireoídianos e hipotireoídianos) e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011. \* $p=0,032$ , \*\* $p=0,005$  (ANOVA seguida do teste *post hoc* de Tukey).

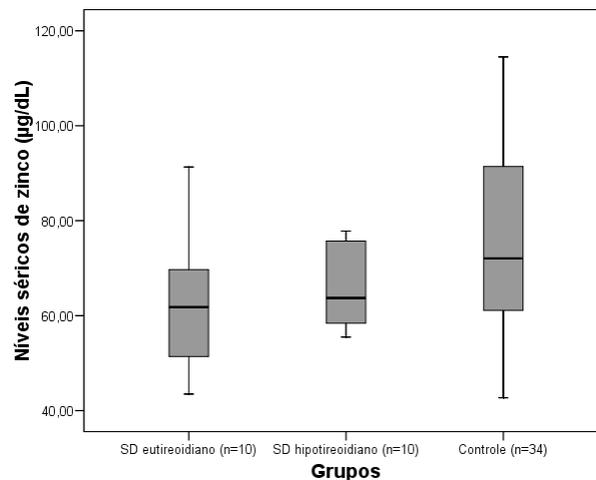
### 5.3.2 Zinco

Os níveis séricos de zinco nos indivíduos com SD ( $64,7 \pm 11,8 \mu\text{g/dL}$ ) foram significativamente inferiores ao observado nos indivíduos do grupo controle ( $75,2 \pm 18,1 \mu\text{g/dL}$ ,  $p=0,014$ ), como demonstrado na Ilustração 10.



**Ilustração 10.** Níveis séricos de zinco nos indivíduos com síndrome de Down e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011. \* $p=0,014$  (Teste t de Student para amostras independentes).

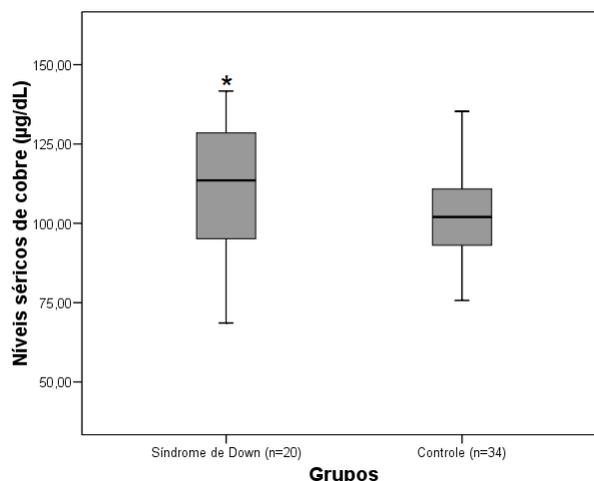
Os níveis séricos de zinco nos indivíduos com SD eutireoidianos ( $63,6 \pm 14,8 \mu\text{g/dL}$ ) e nos indivíduos com SD hipotireoidianos ( $65,9 \pm 8,5 \mu\text{g/dL}$ ) não apresentaram diferença estatística entre si ( $p=0,945$ ). Apesar dos níveis encontrados em ambos serem inferiores ao descrito para o grupo controle ( $75,2 \pm 18,1 \mu\text{g/dL}$ ), esta diferença não foi significativa ( $p=0,127$  e  $p= 0,263$ , respectivamente) (Ilustração 11).



**Ilustração 11.** Níveis séricos de zinco nos indivíduos com síndrome de Down (eutireoidianos e hipotireoidianos) e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011.

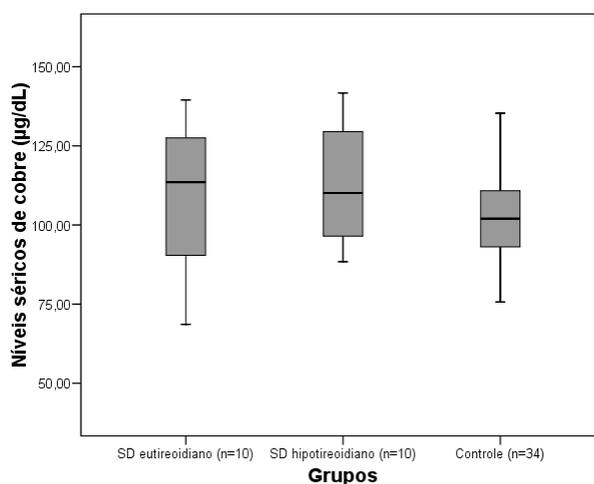
### 5.3.3 Cobre

Os níveis séricos de cobre observados entre os indivíduos com SD ( $110,9 \pm 20,7 \mu\text{g/dL}$ ) foram superiores ao encontrado nos indivíduos do grupo controle ( $100,4 \pm 17,2 \mu\text{g/dL}$ ,  $p=0,049$ ), como demonstrado na Ilustração 12.



**Ilustração 12.** Níveis séricos de cobre nos indivíduos com síndrome de Down e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011. \* $p=0,049$  (Teste t de *Student* para amostras independentes).

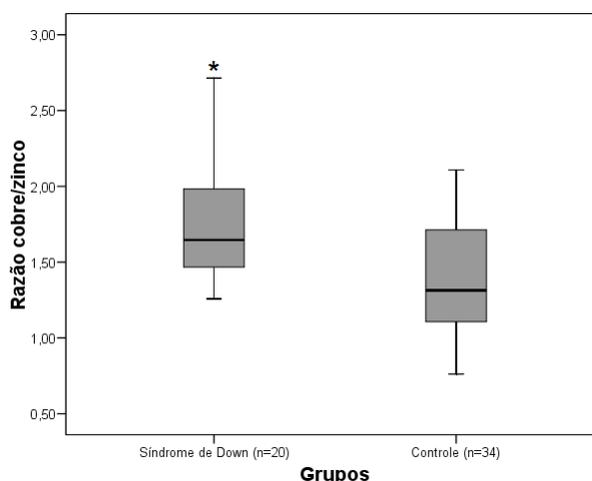
Os níveis séricos de cobre nos indivíduos com SD eutireoidianos ( $109,0 \pm 22,6 \mu\text{g/dL}$ ) e nos indivíduos com SD hipotireoidianos ( $112,9 \pm 19,6 \mu\text{g/dL}$ ) não apresentaram diferença estatística entre si ( $p=0,886$ ) e entre o grupo controle ( $p=0,416$  e  $p=0,162$ , respectivamente), como apresentado na Ilustração 13.



**Ilustração 13.** Níveis séricos de cobre nos indivíduos com síndrome de Down (eutireoidianos e hipotireoidianos) e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011.

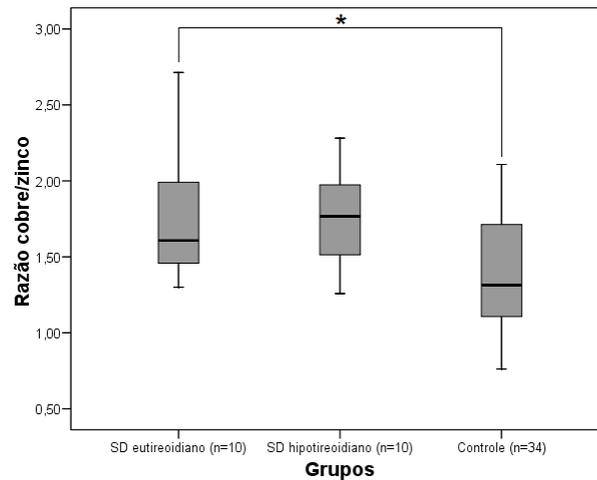
### 5.3.3.1 Razão cobre/zinco

A razão entre os níveis séricos de cobre e zinco nos indivíduos com SD foi 25,3% superior ao encontrado nos indivíduos do grupo controle ( $p=0,002$ ), como mostrado na Ilustração 14.



**Ilustração 14.** Razão entre os níveis séricos de cobre e zinco nos indivíduos com síndrome de Down e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011. \* $p=0,002$  (Teste t de *Student* para amostras independentes).

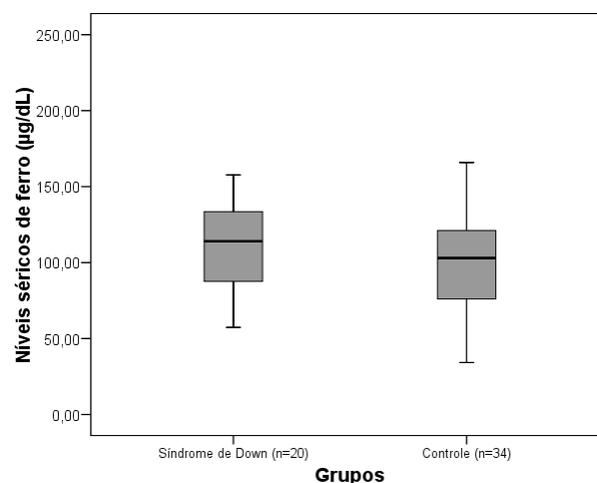
A razão Cu/Zn não apresentou diferença significativa entre os indivíduos com SD eutireoidianos e os hipotireoidianos ( $p=0,969$ ). Os indivíduos com SD eutireoidianos apresentaram razão Cu/Zn significativamente superior ao grupo controle ( $p=0,026$ ). Os indivíduos com SD hipotireoidianos também apresentaram uma razão Cu/Zn superior ao grupo controle. Esta diferença não foi significativa ( $p=0,053$ ), mas indicou uma associação que, possivelmente, seria confirmada com o aumento do número de indivíduos neste grupo experimental (Ilustração 15).



**Ilustração 15.** Razão entre os níveis séricos de cobre e zinco nos indivíduos com síndrome de Down (eutireoidianos e hipotireoidianos) e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011. \* $p=0,026$  (ANOVA seguida do teste *post hoc* de Tukey).

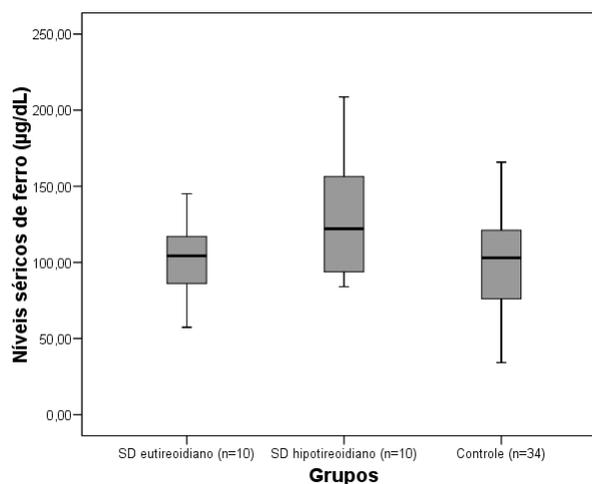
### 5.3.4 Ferro

Os níveis séricos de ferro observados entre os indivíduos com SD ( $114,0 \pm 35,4 \mu\text{g/dL}$ ) não apresentaram diferença significativa em relação aos indivíduos do grupo controle ( $109,2 \pm 47,7 \mu\text{g/dL}$ ,  $p=0,694$ ), como demonstrado na Ilustração 16.



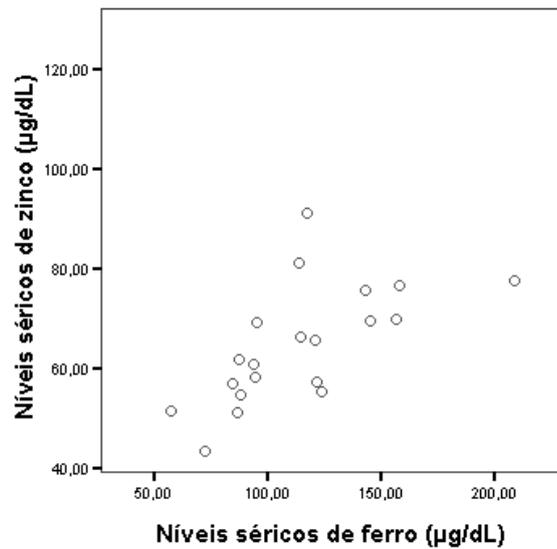
**Ilustração 16.** Níveis séricos de ferro nos indivíduos com síndrome de Down e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011.

Os níveis séricos de ferro nos indivíduos com SD eutireoidianos ( $101,1 \pm 26,0 \mu\text{g/dL}$ ) e nos indivíduos com SD hipotireoidianos ( $127,0 \pm 40,0 \mu\text{g/dL}$ ) não apresentaram diferença estatística entre si ( $p=0,381$ ) e entre o grupo controle ( $p=0,862$  e  $p=0,492$ , respectivamente), como apresentado na Ilustração 17.

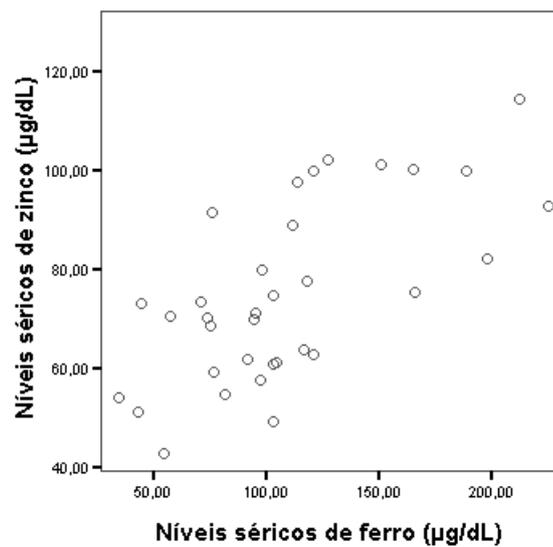


**Ilustração 17.** Níveis séricos de ferro nos indivíduos com síndrome de Down (eutireoidianos e hipotireoidianos) e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011.

Foi observada ainda uma correlação positiva entre os níveis séricos de ferro e de zinco tanto nos indivíduos com SD ( $R:0,639$ ,  $p=0,002$ ) (Ilustração 18) quanto nos indivíduos do grupo controle ( $R:0,669$ ,  $p<0,001$ ) (Ilustração 19).



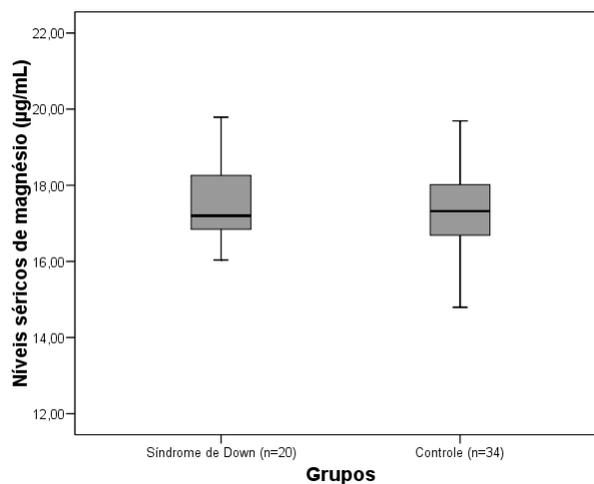
**Ilustração 18.** Correlação entre os níveis séricos de zinco e ferro nos indivíduos com síndrome de Down, Juiz de Fora (MG), 2011.



**Ilustração 19.** Correlação entre os níveis séricos de zinco e ferro nos indivíduos do grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011.

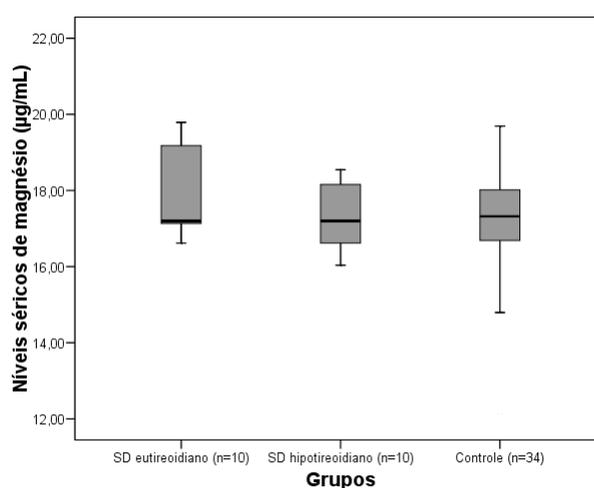
### 5.3.5 Magnésio

Os níveis séricos de magnésio observados entre os indivíduos com SD ( $17,6 \pm 1,0 \mu\text{g/mL}$ ) não apresentaram diferenças significativas em relação ao grupo controle ( $17,2 \pm 1,8 \mu\text{g/mL}$ ,  $p=0,720$ ), como demonstrado na Ilustração 20.



**Ilustração 20.** Níveis séricos de magnésio nos indivíduos com síndrome de Down e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011.

Os níveis séricos de magnésio nos indivíduos com SD eutireoidianos ( $17,8 \pm 1,1 \mu\text{g/mL}$ ) e nos indivíduos com SD hipotireoidianos ( $17,3 \pm 0,9 \mu\text{g/mL}$ ) não apresentaram diferença estatística entre si ( $p=0,364$ ) e entre o grupo controle ( $p=0,519$  e  $p=0,933$ , respectivamente), como apresentado na Ilustração 19.



**Ilustração 21.** Níveis séricos de magnésio nos indivíduos com síndrome de Down (eutireoidianos e hipotireoidianos) e no grupo controle, Juiz de Fora (MG), 2011.

## 6 DISCUSSÃO

A prevalência de SD observada em Juiz de Fora (16,6/10.000 nascidos vivos) se assemelhou ao descrito no ECLAMC para o Brasil (15,1/10.000 nascidos vivos) e para a América Latina (15,3/10.000 nascidos vivos) (CAROTHERS et al., 2001). Em Porto Alegre (RS), a prevalência de SD foi estimada em 22,1/10.000 nascidos vivos (LIMA et al., 1996), valor superior ao encontrado no presente estudo. A prevalência de SD observada em Juiz de Fora se assemelhou ainda ao descrito em países nos quais o aborto é uma prática ilegal, como a Irlanda e os Emirados Árabes Unidos, nos quais a prevalência varia de 17 a 31/10.000 nascidos vivos (DOLK et al., 2005).

Dados epidemiológicos demonstram uma relação direta entre a idade da mulher na ocasião do parto e o nascimento de crianças com alterações cromossômicas, sendo observado um aumento do risco de nascimento de crianças com SD em gestações de mães com idade superior a 35 anos (WEIJERMAN; WINTER, 2010). Em consonância com esses dados, foi observado em Juiz de Fora que as mães de indivíduos com SD possuíam idade superior ao descrito para as mães de todas as crianças nascidas nessa cidade no mesmo período. A idade materna dos pacientes com SD observada neste trabalho ( $34,0 \pm 8,6$  anos) se assemelhou ao descrito em outras cidades do Brasil (BEIGUELMAN; KRIEGER; SILVA, 1996; LIMA et al., 1996; CAROTHERS et al., 2001; GUSMÃO; TAVARES; MOREIRA, 2003; RIBEIRO et al., 2003; BERTELLI et al., 2009; VILAS BOAS; ALBERNAZ; COSTA, 2009) e do mundo (JOHNSON et al., 1996; NAZER; AGUILA; CIFUENTES, 2006).

A prevalência de cardiopatias congênitas entre nascidos vivos de toda a população foi estimada em 1,0% por Amorim e colaboradores (2008), ao avaliarem

29.770 nascimentos ocorridos em Belo Horizonte (MG). A porcentagem de cardiopatias congênitas (31,0%) diagnosticadas nos indivíduos com SD em Juiz de Fora foi semelhante à descrita para indivíduos com SD no Rio de Janeiro (37,5%) por Boy e colaboradores (1995), no entanto, em outros centros brasileiros, este percentual foi mais elevado (46,8% a 56,5%) (GRANZOTTI et al., 1995; FREEMAN et al., 2008; BERTELLI et al., 2009; VILAS BOAS; ALBERNAZ; COSTA, 2009). Em estudo de base populacional realizado em Atlanta (EUA), das 1.469 crianças com SD avaliadas, 44% possuíam cardiopatias congênitas e o defeito do septo atrioventricular apresentou predominância em pacientes do sexo feminino (FREEMAN et al., 2008). Contrariamente, no presente estudo, foi observada uma maior proporção de cardiopatias congênitas em pacientes do sexo masculino (60,3%).

A porcentagem de hipotireoidismo (17,5%) encontrada entre nos pacientes do presente estudo foi elevada, quando comparada ao descrito para a população em geral (0,5% a 1,0%) (PONTES et al., 2002), mas se assemelhou ao descrito na literatura para indivíduos com SD (DIAS et al., 2005; HENDERSON et al., 2007). Em estudo realizado em Belo Horizonte (MG), envolvendo 169 indivíduos com SD de 1 a 16 anos, foi observado que 39,6% apresentavam níveis de hormônio hipofisário estimulador da tireóide (TSH) elevados (acima de 5 mU/L). Além disso, foi relatado hipertireoidismo em 2,2% dos pacientes (DIAS et al., 2005), valor concordante com o encontrado entre os pacientes com SD de Juiz de Fora (1,3%). No Reino Unido, Henderson e colaboradores (2007) diagnosticaram 23,0% de hipotireoidismo entre 64 adultos com SD.

Os níveis séricos de selênio apresentados pelos indivíduos com SD indicam uma redução desses em relação aos indivíduos do grupo controle. Este resultado

concorda com o descrito por Kadrabová e colaboradores (1996) e Meguid, Kholoussi e Afifi (2001), os quais avaliaram os níveis séricos de selênio em indivíduos com SD na Eslováquia e no Egito, respectivamente. Em contrapartida, em estudo também realizado no Egito, Shawky e colaboradores (2004) não observaram diferenças significativas nos níveis de selênio entre indivíduos com SD e o grupo controle, o que poderia ser decorrente do reduzido número de indivíduos (n=10) incluídos no grupo controle.

Uma hipótese para a redução dos níveis séricos de selênio observada nos indivíduos com SD seria o aumento da atividade de selenoproteínas responsáveis pela defesa antioxidante do organismo, verificada em estudos anteriores (MEGUID; KHOLOUSSI; AFIFI, 2001; SHAWKY et al., 2004). Em indivíduos com SD é descrito um elevado estresse oxidativo (STRYDOM et al., 2009) e um aumento da produção de peróxido de hidrogênio nas células devido à superexpressão da SOD (KANAVIN; AASETH; BIRKETVEDT, 2000). Frente a isso, o organismo desses indivíduos necessita de uma maior atividade da GPx, responsável pela degradação do peróxido de hidrogênio, o que resulta na utilização do selênio sérico para a biossíntese dessa selenoproteína.

Segundo Ashton e colaboradores (2009), os níveis séricos/plasmáticos são bons biomarcadores para o estado nutricional relativo ao selênio. No entanto, em alguns estudos de suplementação, as respostas obtidas através dos mesmos foram heterogêneas. Além dos níveis séricos/plasmáticos, outros biomarcadores podem ser utilizados para a avaliação do selênio, como os níveis desse micronutriente nos eritrócitos e no sangue total, os níveis plasmáticos de selenoproteínas P e a atividade de GPx no sangue total.

A deficiência de selênio nos indivíduos com SD poderia levar a uma diminuição das funções tireoidiana e imunológica e ainda aumentar o risco de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (PAPP et al., 2007). Desta forma, seria indicado um consumo de alimentos ricos em selênio por estes indivíduos, como a castanha-do-pará.

Neste estudo, os níveis séricos de selênio não diferiram entre os indivíduos com SD quando divididos de acordo com a função tireoidiana (eutireoidianos e hipotireoidianos). Este resultado discorda do encontrado por Erdal e colaboradores (2008), que avaliaram os níveis séricos de selênio em indivíduos com hipotireoidismo subclínico, devido à tireoidite de Hashimoto, em uma região rica em iodo na Turquia, e verificaram que os mesmos eram inferiores aos encontrados em indivíduos saudáveis. No entanto, como as condições ambientais diferem das encontradas no presente estudo, a comparação entre ambos fica comprometida. A redução nos níveis de selênio é descrita ainda em casos de tireoidites e carcinomas papilar e folicular da tireóide (MONCAYO et al., 2008).

Os resultados obtidos em ensaios de suplementação deste micronutriente não são concordantes quanto à melhoria da função tireoidiana. Em estudo com a suplementação de selênio em mulheres com tireoidite auto-imune e TPOAb, não foram verificadas alterações quanto aos níveis de TSH, T3 livre e T4 livre (GARTNER et al., 2002). De forma semelhante, a suplementação de selênio em voluntários saudáveis não alterou os níveis de TSH e T4, quando avaliados ambos os sexos (COMBS JUNIOR et al., 2009). No entanto, em estudo em ratos com hipotireoidismo induzido por metimazol, foi observado que a administração de selênio aos animais promoveu uma melhoria da função tireoidiana, com a diminuição dos níveis de TSH e aumento dos níveis de T3 livre e T4 livre (AMARA et al., 2010).

Os resultados obtidos no presente estudo poderiam ser influenciados pelo fato dos pacientes com hipotireoidismo estarem em uso de levotiroxina sódica. No entanto, Erdal e colaboradores (2008) não verificaram alterações nos níveis de selênio após o uso desta medicação, em estudo com 43 indivíduos com tireoidite autoimune.

Os resultados do presente estudo sugerem uma redução dos níveis séricos de zinco nos indivíduos com SD em relação ao grupo controle. Este resultado concorda com o descrito em estudos anteriores realizados na Eslováquia (KADRABOVÁ et al., 1996), na Turquia (CENGIZ et al., 2000) e no Egito (MEGUID et al., 2010), nos quais foi verificado que crianças e adolescentes com SD apresentavam níveis séricos de zinco inferiores ao grupo controle, formado por indivíduos sadios pareados por sexo e idade. No Brasil, em um estudo realizado em São Paulo (SP), os níveis plasmáticos de zinco também se mostraram inferiores em crianças com SD (LIMA; CARDOSO; COZZOLINO, 2010). Resultados discordantes foram descritos por Marques e colaboradores (2007), em estudo realizado com adolescentes com SD em Teresina (PI), no qual não foi encontrada diferença estatística entre os níveis plasmáticos de zinco entre o grupo com SD e o grupo controle.

A deficiência de zinco observada nos indivíduos com SD não tem sua etiologia esclarecida (MARTINS, 2008). Devido às alterações gastrintestinais apresentadas por estes indivíduos, entre elas a diminuição da motilidade gástrica, este micronutriente poderia ter sua absorção diminuída nesta população (DAVIDSON, 2008). Além disso, a superexpressão da SOD descrita nos indivíduos com SD poderia aumentar a demanda celular por este micronutriente e a

consequente redistribuição desse da circulação para o meio intracelular (KANAVIN; AASETH; BIRKETVEDT, 2000).

A deficiência de zinco nestes indivíduos poderia levar a alterações em vários sistemas, podendo acarretar, além de alterações tireoidianas, retardo no crescimento, cicatrização lenta, hipogonadismo, atraso na maturação sexual e esquelética, fragilidade dos eritrócitos, disfunções imunológicas, deficiência de aprendizado, dentre outros (PLUM; RINK; HAASE, 2010). Desta forma, é indicado que a alimentação destes indivíduos seja rica em alimentos fonte de zinco, como carnes vermelhas, fígado, ovos e frutos do mar (HAMBIDGE, 2000).

A avaliação do estado nutricional relativo ao zinco possui limitações relativas ao biomarcador a ser empregado. Os níveis séricos/plasmáticos são os parâmetros mais utilizados. Em ensaios de suplementação e de depleção, estes parâmetros mostraram boa correlação com o estado nutricional dos indivíduos. Embora a concentração de zinco no soro/plasma responda a alterações na ingestão em períodos curtos, os mecanismos homeostáticos agem para manter esta concentração dentro da faixa fisiológica, através de alterações na absorção e excreção (LOWE; FEKETE; DECSI, 2009). Assim, uma diminuição nesses níveis reflete um estado de deficiência moderada a grave deste elemento (KANDHRO et al., 2009). Para adoção desses parâmetros, devem ser excluídos os quadros de infecção, inflamação, estresse ou trauma, uma vez que podem provocar alterações nesses níveis, independente do estado nutricional relativo a esse micronutriente (LOWE; FEKETE; DECSI, 2009). No presente estudo, não foi relatada a presença desses quadros em nenhum dos participantes.

Outro biomarcador empregado na avaliação do zinco é a excreção urinária (24h), que diminui à medida que ocorre deficiência deste mineral (MARQUES;

MARREIRO, 2006). Este parâmetro apresentou boa correlação com o estado nutricional em ensaios de suplementação de zinco, no entanto em ensaios de depleção esta mensuração não se mostrou conclusiva (LOWE; FEKETE; DECSI, 2009). Os teores de zinco eritrocitários, permitem avaliar alterações nas concentrações de zinco a médio prazo, uma vez que a vida média destas células é de 120 dias (MARQUES; MARREIRO, 2006). No entanto, esse biomarcador não se mostrou eficaz na mensuração do estado relativo ao zinco em ensaios de suplementação e de depleção (LOWE; FEKETE; DECSI, 2009). A concentração de zinco no cabelo é um parâmetro para mensuração dos níveis deste elemento a longo prazo. Uma vez incorporado ao cabelo, o zinco não está mais em equilíbrio com a circulação, não sendo, portanto, suscetível à variação circadiana (YENIGUN et al., 2004). Este biomarcador se mostrou efetivo para a determinação do estado nutricional em ensaios de suplementação, no entanto, os ensaios de depleção com essa matriz são escassos e pouco conclusivos (LOWE; FEKETE; DECSI, 2009). Assim, segundo Lowe, Fekete e Decsi (2009), apesar de possuir restrições, a concentração de zinco no soro/plasma é o melhor biomarcador para esse micronutriente.

A função tireoidiana mostrou não ter relação com a deficiência de zinco entre os indivíduos com SD. Apesar da atuação deste elemento no sistema tireoidiano, tanto como cofator da DIO 2, quanto na degradação das EROs geradas na biossíntese de T3 e T4 (KANAVIN; AASETH; BIRKETVEDT, 2000; MARQUES; MARREIRO, 2006), não foi encontrada diferença significativa entre os níveis séricos de zinco entre o grupo de indivíduos com SD eutireoidianos e o grupo de hipotireoidianos.

Esse resultado é concordante com aqueles descritos por Romano e colaboradores (2002) e Martins (2008), os quais verificaram que os indivíduos com SD que apresentavam hipozincemia não diferiram dos indivíduos com níveis de zinco dentro dos valores de referência ( $\geq 70 \mu\text{g/dL}$ ), em relação à função tireoidiana. Nesses estudos, os autores não descreveram os níveis médios de zinco encontrados em cada grupo, apenas os classificaram como deficientes ou não em zinco.

Além disso, de forma semelhante ao presente estudo, os indivíduos com hipotireoidismo participantes do estudo de Martins (2008) estavam em tratamento medicamentoso com levotiroxina.

Em estudos realizados com ratos, foi verificado um aumento dos níveis séricos de zinco após a administração de T4. Leblondel, Le Boluil e Allain (1992), verificaram em ratos uma redução dos níveis séricos de zinco em 18% após a remoção da tireóide. Após a administração de T4 nesses animais, foi observado que esses níveis retomaram os valores basais. Nobili e colaboradores (1997) induziram a deficiência de zinco em ratos e avaliaram o efeito da administração intraperitoneal de T4 nesses animais. Os níveis séricos de zinco nos ratos com administração de T4 ( $39,0 \pm 4,0 \mu\text{g/dL}$ ) foram superiores ao encontrado no restante dos animais ( $30,0 \pm 3,0 \mu\text{g/dL}$ ,  $p < 0,001$ ). Os autores atribuíram esse resultado a um aumento da absorção de zinco nas células intestinais, induzida pelo hormônio tireoidiano. Desta forma, é possível que a administração de levotiroxina no presente estudo tenha suprimido um déficit de zinco entre os pacientes com hipotireoidismo.

Em estudos realizados por Bucci e colaboradores (1999) e Kandhro e colaboradores (2009), foi verificado que a suplementação de zinco em indivíduos com alterações tireoidianas teve papel importante na regulação dos níveis de TSH,

T3 e T4. No entanto, uma vez que a forma de avaliação do efeito do zinco utilizada por estes autores difere da empregada no presente estudo, a comparação entre estes trabalhos fica impossibilitada.

Não foi evidenciada diferença estatística dos níveis séricos de zinco dos indivíduos com SD eutireoidianos e dos hipotireoidianos em relação ao grupo controle, apesar das médias encontradas nestes dois grupos com SD serem inferiores ao grupo controle. Provavelmente esta diferença estatística não foi evidenciada devido ao reduzido número de indivíduos em cada grupo (n=10).

Os resultados do presente estudo indicam um aumento nos níveis séricos de cobre nos indivíduos com SD em relação ao grupo controle. Os níveis séricos/plasmáticos de cobre em indivíduos com SD apresentam discordância entre alguns autores. O resultado encontrado no presente estudo concorda com o descrito por Kadrabová e colaboradores (1996) e Meguid, Kholoussi e Afifi (2001), a partir de estudos com crianças e adolescentes com SD, nos quais foi verificado que os níveis de cobre foram superiores ao encontrado em indivíduos saudáveis. No entanto, em algumas avaliações realizadas em indivíduos com SD, com a mesma faixa etária, estes não apresentaram diferenças em relação ao grupo controle (CENGIZ et al., 2000; MEGUID et al., 2010). Teksen e colaboradores (1998) verificaram, ainda, níveis plasmáticos de cobre em indivíduos com SD inferiores aos de indivíduos saudáveis.

Segundo Harvey e colaboradores (2009), o soro é o melhor biomarcador para a avaliação do estado nutricional relativo ao cobre. Assim, as discordâncias encontradas nestes estudos possivelmente não são decorrentes da matriz biológica utilizada. A disponibilidade de cobre na dieta e na água em regiões de estudo distintas também poderia influenciar os resultados encontrados (ROMAÑA et al.,

2011). No entanto, segundo Harvey e colaboradores (2009), os mecanismos de homeostase do cobre através da absorção e excreção intestinal seriam capazes de manter os níveis séricos de cobre, mesmo com o excesso deste elemento na dieta.

Elevados níveis séricos de cobre em indivíduos com SD podem estar relacionados a uma deficiência de zinco nestes indivíduos. O zinco compete com o cobre em seus sítios de ligação, fazendo que ele seja deslocado e eliminado por hidrólise ou precipitação. O zinco ligado ao substrato, cessa a formação de EROs e protege a célula de danos oxidativos. Em um estado de deficiência de zinco, este mecanismo é limitado e o cobre livre fica disponível para reações de oxidação (ZAGO; OTEIZA, 2001; GAETKE; CHOW, 2003). Além disso, o zinco atua no controle da absorção de cobre por induzir a síntese de MT intestinal. Como o cobre possui maior afinidade pelo grupo SH da tioneína do que o zinco, este se liga à MT, permanecendo nas células endoteliais até que seja eliminado pelo processo de descamação das mesmas (KOURY; DONANGELO, 2007). Assim, um estado de deficiência de zinco leva a um aumento da absorção intestinal do cobre. Além disso, o cobre inibe o transporte do zinco através da membrana intestinal, exacerbando a deficiência do mesmo (GUO et al., 2011).

Em indivíduos com SD, a superexpressão da SOD leva a uma diminuição do zinco circulante, além de uma produção excessiva de peróxido de hidrogênio, que ao reagir com o cobre livre produz radicais hidroxila, altamente prejudiciais à integridade celular (ALTURFAN et al., 2007). Segundo Guo e colaboradores (2011), um aumento da razão Cu/Zn está relacionado ao estresse oxidativo, além de alterações no processo inflamatório e na resposta imunológica. No presente estudo, foi observado um aumento de 25,3% na razão Cu/Zn nos indivíduos com SD em relação ao grupo controle. Resultados semelhantes foram encontrados em

indivíduos com SD, nos quais foram descritos aumentos nesta razão de 26,7% e 40,0% (KADRABOVÁ et al., 1996; MEGUID et al., 2010). Assim, este aumento na razão Cu/Zn nos indivíduos com SD poderia estar relacionado ao estresse oxidativo e envelhecimento precoce, descritos nesta população.

Os resultados do presente estudo mostraram que os níveis séricos de cobre não têm relação com a função tireoidiana em indivíduos com SD. Poucos estudos descrevem os níveis de cobre em indivíduos com disfunções tireoidianas (AL-SAYER et al., 2004; ERDAL et al., 2008).

Em um estudo com indução de hipotireoidismo em ratas *Wistar*, foi verificada uma redução dos níveis séricos de cobre nos animais hipotireoidianos ( $103,0 \pm 10,3 \mu\text{g/dL}$ ) em relação aos eutireoidianos ( $131,6 \pm 8,4 \mu\text{g/dL}$ ). No entanto, não foram observadas diferenças quanto aos níveis de SOD entre os dois grupos (ALTURFAN et al., 2007). No presente estudo, os indivíduos hipotireoidianos estavam em uso de levotiroxina sódica. Assim, uma possível redução dos níveis séricos de cobre, devido ao hipotireoidismo nestes indivíduos, pode ter sido compensada pela administração desta medicação. Em estudo realizado por Karademir (2009), foi verificada que a administração via oral de levotiroxina sódica em coelhos suplementados com sulfato de cobre aumentou os níveis séricos de cobre nos mesmos. Este aumento, dose-dependente, foi associado a uma maior absorção intestinal de cobre induzida pela levotiroxina.

De forma semelhante à quantificação de zinco, não foram observadas diferenças significativas nos níveis séricos de cobre dos indivíduos com SD eutireoidianos e dos hipotireoidianos em relação ao grupo controle, apesar das médias encontradas nestes dois grupos serem superiores ao grupo controle. Este

fato, possivelmente se deve ao reduzido tamanho da amostra (n=10), não permitindo assim evidenciar as diferenças entre os grupos de estudo.

Poucos estudos descrevem os níveis séricos de ferro em indivíduos com SD (ANNERÉN; JOHANSSON; LINDH, 1985; PRASHER; GOSLING; BLAIR, 1998; GARCEZ; PERES; SALVADOR, 2005; DIXON et al., 2010). Os resultados do presente estudo não mostraram diferença nos níveis deste elemento entre os indivíduos com SD e os indivíduos do grupo controle. Estes resultados são concordantes com os obtidos por Garcez, Peres e Salvador (2005) ao avaliarem indivíduos com SD de 1 a 24 anos em Pelotas (RS), que apresentaram níveis séricos de ferro dentro dos valores de referência adotados. De forma semelhante, em estudo com indivíduos com SD de 1 a 20 anos nos EUA, foi verificada uma prevalência de deficiência ferro nestes indivíduos (10,5%) comparável com o descrito para a população em geral (DIXON et al., 2010).

Em relação à função tireoidiana, foi observado que os indivíduos com SD hipotireoidianos apresentaram níveis séricos médios de ferro superiores aos indivíduos com SD eutireoidianos, no entanto, esta diferença não foi significativa, uma vez que este parâmetro apresentou elevada variância nos grupos, sendo maior no grupo com hipotireoidismo. Esses resultados não confirmam os achados por Erdal e colaboradores (2008), os quais verificaram que indivíduos com hipotireoidismo subclínico apresentavam níveis séricos de ferro inferiores aos indivíduos saudáveis. No entanto, este estudo foi realizado em uma região rica em iodo na Turquia e o quadro de hipotireoidismo relacionou-se à tireoidite de Hashimoto, não sendo um bom parâmetro de comparação com os pacientes do presente estudo.

Alguns estudos não observaram relação entre a deficiência de ferro e a função tireoidiana em crianças (ISGUVEN et al., 2007) e em indivíduos adultos em

uma região endêmica de bócio (VÖLZKE et al., 2006), ao avaliarem os níveis de TSH e dos hormônios tireoidianos nestes indivíduos. No entanto, a redução dos níveis séricos de ferritina se relacionou a um prejuízo na função tireoidiana, com redução dos níveis de T4 e aumento de TSH em adolescentes no Irã (EFTEKHARI et al., 2006). Somando-se a isso, em estudos realizados com ratos, foi observado que os animais com dieta deficiente em ferro apresentavam níveis de T3 e T4 inferiores aos animais com dieta regular deste micronutriente (BEARD et al., 1998; HESS et al., 2002). Apesar de estes estudos indicarem uma importância do ferro na melhoria da função tireoidiana, a forma de avaliação utilizada difere do presente estudo, impossibilitando a comparação entre eles.

De acordo com Erdal e colaboradores (2008), o tratamento com levotiroxina não promove alterações significativas nos níveis séricos de ferro. Assim, o fato dos indivíduos com hipotireoidismo no presente estudo estarem em tratamento com esta medicação não teria influência sobre este parâmetro.

Foi observada no presente estudo uma correlação positiva entre os níveis de zinco e de ferro, tanto nos indivíduos com SD quanto no grupo controle. É sabido que estes elementos competem pelo mesmo sítio de ligação da mucosa intestinal, sendo que o excesso de um deles na dieta leva a uma redução da absorção do outro (LOBO; TRAMONTE, 2004). Além disso, o zinco é capaz de remover o ferro de seus sítios de ligação, impedindo a formação de EROs. Assim, a deficiência de zinco está associada a um acúmulo do ferro intracelular e conseqüente aumento do estresse oxidativo (ZAGO; OTEIZA, 2001).

Os níveis séricos de magnésio nos indivíduos com SD no presente estudo não apresentaram diferenças significativas em relação ao grupo controle. Apesar desse micronutriente estar relacionado a proteção do organismo contra o estresse

oxidativo, frequentemente descrito em indivíduos com SD, poucos estudos avaliaram seus níveis nessa população. Os resultados do presente estudo concordam com o descrito por Kadrabová e colaboradores (1996), que não observaram alterações nos níveis séricos de magnésio em indivíduos com SD na Eslováquia. Contrariamente ao encontrado no presente estudo, Bruhl e colaboradores (1987) descreveram níveis séricos de magnésio em indivíduos com SD inferiores aos do grupo controle. No entanto, no estudo citado, o grupo controle foi formado por pessoas com alterações psicossociais, o que poderia ter influenciado o resultado encontrado.

Monteiro e colaboradores (1997) verificaram que o treinamento aeróbico não provocou alterações nos níveis plasmáticos e eritrocitários de magnésio em indivíduos com SD. No entanto, os níveis de magnésio encontrados nos eritrócitos destes indivíduos foram inferiores ao descrito para a população em geral. Da mesma forma, foram descritos níveis eritrocitários de magnésio inferiores em crianças com SD em relação ao grupo controle, em estudo realizado na Suécia (ANNERÉN; JOHANSSON; LINDH, 1985).

Os níveis séricos/plasmáticos são os biomarcadores mais utilizados para a avaliação do estado nutricional relativo ao magnésio (BASSO; UBBINK; DELPORT, 2000). No entanto, apresentam limitações, podendo não refletir o conteúdo total de magnésio corporal (ASSADI, 2010). Os níveis eritrocitários também podem ser utilizados como biomarcador, no entanto não apresentaram resposta satisfatória em ensaio de suplementação de magnésio (BASSO; UBBINK; DELPORT, 2000).

Neste estudo, os níveis séricos de magnésio não apresentaram diferenças quando os indivíduos com SD foram classificados de acordo com a função tireoidiana. Este resultado discorda com o descrito por Erdal e colaboradores (2008), que verificaram em indivíduos com hipotireoidismo subclínico, devido à tireoidite de

Hashimoto, níveis séricos de magnésio superiores ao grupo controle. No entanto, este resultado poderia estar relacionado ao fato do hipotireoidismo nestes indivíduos, diferentemente dos pacientes do presente estudo, ser decorrente de anticorpos circulantes contra a tireóide. Em estudos com ratos com hipotireoidismo induzido, verificou-se, em relação aos ratos eutireoidianos, uma diminuição nos níveis de magnésio plasmáticos, eritrocitários (SIMSEK et al., 1997) e cardíacos (BALLARD; TORRES; ROMANI, 2008).

Alterações nos níveis de magnésio são descritas ainda em outras disfunções tireoidianas. Indivíduos com hipertireoidismo, devido à doença de Graves, apresentaram após tratamento com metimazol, para regulação dos níveis de T3, T4 e TSH, um aumento nos níveis séricos e plasmáticos de magnésio, bem como uma redução de sua excreção urinária (DISASHI et al., 1996). Em indivíduos com resistência ao hormônio tireoidiano, foi observada uma redução nos níveis de magnésio após o tratamento com liotironina (DARE et al., 2009).

Os níveis séricos de magnésio em pacientes com hipotireoidismo não apresentaram alterações após a administração de levotiroxina (ERDAL et al., 2008). Assim, o fato dos indivíduos com hipotireoidismo no presente estudo estarem em tratamento com esta medicação não teria influências sobre este parâmetro.

A partir dos resultados apresentados, pode-se verificar que a hipótese nula foi rejeitada em relação aos níveis séricos de selênio, zinco e cobre nos indivíduos com SD em relação ao grupo controle. No entanto, esta hipótese foi verdadeira na comparação destes dois grupos em relação aos níveis séricos de ferro e magnésio e na comparação dos indivíduos com SD eutireoidianos e hipotireoidianos, os quais apresentaram níveis séricos semelhantes para todos os micronutrientes avaliados.

## 7 CONCLUSÕES

- A prevalência de SD encontrada em Juiz de Fora (16,6/10.000 nascidos vivos) se assemelhou ao descrito para o Brasil e a América Latina. A idade materna avançada foi observada na maior parte dos nascimentos. Os indivíduos com SD apresentaram elevada prevalência de disfunções tireoidianas (18,8%) e cardiopatias congênitas (31,1%), o que demonstra a necessidade de acompanhamento médico periódico destes pacientes, bem como de políticas públicas que permitam o acesso dos mesmos aos serviços de saúde.
- Os indivíduos com SD apresentaram níveis séricos de selênio e zinco inferiores ao grupo controle e níveis séricos de cobre superiores a este, com elevada razão Cu/Zn. Não foram observadas alterações quanto aos níveis séricos de ferro e magnésio nestes indivíduos.
- Não foram observadas diferenças nos níveis séricos de selênio, zinco, cobre, ferro e magnésio entre os indivíduos com SD eutireoidianos e hipotireoidianos. Assim, as alterações observadas nos níveis de selênio, zinco e cobre nestes indivíduos provavelmente são inerentes à própria síndrome e não às disfunções tireoidianas apresentadas. No entanto, esta conclusão deve ser avaliada com cautela, devido ao reduzido número de indivíduos participantes do estudo e ao fato dos indivíduos hipotireoidianos estarem em uso de medicação.

## REFERÊNCIAS

- AGUILAR-DA-SILVA, R. H.; MORAES, T. P.; MORAES, G. Implicações do estresse oxidativo sobre o metabolismo eritrocitário de pessoas com Síndrome de Down. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 25, n. 4, p. 231-237, 2003.
- ALMONDES, K. G. S.; LEAL, G. V. S.; COZZOLINO, S. M. F.; PHILIPPI, S. T.; RONDÓ, P. H. C. O papel das selenoproteínas no câncer. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 4, p. 484-488, 2010.
- AL-SAYER, H.; MATHEW, T. C.; ASFAR, S.; KHOURSHED, M.; AL-BADER, A.; BEHBEHANI, A.; DASHTI, H. Serum changes in trace elements during thyroid cancers. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 260, p. 1-5, 2004.
- ALTURFAN, A. A.; ZENGIN, E.; DARIYERLI, N.; ALTURFAN, E. E.; GUMUSTAS, M. K.; AYTAC, E.; ASLAN, M.; BALKIS, N.; AKSU, A.; YIGIT, G.; USLU, E.; KOKOGLU, E. Investigation of Zinc and Copper Levels in Methimazole-Induced Hypothyroidism: Relation with the Oxidant-Antioxidant Status. **Folia Biologica**, v. 53, p. 183-188, 2007.
- AMARA, I. B.; BOUAZIZ, H.; GUERMAZI, F.; ZEGHAL, N. Effect of selenium on hypothyroidism induced by methimazole (MMI) in lactating rats and their pups. **Acta Biologica Hungarica**, v. 61, n. 2, p. 145-157, 2010.
- AMORIM, L. F. P.; PIRES, C. A. B.; LANA, A. M. A.; CAMPOS, A. S.; AGUIAR, R. A. L.; TIBÚRCIO, J. D.; SIQUEIRA, A. L.; MOTA, C. C. C.; AGUIAR, M. J. B. Apresentação das cardiopatias congênitas diagnosticadas ao nascimento: análise de 29.770 recém-nascidos. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 1, p. 83-90, 2008.
- AMORIM, A. G.; TIRAPGUI, J. Aspectos atuais da relação entre exercício físico, estresse oxidativo e magnésio. **Revista de Nutrição**, v. 21, n. 5, p. 563-575, 2008.
- ANNERÉN, G.; JOHANSSON, E.; LINDH, U. Trace element profiles in individual blood cells from patients with Down's syndrome. **Acta Paediatrica Scandinavica**, v. 74, n. 2, p. 259-263, 1985.
- ANNERÉN, G.; MAGNUSSON, C. G. M.; NORDVALL, S. L. Increase in serum concentrations of IgG2 and IgG4 by selenium supplementation in children with Down's syndrome. **Archives of Disease in Childhood**, v. 65, p. 1353-1355, 1990.
- ASSADI, F. Hypomagnesemia An Evidence-Based Approach to Clinical Cases. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v. 4, n. 1, p. 13-19, 2010.
- ASHTON, K.; HOOPER, L.; HARVEY, L. J.; HURST, R.; CASGRAIN, A.; FAIRWEATHER-TAIT, S. J. Methods of assessment of selenium status in humans: a systematic review. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 89, p. 2025S-2039S, 2009.

BAIERLE, M.; VALENTINI, J.; PANIZ, C.; MORO, A.; BARBOSA JUNIOR, F.; GARCIA, S. C. Possíveis efeitos do cobre sanguíneo sobre parâmetros hematológicos em idosas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 6, p. 463-470, 2010.

BALLARD, B.; TORRES, L. M.; ROMANI, A. Effect of thyroid hormone on Mg<sup>2+</sup> homeostasis and extrusion in cardiac cells. **Molecular Cellular Biochemistry**, v. 218, p. 117-127, 2008.

BASSO, L. E.; UBBINK, J. B.; DELPORT, R. Erythrocyte magnesium concentration as an index of magnesium status: a perspective from a magnesium supplementation study. **Clinica Chimica Acta**, v. 291, p.1-8, 2000.

BATES, C. J.; THANE, C. W.; PRENTICE, A.; DELVES, H. T.; GREGORY, J. Selenium status and associated factors in a British National Diet and Nutrition Survey: young people aged 4 -18 y. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 56, p. 873-881, 2002.

BEARD, J. L.; BRIGHAM, D. E.; KELLEY, S. K.; GREEN, M. H. Plasma Thyroid Hormone Kinetics are Altered in Iron-Deficient Rats. **The Journal of Nutrition**, v. 128, n. 8, p. 1401-1408, 1998.

BEIGUELMAN, B.; KRIEGER, H.; SILVA, L. M. Maternal age and Down syndrome in Southeastern Brazil. **Brazilian Journal of Genetics**, v. 19, n. 4, p. 637-640, 1996.

BERTELLI, E. C. P.; BISELLI, J. M.; BONFIM, D.; GOLONI-BERTOLLO, E. M. Clinical profile of children with Down syndrome treated in a genetics outpatient service in the southeast of Brazil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 5; p. 547-552, 2009.

BESSER, L. M.; SHIN, M.; KUCIK, J. E.; CORREA, A. Prevalence of Down Syndrome among Children and Adolescents in Metropolitan Atlanta. **Birth Defects Research**, v. 79, p. 765-774, 2007.

BŁAZEWICZ, A.; DOLLIVER, W.; SIVSAMMYE, S.; DEOL, A.; RANDHAWA, R.; ORLICZ-SZCZESNA, G.; BŁAZEWICZ, R. Determination of cadmium, cobalt, copper, iron, manganese, and zinc in thyroid glands of patients with diagnosed nodular goitre using ion chromatography. **Journal of Chromatography B**, v. 878, p. 34-38, 2010.

BLEACKLEY, M. R.; MACGILLIVRAY, R. T. A. Transition metal homeostasis: from yeast to human disease. **Biomaterials**, 2011.

BINKERT, F.; MUTTER, M.; SCHINZEL, A. Impact of prenatal diagnosis on the prevalence of live births with Down syndrome in the eastern half of Switzerland. **Swiss Medical Weekly**, v. 132; p. 478-484, 2002.

BOY, R.; NETO J. G. B.; VARGAS, F. R.; FONTANA, C.; ALMEIDA, J. C. C.; LLERENA JUNIOR, J. Síndrome de Down - análise clínica, citogenética e epidemiológica de 165 casos. **Jornal de Pediatria**, v. 71, n. 2, p. 88-92, 1995.

BRASIL. **Departamento de informática do SUS**. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: 4 março 2010.

BRASIL. Resolução RE nº 899 de 29 de maio de 2003. **Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos"**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, Brasília, 2 jun. 2003.

BRUHL, H. H.; FONI, J.; LEE, Y. H.; MADOW, A. Plasma Concentrations of Magnesium, Lead, Lithium, Copper, and Zinc in Mentally Retarded Persons. **American Journal of Mental Deficiency**, v. 92, n. 1, p. 103-111, 1987.

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. **Biological Trace Element Research**, v. 67, p. 257-268, 1999.

BUZATTO, L. L.; BERESIN, R. Qualidade de vida dos pais de crianças portadoras da síndrome de Down. **Einstein**, v. 6, n. 2, p.175-181, 2008.

CAROTHERS, A. D.; CASTILLA, E. E.; DUTRA, M. G.; HOOK, E. B. Search for Ethnic, Geographic, and Other Factors in the Epidemiology of Down Syndrome in South America: Analysis of Data From the ECLAMC Project, 1967-1997. **American Journal of Medical Genetics**, v. 103, p. 149-156, 2001.

CASTELÃO, T. B.; SCHIAVO, M. R.; JURBERG, P. Sexualidade da pessoa com síndrome de Down. **Revista de Saúde Pública**, v. 37, n. 1, p.32-39, 2003.

CENGIZ, M.; SEVEN, M.; CENGIZ, S.; YUKSEL, A.; ISCAN, M. Y. Vitamin and mineral status in Down syndrome. **Trace elements and electrolytes**, v. 17, n. 3, p. 156-160, 2000.

CHAUDHARY, D. P.; SHARMA, R.; BANSAL, D. D. Implications of Magnesium Deficiency in Type 2 Diabetes: A Review. **Biological Trace Element Research**, v. 134, p. 119-129, 2010.

CHENG, S.; LEONARD, J. L.; DAVIS, P. J. Molecular Aspects of Thyroid Hormone Actions. **Endocrine Reviews**, v. 31, n. 2, p. 139-170, 2010.

CHOI, J. H. K.; BERGER, J. D.; MAZZELLA, M. J.; MORALES-CORRALIZA, J.; CATALDO, A. M.; NIXON, R. A.; GINSBERG, S. D.; LEVY, E.; MATHEWS, P. M. Age-dependent dysregulation of brain amyloid precursor protein in the Ts65Dn Down syndrome mouse model. **Journal of Neurochemistry**, v. 110, p. 1818-1827, 2009.

COMBS JUNIOR, G. F.; MIDTHUNE, D. N.; PATTERSON, K. Y.; CANFIELD, W. K.; HILL, A. D.; LEVANDER, O. A.; TAYLOR, P. R.; MOLER, J. E.; PATTERSON, B. H. Effects of selenomethionine supplementation on selenium status and thyroid hormone concentrations in healthy adults. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 89, p. 1808-1814, 2009.

DARE, G. L. R.; MAGALHÃES, P. K. R.; CASTRO, M.; MACIEL, L. M. Z. Peripheral Parameters of Thyroid Hormone Action in Resistance to Thyroid Hormone Syndrome: A Focus on Mineral Metabolism. **Thyroid**, v. 19, n. 7, p. 785-787, 2009.

DAVIDSON, M. A. Primary Care for Children and Adolescents with Down Syndrome. **Pediatric Clinics of North America**, v. 55, p. 1099-1111, 2008.

DERUMEAUX, H.; VALEIX, P.; CASTETBON, K.; BENSIMON, M.; BOUTRON-RUAULT, M.; ARNAUD, J.; HERCBERG, S. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. **European Journal of Endocrinology**, v. 148, p. 309-315, 2003.

DIAS, V. M. A.; NUNES, J. C. R.; ARAÚJO, S. S.; GOULART, E. M. A. Avaliação etiológica da hipertirotrópinemia em crianças com síndrome de Down. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 1, p. 79-84, 2005.

DISASHI, T.; IWAOKA, T.; INQUE, J.; NAOMI, S.; FUJIMOTO, Y.; UMEDA, T.; TOMITA, K. Magnesium Metabolism in Hyperthyroidism. **Endocrine Journal**, v. 43, n. 4, p. 397-402, 1996.

DIXON, N. A.; CRISSMAN, B. G.; SMITH, B.; ZIMMERMAN, S. A.; WORLEY, G.; KISHNANI, P. S. Prevalence of Iron Deficiency in Children with Down Syndrome. **The Journal of Pediatrics**, v. 157, n. 6, p. 967-971, 2010.

DOLK, H.; LOANE, M.; GARNE, E.; WALLE, H.; QUEISSER-LUFT, A.; VIGAN, C.; ADDOR, M. C.; GENER, B.; HAEUSLER, M.; JORDAN, H.; TUCKER, D.; STOLL, C.; FEIJOO, M.; LILLIS, D.; BIANCHI, F. Trends and geographic inequalities in the prevalence of Down syndrome in Europe, 1980-1999. **Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique**, v. 53, p. 2S87-2S95, 2005.

DUARTE, G. A.; OSIS, M. J. D.; FAÚNDES, A.; SOUSA, M. H. Aborto e legislação: opinião de magistrados e promotores de justiça brasileiros. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 1-15, 2010.

DUNTAS, L. H. The Role of Selenium in Thyroid Autoimmunity and Cancer. **Thyroid**, v. 16, n. 5, p. 455-461, 2006.

DUNTAS, L. H. Selenium and the Thyroid: A Close-Knit Connection. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, p. 5180-5188, 2010.

EFTEKHARI, M. H.; KESHAVARZ, S. A.; JALALI, M.; ELGUERO, E.; ESHRAGHIAN, M. R.; SIMONDON, K. B. The relationship between iron status and thyroid hormone concentration in iron-deficient adolescent Iranian girls. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 15, n. 1, p. 50-55, 2006.

ELLIS, J. M.; TAN, H. K.; GILBERT, R. E.; MULLER, D. P. R.; HENLEY, W.; MOY, R.; PUMPHREY, R.; ANI, C.; DAVIES, S.; EDWARDS, V.; GREEN, H.; SALT, A.; LOGAN, S. Supplementation with antioxidants and folic acid for children with Down's syndrome: randomised controlled trial. **British Medical Journal**, v. 336, p. 594-597, 2008.

ERDAL, M.; SAHIN, M.; HASIMI, A.; UCKAYA, G.; KUTLU, M.; SAGLAM, K. Trace Element Levels in Hashimoto Thyroiditis Patients with Subclinical Hypothyroidism. **Biological Trace Element Research**, v. 123, p. 1-7, 2008.

FAIRWEATHER-TAIT, S. J.; COLLINGS, R.; HURST, R. Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 91, p. 1484S-1491S, 2010.

FANG, J.; SEKI, T.; MAEDA, H. Therapeutic strategies by modulating oxygen stress in cancer and inflammation. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 61, p. 290-302, 2009.

FARWELL, A. P.; BRAVERMAN, L. E. Tireóide e fármacos antitireoidianos. In: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006.

FREEMAN, S. B.; BEAN, L. H.; ALLEN, E. G.; TINKER, S. W.; LOCKE, A. E.; DRUSCHEL, C.; HOBBS, C. A.; ROMITTI, P. A.; ROYLE, M. H.; TORFS, C. P.; DOOLEY, K. J.; SHERMAN, S. L. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. **American Journal of Medical Genetics**, v. 10, n. 3, p. 173-180, 2008.

GAETKE, L. M.; CHOW, C. K. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. **Toxicology**, v. 189, p.147-163, 2003.

GALE, L.; WIMALARATNA, H.; BRODODIHARJO, A.; DUGGAN, J. A. Down's syndrome is strongly associated with coeliac disease. **Gut**, v. 40, p. 492-496, 1997.

GARCEZ, M. E.; PERES, W.; SALVADOR, M. Oxidative Stress and Hematologic and Biochemical Parameters in Individuals with Down Syndrome. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 80, n. 12, p. 1607-1611, 2005.

GÄRTNER, R.; GASNIER, B. C. H.; DIETRICH, J. W.; KREBS, B.; ANGSTWURM, M. W. A. Selenium Supplementation in Patients with Autoimmune Thyroiditis Decreases Thyroid Peroxidase Antibodies Concentrations. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 4, p.1687-1691, 2002.

GODAY-ARNO, A.; CERDA-ESTEVA, M.; FLORES-LE-ROUX, J. A.; CHILLARON-JORDAN, J. J.; CORRETGER, J. M.; CANO-PÉREZ, J. F. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS). **Clinical Endocrinology**, v. 71, p. 110-114, 2009.

- GOOR, J. C. V.; MASSA, G. G. Increased incidence and prevalence of diabetes mellitus in Down's syndrome. **Archives of Disease in Childhood**, v. 77, p. 183-188, 1997.
- GRANZOTTI, J. A.; PANETO, I. L. C.; AMARAL, F. T. V.; NUNES, M. A. Incidência de cardiopatias congênitas na Síndrome de Down. **Jornal de Pediatria**, v. 71, n. 1, p. 28-30, 1995.
- GROTTO, H. Z. W. Fisiologia e metabolismo do ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p. 8-17, 2010.
- GUIMARÃES, M. M. Avaliação do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano em crianças com síndrome de Down. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 4, 2002.
- GUO, C.; CHEN, P.; YEH, M.; HSIUNG, D.; WANG, C. Cu/Zn ratios are associated with nutritional status, oxidative stress, inflammation, and immune abnormalities in patients on peritoneal dialysis. **Clinical Biochemistry**, v. 44, p. 275–280, 2011.
- GUSMÃO, F. A. E.; TAVARES, E. J. M.; MOREIRA, L. M. A. Idade Materna e síndrome de Down no Nordeste do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 4, p. 973-978, 2003.
- HAMBIDGE, M. Human Zinc Deficiency. **The Journal of Nutrition**, v. 130, p. 1344S-1349S, 2000.
- HARVEY, L. J.; ASHTON, K.; HOOPER, L.; CASGRAIN, A.; FAIRWEATHER-TAIT, S. J. Methods of assessment of copper status in humans: a systematic review. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 89, p. 2009S–2024S, 2009.
- HENDERSON, A.; LYNCH, S. A.; WILKINSON, S.; HUNTER, M. Adults with Down's Syndrome: the prevalence of complications and health care in the community. **British Journal of General Practice**, v. 57, p. 50-55, 2007.
- HESS, S. Y.; ZIMMERMANN, M. B.; ARNOLD, M.; LANGHANS, W.; HURRELL, R. F. Iron Deficiency Anemia Reduces Thyroid Peroxidase Activity in Rats. **American Society for Nutritional Sciences**, v. 132, p. 1951-1955, 2002.
- HUNT, J. R. Algorithms for iron and zinc bioavailability: are they accurate? **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 80, p.257-262, 2010.
- INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL (INMETRO). Orientações sobre Validação de Métodos de Ensaio Químicos, 2007. Disponível em: <[http://www.inmetro.gov.br/Sidoq/Arquivos/CGCRE/DOQ/DOQ-CGCRE-8\\_02.pdf](http://www.inmetro.gov.br/Sidoq/Arquivos/CGCRE/DOQ/DOQ-CGCRE-8_02.pdf)>. Acesso em: 10 dezembro 2010.
- ISGUVEN, P.; ARSLANOGLU, I.; EROL, M.; YILDIZ, M.; ADAL, E.; ERGUVEN, M. Serum Levels of Ghrelin, Leptin, IGF-I, IGFBP-3, Insulin, Thyroid Hormones and Cortisol in Prepubertal Children with Iron Deficiency. **Endocrine Journal**, v. 54, v. 6, p. 985-990, 2007.

- JAMES, R.; KINSEY, S. Haematological disorders in Down syndrome. **Paediatrics and Child Health**, v. 19, n. 8, p. 377-380, 2009.
- JIMÉNEZ-LÓPEZ, V.; ARIAS, A.; ARATA-BELLABARBA, G.; VIVAS, E.; DELGADO, M. C.; PAOLI, M. Concentration of thyrotropic hormone and free thyroxin in children with Down's syndrome. **Investigación clínica**, v. 42, p. 123-130, 2001.
- JOHNSON, Z.; LILLIS, D.; DELANY, V.; HAYES, C.; DACK, P. The epidemiology of Down syndrome in four counties in Ireland 1981-1990. **Journal of Public Health Medicine**, v. 18, n. 1, p. 78-86, 1996.
- JOMOVA, K.; VALKO, M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. **Toxicology**, v. 283, p. 65-87, 2011.
- KADRABOVÁ, J.; MADÁRIC, A.; SUSTROVÁ, M.; GINTER, E. Changed serum trace element profile in Down's syndrome. **Biological Trace Element Research**, v. 54, p. 201-206, 1996.
- KANAVIN, O. V.; AASETH, J.; BIRKETVEDT, G. S. Thyroid Hypofunction in Down's Syndrome: Is It Related to Oxidative Stress? **Biological Trace Element Research**, v. 78, p. 35-42, 2000.
- KANDHRO, G. A.; KAZI, T. G.; AFRIDI, H. I.; KAZI, N.; BAIG, J. A.; ARAIN, M. B.; SIRAJUDDIN; SHAH, A. Q.; SARFRAZ, R. A.; JAMALI, M. K.; SYED, N. Effect of zinc supplementation on the zinc level in serum and urine and their relation to thyroid hormone profile in male and female goitrous patients. **Clinical Nutrition**, v. 28, p. 162-168, 2009.
- KARADEMİR, B. The Effects of Oral Levothyroxine Sodium Application on Serum Copper Concentration in Rabbits. **Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi**, v. 15, n. 6; p. 937-942, 2009.
- KARLSSON, B.; GUSTAFSSON, J.; HEDOV, G.; IVARSSON, S. A.; ANNERÉN, G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. **Archives of Disease in Childhood**, v. 79, p. 242-245, 1998.
- KARMISHOLT, J.; ANDERSEN, S.; LAURBERG, P. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. **European Journal of Endocrinology**, 164, p. 317-323, 2011.
- KING, J. C. Zinc: an essential but elusive nutrient. **The American Journal of Clinical Nutrition**, p. 1S-6S, 2011.
- KÖHRLE, J.; GÄRTNER, R. Selenium and thyroid. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 23, p. 815-827, 2009.
- KOURY, J. C.; DONANGELO, C. M. Homeostase de cobre e atividade física. **Revista de educação física**, v. 136, p. 47-56, 2007.

LEBLONDEL, G.; LE BOUIL, A.; ALLAIN, P. Influence of thyroparathyroidectomy and thyroxine replacement on Cu and Zn cellular distribution and on the metallothionein level and induction in rats. **Biological Trace Element Research**, v. 32, p. 281-288, 1992.

LIMA, G. B.; CAPRA, M. E. Z.; FRANTZ, B. C.; LEITE, J. C. L.; GIUGLIANI, R. Síndrome de Down: características clínicas, perfil epidemiológico e citogenético em recém-nascidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Amrigs**, v. 40, n. 1, p. 8-13, 1996.

LIMA, A. L.; CARDOSO, B. R.; COZZOLINO, S. F. Nutritional Status of Zinc in Children with Down Syndrome. **Biological Trace Element Research**, v. 133, p. 20-28, 2010.

LOBO, A. S.; TRAMONTE, V. L. C. Efeitos da suplementação e da fortificação de alimentos sobre a biodisponibilidade de minerais. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 1, p. 107-113, 2004.

LOWE, N. M.; FEKETE, F.; DECSI, T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 89, p. 2040S-2051S, 2009.

LUTSENKO, S. Human copper homeostasis: a network of interconnected pathways. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 14, p. 211-217, 2010.

MACÊDO, E. M.; AMORIM, M. A. F.; SILVA, A. C. S.; CASTRO, C. M. M. B. Efeitos da deficiência de cobre, zinco e magnésio sobre o sistema imune de crianças com desnutrição grave. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 28, n. 3, p. 329-336, 2010.

MARET, W. Metals on the move: zinc ions in cellular regulation and in the coordination dynamics of zinc proteins. **Biomaterials**, v. 24, n. 3, p. 411-418, 2011.

MARQUES, R. C.; MARREIRO, D. N. Aspectos metabólicos e funcionais do zinco na síndrome de Down. **Revista de Nutrição**, v. 19, n. 4, p. 501-510, 2006.

MARQUES, R. C.; SOUSA, A. F.; MONTE, S. J. H.; OLIVEIRA, F. E.; NOGUEIRA, N. N.; MARREIRO, D. N. Zinc Nutritional Status in Adolescents with Down Syndrome. **Biological Trace Element Research**, v. 120, p. 11-18, 2007.

MARREIRO, D. N.; DE SOUSA, A. F.; NOGUEIRA, N. N.; OLIVEIRA, F. E. Effect of Zinc Supplementation on Thyroid Hormone Metabolism of Adolescents with Down Syndrome. **Biological Trace Element Research**, v. 129, p. 20-27, 2009.

MARTINS, M. P. **Função tireoidiana e níveis de zinco na Síndrome de Down**. 2008. 59 f. Dissertação (Mestrado em Endocrinologia) – Pós-Graduação em Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

MEGUID, N. A.; KHOLOUSSI, N. M.; AFIFI, H. H. Evaluation of Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase Enzymes and Their Cofactors in Egyptian

Children with Down's Syndrome. **Biological Trace Element Research**, v. 82, p. 21-28, 2001.

MEGUID, N. A.; DARDIR, A. A.; EL-SAYED, E. M.; AHMED, H. H.; HASHISH, A. F.; EZZAT, A. Homocysteine and oxidative stress in Egyptian children with Down syndrome. **Clinical Biochemistry**, v. 43, p. 963–967, 2010.

MEHTA, P. D.; CAPONE, G.; JEWELL, A.; FREEDLAND, R. L. Increased amyloid  $\beta$  protein levels in children and adolescents with Down syndrome. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 254, p. 22-27, 2007.

MIAO, L.; CLAIR, D. K. S. Regulation of superoxide dismutase genes: Implications in disease. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 47, p. 344-356, 2009.

MONCAYO, R.; KROISS, A.; OBERWINKLER, M.; KARAKOLCU, F.; STARZINGER, M.; KAPELARI, K.; TALASZ, H.; MONCAYO, H. The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma. **BMC Endocrine Disorders**, v.8, n. 2, p. 1-12, 2008.

MONTEIRO, C. P.; VARELA, A.; PINTO, M.; NEVES, J.; FELISBERTO, G. M.; VAZ, C.; BICHO, M. P.; LAIRES, M. J. Effect of an aerobic training on magnesium, trace elements and antioxidant systems in a Down syndrome population. **Magnesium Research**, v. 10, n. 1, p. 65-71, 1997.

MOREIRA, L. M. A.; GUSMÃO, F. A. F. Aspectos genéticos e sociais da sexualidade em pessoas com síndrome de Down. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 24, n. 2, p. 94-99, 2002.

NASCIMENTO, D. A. **Valores de referência para cobre e zinco no plasma e no eritrócito em adultos universitários na cidade de Natal – RN**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2006.

NAVARRO-ALARCON, M.; CABRERA-VIQUE, C. Selenium in food and the human body: A review. **Science of the Total Environment**, v. 400, p. 115-141, 2008.

NAVARRO-GONZÁLEZ, J. F.; MORA-FERNÁNDEZ, C.; GARCÍA-PÉREZ, J. Clinical Implications of Disordered Magnesium Homeostasis in Chronic Renal Failure and Dialysis. **Seminars in Dialysis**, v. 22, n. 1, p. 37-44, 2009.

NAZER, J. H.; AGUILA, A. R.; CIFUENTES, L. O. Vigilancia epidemiológica del síndrome de Down en Chile, 1972 a 2005. **Revista Medica de Chile**, v. 134, n. 12, p. 1549-1557, 2006.

NIES, D. H. How cells control zinc homeostasis. **Science**, v. 317, p. 1695-1696, 2007.

NILLNI, E. A. Regulation of the hypothalamic Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) neuron by neuronal and peripheral inputs. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 31, p. 134-156, 2010.

NOBILI, F.; VIGNOLINI, F.; FIGUS, E.; MENGHERI, E. Treatment of Rats with Dexamethasone or Thyroxine Reverses Zinc Deficiency-Induced Intestinal Damage. **The Journal of Nutrition**, v. 127, n. 9, p. 1807-1813, 1997.

OLIVARES, E. L.; CARVALHO, D. P. Thyroid hormone metabolism in heart failure: iodothyronine deiodinases in focus. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity**, v. 17, p. 414-417, 2010.

PAPP, L. V.; LU, J.; HOLMGREN, A.; KHANNA, K. K. From Selenium to Selenoproteins: Synthesis, Identity, and Their Role in Human Health. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 9, n. 7, p. 775-806, 2007.

PATRICK, L. Thyroid Disruption: Mechanisms and Clinical Implications in Human Health. **Alternative Medicine Review**, v. 14, n. 4, p. 326-346, 2009.

PLUM, L. M.; RINK, L.; HAASE, H. The Essential Toxin: Impact of Zinc on Human Health. **International Journal of Environment Research and Public Health**, v. 7, p. 1342-1365, 2010.

PONTES, A. A. N.; ADAN, L. F.; COSTA, A. D. M.; BENÍCIO, A. V. L.; SILVA, C. R. A.; MORAIS, R. M.; PEDROSA, V. C. Prevalência de Doenças da Tireóide em Uma Comunidade do Nordeste Brasileiro. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 46, n. 5, p. 544-549, 2002.

PRASHER, V. P.; GOSLING, P.; BLAIR, J. Role of Iron in Alzheimer-type Dementia in Down Syndrome. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 13, p. 818-819, 1998.

REIS, N. T. **Nutrição clínica: Interações**. Rio de Janeiro: Rubio, 2004. 580 p.

RIBEIRO, L. M. A.; JACOB, C. M. A.; PASTORINO, A. C.; KIM, C. A. E.; FOMIN, A. B. F.; CASTRO, A. P. B. M. Evaluation of factors associated with recurrent and/or severe infections in patients with Down's syndrome. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 2, p. 141-148, 2003.

ROMAÑA, D. L.; OLIVARES, M.; UAUY, R.; ARAYA, M. Risks and benefits of copper in light of new insights of copper homeostasis. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 25, p. 3-13, 2011.

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? **Down Syndrome Research and Practice**, v. 8, n. 1, p. 25-28, 2002.

ROVER JÚNIOR, L.; HÖEHR, N. F.; VELLASCO, A. P.; KUBOTA, L. T. Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutatona associado a métodos

eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo. **Química Nova**, v. 24, n. 1, p. 112-119, 2001.

SALES, C.H. **Avaliação do status de magnésio em pacientes com diabetes mellitus tipo 2**. 2008. 180f. Dissertação (Mestrado em Ciência de Alimentos) – Pós Graduação em Ciência dos Alimentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

SETIAN, N. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. **Jornal de Pediatria**, v. 83, p. S209-S216, 2007.

SHARMA, M.; ARONOW, W. S.; PATEL, L.; GANDHI, K.; DESAI, H. Hyperthyroidism. **Medical Science Monitor**, v. 17, n. 4, p. 85-91, 2011.

SHAWKY, R. M.; ABDELAZIZ, E. A.; ELHOSSINY, R. M.; AHMED, M. E. Glutathione Peroxidase Enzyme and Selenium Level in Patients with Down Syndrome. **The Egyptian Journal of Medical Human Genetics**, v. 5, n. 1, p. 103-109, 2004.

SIMSEK, G.; ANDICAN, G.; UNAL, E.; HATEMI, H.; YIGIT, G.; CANDAN, G. Calcium, Magnesium, and Zinc Status in Experimental Hyperthyroidism. **Biological Trace Element Research**, v. 57, p. 131-137, 1997.

STRYDOM, A.; DICKINSON, M. J.; SHENDE, S.; PRATICO, D.; WALKER, Z. Oxidative stress and cognitive ability in adults with Down syndrome. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 33, p. 76-80, 2009.

SPIEGEL, D. M. Magnesium in Chronic Kidney Disease: Unanswered Questions. **Blood Purification**, v. 31, p. 172-176, 2011.

TAKEUCHI, A.; EHARA, H.; OHTANI, K.; MAEGAKI, Y.; NANBA, Y.; NAGATA, I.; TOYOSHIMA, M.; KONDO, A.; NAKAI, S.; TAKESHITA, K.; OHNO, K. Live Birth Prevalence of Down Syndrome in Tottori, Japan, 1980–1999. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 146, p. 1381-1386, 2008.

TEKSEN, F.; SAYLI, B. S.; AYDIN, A.; SAYAL, A.; ISIMER, A. Antioxidative Metabolism in Down Syndrome. **Biological Trace Element Research**, v. 63, p. 123-127, 1998.

TENREIRO, C. M.; HEVIA, F. A.; DEHLI, C. R.; TORAL, J. F.; LÓPEZ, E. G.; GALÁN, I. R. Frecuencia del síndrome de Down en Asturias y tendencia temporal, 1990–2004. **Medicina Clínica**, v. 132, n. 15, p. 580-584, 2009.

THIEL, R. J.; FOWKES, S.W. Down syndrome and epilepsy: a nutritional connection? **Medical Hypotheses**, v. 62, p. 35-44, 2004.

THIEL, R. J.; FOWKES, S.W. Down syndrome and thyroid dysfunction: Should nutritional support be the first-line treatment? **Medical Hypotheses**, v. 69, p. 809-815, 2007.

TURKER, O.; KUMANLIOGLU, K.; KARAPOLAT, I.; DOGAN, I. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. **Journal of Endocrinology**, v. 190, p.151-156, 2006.

TUYZUZ, B.; BEKER, D. B. Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. **Acta Paediatrica Scandinavica**, v. 90, p. 1389 -1393, 2001.

UMBELINO, D. C.; ROSSI, E. A. Deficiência de ferro: conseqüências biológicas e propostas de prevenção. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 27, n. 2, p.103-112, 2006.

VIGAN, C.; KHOSHNOOD, B.; CADIO, E.; VODOVAR, V.; GOFFINET, F. Prenatal diagnosis and prevalence of Down syndrome in the Parisian population, 2001–2005. **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, v. 36, p. 146-150, 2008.

VILAS BOAS, L. T. V.; ALBERNAZ, E. P.; COSTA, R. G. Prevalência de cardiopatias congênitas em portadores da síndrome de Down na cidade de Pelotas (RS). **Jornal de Pediatria**, v. 85, p. 403-407, 2009.

VIS, J. C.; DUFFELS, M. G.; WINTER, M. M.; WEIJERMAN, M. E.; COBBEN, J. M.; HUISMAN, S. A.; MUIJTER, B. J. M. Down syndrome: a cardiovascular perspective. **Journal of Intellectual Disability Research**, v. 53, n. 5, p. 419-425, 2009.

VÖLZKE, H.; WALLASCHOFSKI, H.; WOLFF, B.; BERGER, K.; JOHN, U.; DÖRR, M. Thyroid Function and Serum Ferritin Levels: The Study of Health in Pomerania. **Thyroid**, v. 16, n. 7, p. 681-686, 2006.

WEBB, D.; ROBERTS, I.; VYAS, P. Haematology of Down syndrome. **Archives of Disease in Childhood**, v. 92, p. 503-507, 2007.

WEIJERMAN, M. E.; FURTH, M. V.; NOORDEGRAAF, A. V.; WOUWE, J. P. V.; BROERS, C. J. M.; GEMKE, R. J. B. J. Prevalence, Neonatal Characteristics, and First-Year Mortality of Down Syndrome: A National Study. **The Journal of Pediatrics**, v. 1, p. 15-19, 2008.

WEIJERMAN, M. E.; WINTER, J. P. Clinical practice: The care of children with Down syndrome. **European Journal of Pediatrics**, v. 169, n. 12, p. 1445-1452, 2010.

YENIGUN, A.; OZKINAY, F.; COGULU, O.; COKER, C.; CETINER, N.; OZDEN, C.; AKSU, O.; OZKINAY, C. Hair zinc level in Down syndrome. **Down Syndrome Research and Practice**, v. 9, n. 2, p. 53-57, 2004.

ZAGO, M. P.; OTEIZA, P. I. The antioxidant properties of zinc: interactions with iron and antioxidants. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 31, n. 2, p. 266-274, 2001.

## APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
PRO-REITORIA DE PESQUISA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF  
36036900- JUIZ DE FORA - MG – BRASIL

NÚCLEO DE IDENTIFICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO ANALÍTICA

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: PROFª DRª NÁDIA REZENDE BARBOSA RAPOSO

COLABORADORES: PROF DR JORGE EDUARDO DE SOUZA SARKIS / PROFª DRª ELIZABETH LEMOS CHICOUREL / NATALIA OLIVEIRA CALIL

ENDEREÇO: FACULDADE DE FARMÁCIA E BIOQUÍMICA - CAMPUS UFJF - CEP: 36.036-330 – JUIZ DE FORA – MG

FONE: (32) 2102-3809 / 9112-4514

E-MAIL: NADIAFOX@GMAIL.COM / NATCALIL@GMAIL.COM

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O indivíduo sob sua responsabilidade legal está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa intitulada “Avaliação do teor de micronutrientes em portadores de síndrome de Down”. Neste estudo, pretendemos determinar o teor de micronutrientes dos pacientes com síndrome de Down assistidos no Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente/PAM Andradas do município de Juiz de Fora – MG, a fim de correlacioná-los com o possível desenvolvimento de hipotireoidismo nesta população.

Com esta pesquisa, pretendemos saber se o desenvolvimento de hipotireoidismo, observado em alguns indivíduos com síndrome de Down, pode estar relacionado com alterações nas quantidades de alguns micronutrientes no organismo destas pessoas, como selênio, zinco, cobre e ferro. A partir disso, poderemos estabelecer a necessidade de ingestão de alimentos contendo estes elementos para a melhoria da saúde destes pacientes. Portanto, precisamos comparar os resultados obtidos das pessoas com síndrome de Down com os resultados de quem não possui esta síndrome, sendo necessária a participação de voluntários sadios nesta pesquisa.

O presente estudo é classificado como de risco mínimo e para sua execução será feita uma única coleta de sangue, no momento da coleta realizada para acompanhamento dos pacientes (exames de rotina), sendo fornecido um tubo extra pelos pesquisadores. O procedimento de coleta de sangue pode, eventualmente, ocasionar hematomas. No entanto, possíveis conseqüências decorrentes deste procedimento de coleta, apresentados pelo paciente no momento da mesma, serão atendidos pela equipe do Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente.

As amostras de sangue dos participantes da pesquisa serão utilizadas somente para fins desta pesquisa e prosseguirão para descarte por incineração, através de coleta seletiva realizada na UFJF.

Para o indivíduo sob sua responsabilidade legal participar deste estudo ele (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para autorizar a participação ou recusá-la. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o indivíduo sob sua responsabilidade legal será atendido pelo pesquisador.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
 PRO-REITORIA DE PESQUISA  
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF  
 36036900- JUIZ DE FORA - MG – BRASIL

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. O nome do indivíduo sob sua responsabilidade legal ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O mesmo não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no Núcleo de Identificação e Quantificação Analítica (UFJF) e a outra será fornecida a você.

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_, responsável por \_\_\_\_\_, fui informado (a) dos objetivos do estudo “Avaliação do teor de micronutrientes em portadores de síndrome de Down”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em autorizar a participação neste estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

Nome	Assinatura responsável	Data
------	------------------------	------

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o  
 CEP- COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/UFJF  
 CAMPUS UNIVERSITÁRIO DA UFJF - PRÓ-REITORIA DE PESQUISA  
 CEP 36036.900 FONE:32 3220 3788

Tire suas dúvidas sobre riscos, acesse: <http://www.ufjf.br/comitedeetica/files/2008/12/risco-em-pesquisa3.doc>

Contato do pesquisador: Nádia Rezende Barbosa Raposo

Fone: (32) 3229-3809/ (32) 9112-4514

Endereço: Faculdade de Farmácia e Bioquímica - Campus UFJF - CEP: 36.036-330 – Juiz de Fora – MG

**APÊNDICE B – ARTIGO SUBMETIDO**

**Journal:** São Paulo Medical Journal

**Type of paper:** Short communication

**Title:** Down syndrome: prevalence and comorbidities / Síndrome de Down: prevalência e comorbidades

**Authors:**

**Natalia Oliveira Calil, Pharmacist:** NUPICS, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil.

**Elizabeth Lemos Chicourel, PhD:** NUPICS, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil

**Antônio Santos de Aguiar, MSc:** Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente, Juiz de Fora, MG, Brazil

**Sérgio Ricardo de Carvalho Pereira, Physiotherapist:** Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente, Juiz de Fora, MG, Brazil

**Caíssa Bezerra de Andrade, Student:** Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil

**Gabriel Mostaro Fonseca, Student:** Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil

**Nádia Rezende Barbosa Raposo\*, PhD:** NUPICS, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil; Laboratório de Neurociências, LIM 27, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

\*Corresponding author: NUPICS, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário s/n, Martelos, Juiz de Fora – MG, Brazil. CEP: 36036-900. Tel/fax: 55-32-2102-3809. E-mail: nadiafox@gmail.com

The work was developed in Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde (NUPICS), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil

## **DOWN SYNDROME: PREVALENCE AND COMORBIDITIES ABSTRACT**

**Introduction:** Patients with Down syndrome (DS) often develop some comorbidities, requiring periodic medical monitoring. However, relatively few population studies of Down syndrome are available in Brazil. Thus, this study aims to estimate the prevalence of DS and associated comorbidities in the city of Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil. **Methods:** Retrospective analysis of patient medical records with DS treated in the Child and Adolescent Health Department and residents in Juiz de Fora, from 2004-2008. The studied variables were age, sex, maternal age and associated comorbidities (congenital heart defects and thyroid diseases). **Results:** Two hundred and thirty five patients with DS were treated, of whom 50.6% were male. DS prevalence was 16.6/10,000 live births. The majority of mothers (59.6%) were 35 years of age or older at delivery. Congenital heart defects were present in 31.1% of patients and thyroid disease in 18.8%. **Conclusion:** The estimated prevalence of Down syndrome in Juiz de Fora was similar to the values described for Brazil and Latin America. Patients with DS had an elevated prevalence of congenital heart defects and thyroid diseases when compared to the general population.

**Keywords:** Down syndrome; prevalence; congenital heart defects; thyroid diseases; maternal age.

## **SÍNDROME DE DOWN: PREVALÊNCIA E COMORBIDADES RESUMO**

**Introdução:** Indivíduos com síndrome de Down (SD) desenvolvem frequentemente algumas comorbidades, necessitando de acompanhamento médico periódico. No entanto, poucos dados estão disponíveis sobre esta população no Brasil. Assim, este estudo objetiva estimar a prevalência de SD e comorbidades associadas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. **Métodos:** Análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes com SD, residentes em Juiz de Fora, assistidos no Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente, no período de 2004-2008. As variáveis pesquisadas foram idade, sexo, idade materna e comorbidades associadas (cardiopatias congênitas e disfunções tireoidianas). **Resultados:** Foram atendidos 235 pacientes com SD, dos quais 50,6% eram do sexo masculino. A prevalência de SD foi 16,6/10.000 nascidos vivos. A maioria das mães (59,6%) possuía idade maior ou igual a 35 anos por ocasião do parto. Entre os pacientes, 31,1% eram portadores de cardiopatias congênitas e 18,8% apresentavam disfunções tireoidianas. **Conclusões:** A prevalência de SD encontrada em Juiz de Fora se assemelhou ao descrito para o Brasil e a América Latina. Elevada prevalência de cardiopatias congênitas e de disfunções tireoidianas foram observadas nestes indivíduos, quando comparada à da população em geral.

**Palavras-chave:** Síndrome de Down; prevalência; cardiopatias congênitas; doenças da glândula tireóide; idade materna.

## **INTRODUCTION**

Down syndrome (DS) is caused by trisomy 21 (Hsa21). The majority of patients have primary trisomy (approximately 95%) while other patients have translocation (5%) or mosaic (2 to 3%)<sup>1</sup>. According to Weijerman and Winter, the prevalence of DS in the world is 10/10,000 live births and might be related to advanced maternal age<sup>2</sup>.

In recent decades, there has been a substantial increase in life expectancy of individuals with DS, which is probably related to early diagnosis and treatment of some comorbidities presented by these individuals, including congenital heart defects, which directly influence both the prognosis and survival of patients<sup>1</sup>. Individuals with DS also often develop thyroid diseases like hypothyroidism, which represents the majority of cases, present in approximately 30% of these individuals<sup>3</sup>.

Data about prevalence and clinical conditions associated with this chromosome disorder in Latin America are available through the Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC). In Brazil, there are eleven participating hospitals in ECLAMC, nine of these are located in the southeastern region of the country. In the state of Minas Gerais, just the capital city is included in the study<sup>4</sup> and no data was found in medical literature about individuals with DS residing in other regions of the state.

Thus, this study describes the epidemiological characteristics and comorbidities associated to individuals with DS in the city of Juiz de Fora, located in the Zona da Mata Region of the Brazilian state of Minas Gerais. The information generated from this study will be important to guide health care workers in providing care to these patients, and may subsidize the development of public policies on behalf of individuals with DS in this region.

## **METHODS**

Retrospective study conducted from the analysis from medical records of 235 patients with DS, cared for in the Child and Adolescent Health Department between 2004 and 2008, which is a reference center in the care of these individuals who are residents in the city of Juiz de Fora (MG). The studied variables were age, sex, maternal age and associated comorbidities (congenital heart defects and thyroid diseases).

The number of live births in Juiz de Fora was obtained through the Department of Informatics of the Unified Health System (DATASUS), based on the mother's residence and birth year<sup>5</sup>. The prevalence of live births with DS in Juiz de Fora was calculated considering the number of DS patients born from 2004 to 2008 and the number of live births in the city during the same period.

Maternal age of individuals with DS births was compared to maternal age of all live births in Juiz de Fora in the studied period using data available in DATASUS<sup>5</sup>.

We used the *Statistical Package for the Social Sciences* 14.0 (Chicago, USA) for statistical analysis. The associations between the sex and comorbidity variables were verified by the Chi-square test.

The conducted research was approved by the Committee for Ethics in Research at the Federal University of Juiz de Fora (001/2011).

## RESULTS

The 235 individuals participating in this study had an average age of  $15.3 \pm 11.8$  years at the time of data collection and 119 (50.6%) were male. The prevalence of DS live births in Juiz de Fora was estimated at 16.6/10,000 live births.

From the data available at DATASUS about births in Juiz de Fora in the studied period, it was possible to compare the age of mothers of children born with DS observed in this study with the age of mothers of all live births in this city (Figure 1). The mean maternal age observed among mothers of individuals with DS in this study was  $34.0 \pm 8.6$  years, while the mean maternal age of all live births was 26.7 years. The percentage of mothers who were 35 years of age or older at obstetric delivery in the group of mothers of individuals with DS was 59.6%, while the percentage in the group of mothers of all live births was 14.3%. The frequency of congenital heart defects and thyroid diseases among patients with DS are shown in Table 1.

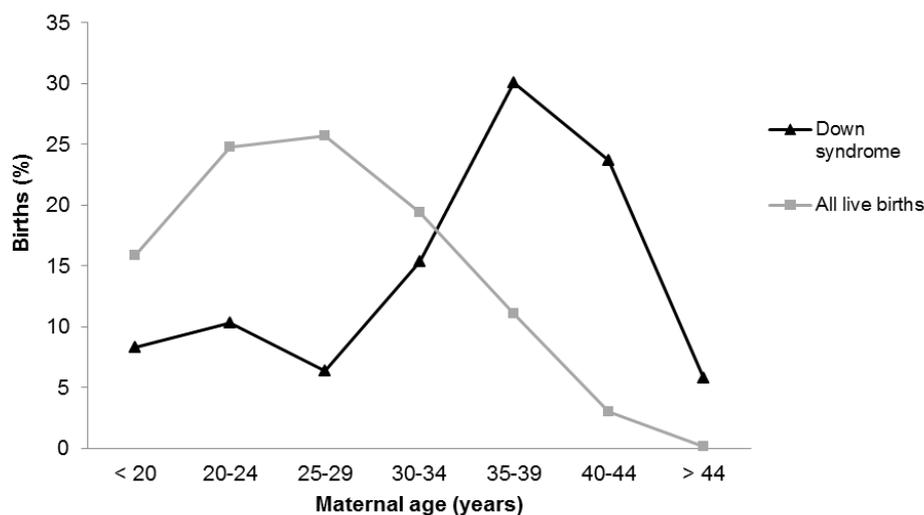


Figure 1. Percentage distribution of births according to maternal age in the group of individuals with Down syndrome and in the group of all live births in Juiz de Fora (MG, Brazil) during the period of 2004 to 2008.

Table 1. Frequency of congenital heart defects and thyroid diseases according to age and sex among individuals with Down syndrome, Juiz de Fora (MG, Brazil).

Sex	Cases	Congenital heart defects*			Thyroid diseases					
					Hypothyroidism			Hyperthyroidism		
		n	%	Age (years)	n	%	Age (years)	n	%	Age (years)
Male	119	44	37.0	13.6±10.6	15	12.6	22.9±12.9	0	0	-
Female	116	29	25.0	11.9±8.6	26	22.4	20.5±11.1	3	2.6	25.7±22.7
TOTAL	235	73	31.0	12.9±9.8	41	17.5	21.4±11.7	3	1.3	25.7±22.7

\*p=0,047 for the distribution of congenital heart defects between sexes evaluated by the Chi-square test.

## DISCUSSION

The prevalence of DS observed in Juiz de Fora (16.6/10,000 live births) is similar to that described in ECLAMC study for Brazil (15.1/10,000 live births) and for Latin America (15.3/10,000 live births)<sup>4</sup>.

According to Dolk et al.<sup>6</sup>, the prevalence of DS may be influenced by the proportion of women who choose to interrupt the pregnancy due to chromosome disorders detected in prenatal testing. There is a legal prohibition in Brazil for the interruption of pregnancies in similar situations<sup>7</sup>, however, this practice is allowed in some European countries<sup>6</sup>. The prevalence of DS observed in Juiz de Fora is similar to that described in countries where abortion is illegal, such as Ireland and the United

Arab Emirates, where the prevalence of DS varies from 17 to 31/10,000 live births. However, the prevalence of DS is low in countries where abortion is permitted, as in France (from 6.8 to 7.5/10,000 live births), Spain (from 6.5 to 12.7/10,000 live births) and England (from 8.8 to 10.6/10,000 live births)<sup>6</sup>.

Epidemiological data demonstrate a direct relationship between the woman's age at obstetric delivery and the birth of children with chromosome disorders<sup>2,4</sup>. Similarly, it was observed in Juiz de Fora that mothers of individuals with DS were older than the mothers of all children born in that city during the same period. Maternal age of patients with DS observed in this study ( $34.0 \pm 8.6$  years) was similar to that described to other cities of Brazil<sup>1,4,8,9,10,11,12</sup> and of the world<sup>13,14</sup>. Another maternal risk factor for the birth of children with DS is related to folate metabolism, however, some studies have not observed changes in genes related to this metabolism in mothers of individuals with DS<sup>15,16</sup>.

The prevalence of congenital heart defects among live births of the entire population was estimated at 1.0% by Amorim et al.<sup>17</sup>, who evaluated 29,770 births in Belo Horizonte (MG). The percentage of congenital heart defects diagnosed in individuals with DS in Juiz de Fora (31.0%) was similar to that described in Rio de Janeiro (37.5%) by Boy et al.<sup>18</sup>, however, in other Brazilian centers, this percentage was higher (46.8% to 56.5%)<sup>1,19</sup>. In a population-based study conducted in Atlanta (USA) 1,469 children with DS were assessed and 44% of them had congenital heart defects and atrioventricular septal defects were predominant in female<sup>20</sup>. In contrast, we observed a higher proportion of congenital heart defects in male patients (60.3%) in this study.

The percentage of hypothyroidism (17.5%) found among patients in this study is high compared to that described for the general population (0.5 to 1.0%)<sup>21</sup>, but is similar to that described for individuals with DS<sup>3,22</sup>. In a study conducted in Belo Horizonte (MG) which involved 169 individuals with DS from 1 to 16 years old, it was observed that 39.6% had high levels of pituitary thyroid stimulating hormone (TSH) levels (above 5 mU/L). Moreover, hyperthyroidism was reported in 2.2% of patients<sup>22</sup>, a similar percentage to the found among patients with DS in Juiz de Fora (1.3%). Henderson et al.<sup>3</sup> diagnosed a 23.0% prevalence of hypothyroidism among 64 adults with DS in the United Kingdom.

One hypothesis for the high development of thyroid diseases in individuals with DS would be changes in plasma / serum levels of micronutrients such as

selenium, zinc, copper and iron. These micronutrients are components of enzymes that act in the production of thyroid hormones such as iodothyronine deiodinase and in thyroid protection against damage from reactive oxygen species, such as glutathione peroxidase and superoxide dismutase<sup>23</sup>.

Given the above, it was observed that the prevalence of DS found in Juiz de Fora was similar to that described for Brazil and Latin America. Most mothers of individuals with DS were 35 years or older at the time of obstetric delivery. Individuals with DS presented a high prevalence of congenital heart defects and thyroid diseases, which demonstrates the need for periodic medical monitoring of these patients and public policies that allow their access to health care services.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

The authors gratefully acknowledge CAPES for financial support and Fatima Cristina Frizeiro de Castro Cotta for her technical support.

## **REFERENCES**

1. Vilas Boas LT, Albernaz EP, Costa RG. Prevalence of congenital heart defects in patients with Down syndrome in the municipality of Pelotas, Brazil. *J Pediatr*. 2009;85(5):403-7.
2. Weijerman ME, Winter P. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. 2010;169:1445–52.
3. Henderson A, Lynch SA, Wilkinson S, Hunter M. Adults with Down's syndrome: the prevalence of complications and health care in the community. *Br J Gen Pract*. 2007;57(534):50-5.
4. Carothers AD, Castilla EE, Dutra MG, Hook EB. Search for Ethnic, Geographic, and Other Factors in the Epidemiology of Down Syndrome in South America: Analysis of Data From the ECLAMC Project, 1967-1997. *Am J Med Genet*. 2001;103:149-56.

5. Ministério da Saúde. Departamento de informática do SUS - Cadernos de Informações de Saúde: Minas Gerais. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>. Accessed in 2011 (Apr 10).
6. Dolk H, Loane M, Garne E et al. Trends and geographic inequalities in the prevalence of Down syndrome in Europe, 1980-1999. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2005;53:2S87-95.
7. Duarte GA, Osis MJD, Faúndes A, Sousa MH. Aborto e legislação: opinião de magistrados e promotores de justiça brasileiros. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(3):1-15.
8. Beiguelman B, Krieger H, Silva LM. Maternal age and Down syndrome in Southeastern Brazil. *Braz J Genet*. 1996;19(4):637-40.
9. Bertelli ECP, Biselli JM, Bonfim D, Goloni-Bertollo EM. Clinical profile of children with down syndrome treated in a genetics outpatient service in the southeast of Brazil. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(5):547-52.
10. Lima GB, Capra MEZ, Frantz BC, Leite JCL, Giugliani, R. Síndrome de Down: características clínicas, perfil epidemiológico e citogenético em recém-nascidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Amrigs*. 1996;40(1):8-13.
11. Gusmão FAE, Tavares EJM, Moreira LMA. Idade Materna e síndrome de Down no Nordeste do Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(4):973-8.
12. Ribeiro LMA, Jacob CMA, Pastorino AC et al. Evaluation of factors associated with recurrent and/or severe infections in patients with Down's syndrome. *J Pediatr*. 2003;79(2):141-8
13. Johnson Z, Lillis D, Delany V, Hayes C, Dack P. The epidemiology of Down syndrome in four counties in Ireland 1981-1990. *J Public Health Med*. 1996;18(1):78-86.

14. Nazer JH, Aguila AR, Cifuentes LO. Vigilancia epidemiológica del síndrome de Down en Chile, 1972 a 2005. *Rev Med Chile*. 2006;134(12):1549-57.
15. Biselli JM, Brumatti D, Frigeri VF et al. A80G polymorphism of reduced folate carrier 1 (RFC1) and C776G polymorphism of transcobalamin 2 (TC2) genes in Down's syndrome. *Sao Paulo Med J*. 2008;126(6):329-32.
16. Mendes CC, Biselli JM, Zampieri BL et al. 19-base pair deletion polymorphism of the dihydrofolate reductase (DHFR) gene: maternal risk of Down syndrome and folate metabolism. *Sao Paulo Med J*. 2010;128(4):215-8.
17. Amorim LFP, Pires CAB, Lana, AMA et al. Apresentação das cardiopatias congêntas diagnosticadas ao nascimento: análise de 29.770 recém-nascidos. *J. Pediatr*. 2008;84(1):83-90.
18. Boy R, Neto JGB, Vargas FR et al. Síndrome de Down - análise clínica, citogenética e epidemiológica de 165 casos. *J Pediatr*. 1995;71(2):88-92.
19. Granzotti JA, Paneto ILC, Amaral FTV, Nunes MA. Incidência de cardiopatias congêntas na Síndrome de Down. *J Pediatr*. 1995;71(1):28-30.
20. Freeman SB, Bean LH, Allen EG et al. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med*. 2008;10(3):173-80.
21. Pontes AAN, Adan LF, Costa ADM et al. Prevalência de Doenças da Tireóide em Uma Comunidade do Nordeste Brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(5):544-9.
22. Dias VMA, Nunes JCR, Araújo SS, Goulart EMA. Avaliação etiológica da hipertirotoxinemia em crianças com síndrome de Down. *J Pediatr*. 2005;81(1):79-84.

23. Thiel RJ, Fowkes SW. Down syndrome and thyroid dysfunction: Should nutritional support be the first-line treatment? *Med Hypotheses*. 2007;69:809-15.

## APÊNDICE C – DADOS DOS INDIVÍDUOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

Indivíduo	Grupo	Sexo	Idade (anos)	Selênio (µg/L)	Zinco (µg/dL)	Cobre (µg/dL)	Ferro (µg/dL)	Magnésio (µg/mL)
3	1	Fem	6	43,8	51,4	139,5	57,4	17,94
7	1	Masc	13	37,1	51,2	68,6	86,2	19,79
12	1	Masc	14	46,7	57,4	83,7	121,5	19,26
25	1	Fem	14	42	43,5	112,5	72,4	17,15
32	1	Masc	13	41,6	66,2	131,8	114,4	19,18
34	1	Fem	6	49,2	91,3	118,7	117	17,13
37	1	Fem	12	23,6	54,6	90,4	88,1	16,99
39	1	Masc	8	45	81,1	127,5	113,8	17,16
42	1	Fem	12	37,5	69,4	102,5	94,8	16,62
44	1	Fem	5	32,8	69,7	114,6	145,1	17,24
9	2	Masc	8	37,3	58,4	88,4	94,3	17,26
13	2	Fem	12	45,4	76,7	96,5	157,7	17,14
19	2	Fem	6	24,7	61,8	141	87,2	16,04
24	2	Fem	5	36,1	75,7	98,2	143,3	18,06
33	2	Masc	13	35,9	61	115	93,8	16,62
35	2	Fem	14	69,3	56,9	93,8	84	16,44
38	2	Masc	7	25,3	65,6	129,5	120,5	18,37
40	2	Fem	11	28,6	55,5	105,2	123,7	16,7
48	2	Masc	6	28,9	69,8	141,7	156,4	18,16
52	2	Fem	9	40,7	77,8	119,6	208,7	18,55
1	3	Masc	15	62,2	77,6	76	118	16,69
2	3	Masc	8	46,4	88,8	106,4	111,6	17,89
4	3	Masc	8	40,2	75,5	97,3	165,8	16,7
6	3	Fem	12	43	54,1	109,4	34,2	17,29
8	3	Masc	10	59,5	73,6	112,1	71,1	15,6
10	3	Masc	9	36,8	62,9	82,8	120,8	16,26
11	3	Fem	7	65,2	100,2	96,1	165,5	19,54
14	3	Masc	11	43,3	42,7	55,9	54,3	12,21
15	3	Masc	9	46,7	61,1	93,1	104,4	16,85
17	3	Fem	10	61,2	70,3	103,7	73,6	17,98
18	3	Masc	11	45,4	82,1	75,7	198	17,2
21	3	Fem	10	51,5	70,6	120,9	57,2	16,85
22	3	Fem	5	50,1	100,1	110,8	121,1	18,02
23	3	Fem	12	37,8	71,1	84,6	95	17,23
26	3	Masc	11	45,5	73	97,2	44,2	17,26
27	3	Masc	9	53,5	74,9	97,1	102,8	17,79
28	3	Masc	5	67,6	68,6	112	75	18,83
29	3	Fem	12	43,6	63,9	65	116,6	12,85
30	3	Masc	11	45,5	70	97,6	94,5	16,66
31	3	Fem	15	47	59,2	124,8	76,8	17,93
36	3	Masc	5	43	91,4	101	76,1	17,55
41	3	Masc	9	47,2	49,3	88,3	103,1	14,56

43	3	Masc	8	45,5	62	111,8	91,7	15,81
45	3	Fem	8	40,6	57,8	99,6	97,3	17,36
46	3	Masc	5	40	79,9	104,8	97,9	17,81
47	3	Masc	13	69,6	54,6	103	81,3	18,39
49	3	Masc	6	55,2	61	124,4	103,1	20,97
51	3	Fem	6	.	92,9	104,4	224,9	18,83
53	3	Masc	8	42,7	101,1	135,3	150,6	19,06
54	3	Fem	8	64,8	99,9	97,2	188,9	19,69
57	3	Masc	7	39	51,3	105,2	42,5	14,79
59	3	Fem	5	75,2	97,6	127,9	113,9	17,72
60	3	Masc	9	43	114,5	87,2	212,3	16,79
61	3	Masc	6	43,6	102,1	105,6	127,3	18,04

---

Grupo: 1: Indivíduos com SD eutireoidianos; 2: Indivíduos com SD hipotireoidianos; 3: grupo controle.

## ANEXO A - PARECER 015/2010 - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/UFJF



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
PRO-REITORIA DE PESQUISA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF  
36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

### Parecer nº 015/2010

**Protocolo CEP-UFJF:** 1956.015.2010 **FR:** 316116 **CAAE:** 0013.0.180.000-10

**Projeto de Pesquisa:** "Avaliação do teor de micronutrientes em portadores de Síndrome de Down"

**Area Temática e Fase de Desenvolvimento:** Grupo III

**Pesquisador Responsável:** Profa. Nádia Rezende Barbosa Raposo

**Pesquisadores Participantes:** Profa. Elizabeth Lemos Chicourel, Dr. Jorge Eduardo de Souza Sarkis e Natália Oliveira Calil

**Instituição:** Faculdade de Farmácia e Bioquímica da UFJF/Departamento de Alimentos e Toxicologia

#### Sumário/comentários

- Justificativa: objeto bem delimitado, tema relevante para a área. Os dados descritos na literatura apontam para alterações nos níveis de micronutrientes em indivíduos com Síndrome de Down (SD). A partir deste estudo, espera-se verificar se são observadas estas alterações nos pacientes com SD de Juiz de Fora – MG, em especial para os metais zinco, cobre, ferro, selênio e alumínio. Com estes resultados, seria possível determinar uma correlação entre o teor destes metais e co-morbidades apresentadas por estes pacientes, como déficit cognitivo, hipotireoidismo, deficiências imunológicas e envelhecimento precoce. Se comprovada a existência de uma correlação positiva entre as alterações dos níveis plasmáticos destes nutrientes e a ocorrência de hipotireoidismo, será possível propor medidas intervencionistas na tentativa de reduzir as co-morbidades e, desta forma, contribuir para a melhoria da qualidade de vida destes indivíduos. Desta forma, esta pesquisa poderá oferecer subsídios para a implantação de uma política de saúde em Juiz de Fora (MG), tendo por objetivo a suplementação nutricional dos pacientes com Síndrome de Down, com o intuito de minimizar assim patologias advindas desta deficiência.

- Objetivo geral: Determinar o teor de micronutrientes dos pacientes com síndrome de Down assistidos no sistema único de saúde do município de Juiz de Fora – MG, a fim de correlacioná-los com o desenvolvimento de hipotireoidismo nesta população. Como objetivos específicos, propõem-se: quantificar o teor dos micronutrientes: selênio, zinco, cobre e ferro em plasma de pacientes com SD; quantificar os hormônios tireoidianos (T3 e T4) e TSH no plasma destes pacientes; correlacionar o teor de micronutrientes dos pacientes com a possível ocorrência de hipotireoidismo; definir as deficiências nutricionais da população com SD assistidos neste município.

- Metodologia: A pesquisa será realizada com pacientes/controles com idade entre 5 e 15 anos, assistidos no sistema único de saúde da cidade de Juiz de Fora (MG), autorizados pelos responsáveis a participar da pesquisa, a partir de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os participantes do estudo serão divididos em 3 grupos, com 15 indivíduos cada. O primeiro grupo será formado por pacientes com diagnóstico de SD e hipotireoidismo; o segundo, por pacientes com SD eutireoidianos e o terceiro, por voluntários sadios, a serem recrutados no próprio serviço público de saúde (preferencialmente, familiar não acometido pela síndrome e nem por problemas tireoidianos). Serão excluídos do estudo os indivíduos que no momento da coleta apresentem problemas de saúde que impossibilite a mesma e que façam uso de medicamentos que alterem os níveis de selênio, zinco, cobre e/ou ferro, como corticóides, cumarínicos, carbamazepina, fenitoína, ácido valpróico, penicilamina, colestiramina, bicarbonato de sódio, neomicina, sulfasalazina, cloranfenicol, ácido acetil salicílico, heparina, isoniazida, furosemida, hidroclorotiazida, difenilamina, anticoncepcionais orais e agentes antituberculose. Para a realização deste estudo será feita uma única coleta de sangue, no momento da coleta realizada para acompanhamento dos pacientes (exames de rotina), sendo transferidos 10 mL de sangue para um tubo-extra contendo EDTA como anticoagulante, fornecido pelos pesquisadores. Desta forma, não onerará o sistema público de saúde. Na mesma ocasião da coleta do paciente, será agendada a coleta de sangue do controle. Os tubos serão centrifugados (3000 x g, 15 min, 4°C) para separação do plasma, o qual será armazenado em criotubos a temperatura de -80°C para posterior quantificação dos micronutrientes e dos hormônios tireoidianos. Os micronutrientes serão quantificados por espectrometria de massas com fonte de plasma indutivamente acoplado, de acordo com o protocolo já estabelecido na literatura. A quantificação será realizada no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN). A determinação dos hormônios tireoidianos triiodotironina (T3), tiroxina (T4) e do hormônio hipofisário estimulador da tireóide (TSH) será realizada através dos kits



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
 PRO-REITORIA DE PESQUISA  
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF  
 36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

Abbott AxSym (EUA). As amostras serão utilizadas somente para fins desta pesquisa e prosseguirão para descarte por incineração, através de coleta seletiva realizada na instituição.

- O embasamento teórico apresentado sustenta o objetivo do estudo, com referências atualizadas sobre o assunto.

- Características da população a ser estudada: o cenário desta pesquisa serão pacientes/controles com idade entre 5 e 15 anos, assistidos no sistema único de saúde da cidade de Juiz de Fora (MG), autorizados pelos responsáveis a participar da pesquisa, a partir de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os participantes do estudo serão divididos em 3 grupos, com 15 indivíduos cada. O primeiro grupo será formado por pacientes com diagnóstico de SD e hipotireoidismo; o segundo, por pacientes com SD eutireoidianos e o terceiro, por voluntários saudáveis, a serem recrutados no próprio serviço público de saúde (preferencialmente, familiar não acometido pela síndrome e nem por problemas tireoidianos). Serão excluídos do estudo os indivíduos que no momento da coleta apresentem problemas de saúde que impossibilite a mesma e que façam uso de medicamentos que alterem os níveis de selênio, zinco, cobre e/ou ferro. A declaração de infra-estrutura para realização da pesquisa, a ser desenvolvida no Núcleo de Identificação e Quantificação Analítica (NIQUA) foi apresentada e encontra-se em anexo ao projeto.

- Instrumento de coleta de dados: Foi apresentada declaração do Chefe do Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente (SUS), Dr. Antônio Santos de Aguiar, informando sobre a concordância com a pesquisa e que a coleta do sangue não acarretará em sobrecarga do serviço, e, ainda, que a equipe se responsabilizará em atender possíveis consequências decorrentes do procedimento, caso apresentado pelo paciente no momento da coleta de sangue periódica. Foi apresentada declaração de concordância com a pesquisa do responsável pelo espectrômetro de massa, Dr. Jorge Eduardo de Souza Sarkis, que se comprometeu em realizar as análises dos micronutrientes.

- O orçamento apresentado destaca que o ônus da pesquisa será de responsabilidade dos pesquisadores, conforme declaração apresentada.

- O cronograma está adequado para a execução do projeto, contendo agenda para a realização das etapas da pesquisa (fevereiro de 2010 a julho de 2011), observando-se que a coleta de dados só ocorrerá após a aprovação do projeto pelo CEP/UFJF.

- O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE está em linguagem adequada, clara para compreensão do sujeito, com descrição suficiente dos procedimentos, explicitação dos riscos, benefícios e ressarcimento, e forma do sujeito fazer contato com o pesquisador e garante o sigilo da identidade do menor, informando que está de acordo com a Resolução 196/96 CNS.

- Qualificação do pesquisador responsável é compatível com o projeto de pesquisa.

- Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final da pesquisa.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela **aprovação** do protocolo de pesquisa proposto.

**Situação:** Projeto **Aprovado**  
 Juiz de Fora, 26 de fevereiro de 2010

  
 Prof. Dr. Alfredo Chaoubah  
 Coordenador em Exercício – CEP/UFJF

RECEBI
DATA: ____/____/20__
ASS: _____



**ANEXO B – ADENDO AO PARECER 015/2010**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
PRO-REITORIA DE PESQUISA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF  
36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

**Adendo ao Parecer nº 015/2010**

**Protocolo CEP-UFJF:** 1956.015.2010 **FR:** 316116 **CAAE:** 0013.0.180.000-10

**Projeto de Pesquisa:** "Avaliação do teor de micronutrientes em portadores de Síndrome de Down"

**Área Temática e Fase de Desenvolvimento:** Grupo III

**Pesquisador Responsável:** Nádia Rezende Barbosa Raposo

**Pesquisadores Participantes:** Elizabeth Lemos Chicourel, Jorge Eduardo de Souza Sarkis e Natália Oliveira Calil

**Instituição:** Faculdade de Farmácia e Bioquímica da UFJF/Departamento de Alimentos e Toxicologia

**Sumário/comentários**

A pesquisadora enviou ao comitê uma carta solicitando a inclusão de pacientes da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Juiz de Fora (APAE-JF) na referida pesquisa, em virtude da dificuldade de atingir o número de sujeitos necessários.

A declaração de concordância da Associação foi devidamente apresentada.

O Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação.

**Situação:** Adendo Aprovado  
Juiz de Fora, 09 de dezembro de 2010

  
Profa. Dr<sup>a</sup> Ieda Maria Vargas Dias  
Coordenadora – CEP/UFJF

RECEBI

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2010

ASS: \_\_\_\_\_

## ANEXO C - PARECER 001/2011 - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/UFJF



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
PRO-REITORIA DE PESQUISA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF  
36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

## Parecer nº 001/2011

**Protocolo CEP-UFJF:** 2261.001.2011 **FR:** 397445 **CAAE:** 0236.0.180.000-11

**Projeto de Pesquisa:** Prevalência da Síndrome de Down e condições clínicas associadas em Juiz de Fora (MG)

**Área Temática:** Grupo III

**Pesquisador Responsável:** Nadia Rezende Barbosa Raposo

**Data prevista para o término da pesquisa:** Dezembro de 2011

**Instituição colaboradora/sediadora:** Universidade Federal de Juiz de Fora

## Análise do protocolo:

Itens Avaliados		Sim	Não	P	NA	
Justificativa	O estudo proposto apresenta pertinência e valor científico	X				
	Objeto de estudo está bem delineado	X				
Objetivo(s)	Apresentam clareza e compatibilidade com a proposta	X				
	Atende ao(s) objetivo(s) proposto(s)	X				
Material e Métodos	Informa	Tipo de estudo	X			
		Procedimentos que serão utilizados	X			
		Número de participantes	X			
		Justificativa de participação em grupos vulneráveis				X
		Critérios de inclusão e exclusão	X			
		Recrutamento	X			
		Riscos ou desconfortos esperados	x			
		Coleta de dados	X			
		Tipo de análise	X			
		Cuidados Éticos	X			
	Assegura o arquivamento do material coletado pelo período mínimo de cinco anos				x	
	Explicita como será o descarte do material coletado				x	
Revisão da literatura	Atuais e sustentam o(s) objetivo(S) do estudo	X				
Resultados	Informa os possíveis impactos e benefícios	X				
Cronograma	Agenda as diversas etapas de pesquisa	X				
	Informa que a coleta de dados ocorrerá após aprovação do projeto pelo comitê	X				
Orçamento	Lista a relação detalhada dos custos da pesquisa	x				
	Apresenta o responsável pelo financiamento	X				
Referências	Segue uma normatização	X				
Instrumento de coleta de dados	Preserva o sujeito de constrangimento				x	
	Apresenta pertinência com o(s) objetivo(s) proposto(s).	X				
Termo de dispensa de TCLE	Solicita dispensa	X				
Termo de assentimento	Apresenta o termo em caso de participação de menores				x	



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
PRO-REITORIA DE PESQUISA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF  
36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

TCLE	Está em linguagem adequada, clara para compreensão do sujeito	X				
	Apresenta justificativa e objetivos		x			
	Descreve suficientemente os procedimentos	X				
	Apresenta campo para a identificação dos sujeitos				X	
	Informa que uma das vias do TCLE deverá ser entregue ao sujeito				X	
	Assegura liberdade do sujeito recusar ou retirar o consentimento sem penalidades				X	
	Garante sigilo e anonimato	X				
	Explícita	Riscos e desconfortos esperados				x
		Ressarcimento de despesas				x
		Indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa				x
Forma de contato com o pesquisador					X	
	Forma de contato com o CEP				X	
Pesquisador (es)	Apresentam titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa	X				
	Apresenta comprovante do Currículo Lattes do pesquisador principal e dos demais participantes.	X				
Documentos	Carta de Encaminhamento à Coordenação do CEP	X				
	Folha de Rosto preenchida	X				
	Projeto de pesquisa, redigido conforme Modelo de Apresentação de Projeto de Pesquisa padronizado pela Pró-Reitoria de Pesquisa (PROPESQ)	X				
	Resumo do projeto	X				
	Declaração de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa, assinada pelo responsável pelo setor/serviço onde será realizada a pesquisa	X				
	Um CD-ROM gravado contendo: Projeto de pesquisa, Resumo do projeto e TCLE.	X				

**P= parcialmente**

**NA=Não se aplica**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

**Situação:** Aprovado  
Juiz de Fora, 12 de abril de 2011

Prof. Dra. Iêda Maria A. Vargas Dias  
Coordenadora – CEP/UFJF

<b>RECEBI</b>
DATA: ___/___/2011
ASS: _____

**ANEXO D - DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS EM CONGRESSO****FeSBE 2011****24 a 27 de agosto de 2011  
Rio de Janeiro - RJ****CERTIFICADO**

Certificamos que o resumo 24.089 – SERUM LEVELS OF MICRONUTRIENTS AND THYROID FUNCTION IN DOWN SYNDROME, autoria de CALIL, N. O.; SARKIS, J. E. D. S.; HORTELLANI, M. A.; CHICOUREL, E. L.; RAPOSO, N. R. B., foi apresentado na XXVI Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE, realizado de 24 a 27 de agosto de 2011 no Rio de Janeiro, RJ.



*[Handwritten signature]*  
Comissão Organizadora



Para verificar a autenticidade deste certificado, acesse [www.fesbe.org.br/certificados](http://www.fesbe.org.br/certificados)