



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Cristina Helena Lima Delambert

REPERCUSSÕES DO ESTADO NUTRICIONAL DO ZINCO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE DOWN

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Botucatu, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre
em Pesquisa Clínica – Mestrado profissional.

Orientadora: Profa. Dra. Cátia Regina Branco da Fonseca

Botucatu

2022

Cristina Helena Lima Delambert

**REPERCUSSÕES DO ESTADO NUTRICIONAL DO ZINCO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE DOWN**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Botucatu, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre
em Pesquisa Clínica – Mestrado profissional.

Orientadora: Profa. Dra. Cátia Regina Branco da Fonseca

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Delambert, Cristina Helena Lima.

Repercussões do estado nutricional do zinco em crianças e adolescentes com síndrome de Down / Cristina Helena Lima Delambert. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Cátia Regina Branco da Fonseca

Capes: 40503003

1. Síndrome de Down. 3. Doenças por deficiência de zinco. 3. Avaliação nutricional. 4. Promoção em saúde. 5. Crescimento humano.

Palavras-chave: Avaliação nutricional; Crescimento; Deficiência de zinco; Promoção em saúde; Síndrome de Down.

DEDICATÓRIA

Dedico aos meus pais, Walter e Cláudia, que sempre estiveram ao meu lado, são meu alicerce, e que me ensinaram a importância de ter determinação e força para ir atrás dos meus sonhos.

Dedico também às crianças, que, dentre as inúmeras especialidades médicas possíveis, me conquistaram e me motivaram a estudar Pediatria, e seguem me inspirando a ser uma Pediatra cada vez melhor para levar o melhor cuidado para elas.

Dedico principalmente às nossas crianças com Síndrome de Down, motivadoras deste estudo, por quem temos muito carinho e nos esforçamos para conquistarem o seu máximo potencial.

Dedico especialmente aos meus filhos, Bernardo e Maria Fernanda, aqueles por quem nutro o maior amor do mundo, que me fazem querer ser uma pessoa e uma profissional cada dia melhor, e para quem eu quero deixar o legado da determinação, da dedicação, do carinho e do amor e respeito ao próximo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que sempre guiou os meus passos e me permitiu mais essa realização.

Agradeço também aos meus pais, Walter e Cláudia, por todo o apoio ao longo desta jornada, e aos meus filhos, Bernardo e Maria Fernanda, por serem meus parceiros, por compreenderem meus momentos de ausência e, inclusive, por me ajudarem quando precisei.

Agradeço às famílias e às crianças que participaram deste estudo, por confiarem e concederem um pouco do seu tempo para que ele fosse possível.

À Ingrid da Silva Santos e Bruno Zanluqui Moreira, graduandos dos cursos de Nutrição e de Medicina, respectivamente, por me auxiliarem e se envolverem com tanta dedicação a cada etapa desta pesquisa, meu muito obrigada. Sem vocês teria sido muito mais difícil.

À Dra. Lídia Raquel de Carvalho, por todo apoio e paciência com as minhas tabelas e análises estatísticas.

Às professoras Dra Maria Wany Louzada Strufaldi, Dra Joelma Gonçalves Martin e Dra Mirian Hashimoto, que estiveram presentes à minha banca de qualificação e ajudaram a aperfeiçoar esta dissertação com suas sugestões e ensinamentos.

À Pró-Reitoria de Pesquisa da UNESP, ao Programa de Pesquisa Clínica, à UPECLIN (Unidade de Pesquisa Clínica – FMB-UNESP), ao Escritório de Apoio à Pesquisa da FMB-UNESP, à FAPESP (processo 2019/11656-0), e à Myralis Indústria Farmacêutica Ltda por auxiliarem na realização e compreenderem a importância deste estudo.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Professora Dra. Cátia Regina Branco da Fonseca, agradeço muito por todas as oportunidades, pelos aprendizados e conselhos. Agradeço a amizade e por aceitar ser minha orientadora e me conduzir nesta que foi uma grande experiência.

Ao Dr. Caio Benetti Filho, agradeço muito pela parceria, pela paciência, pelos ensinamentos e pelo cuidado.

Duas admiráveis pessoas que Deus colocou em meu caminho e com as quais tenho o imenso prazer em trabalhar junto. Vocês são seres humanos ímpares e que ficarão para sempre na minha história.

RESUMO

DELAMBERT, CHL. **Repercussões do estado nutricional do zinco em crianças e adolescentes com síndrome de Down.** 2022. 51 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2022.

A Síndrome de Down (SD) é uma afecção cromossômica. Estudos têm buscado os mecanismos envolvidos na fisiopatologia de doenças associadas a SD, bem como os fatores contribuintes para o comprometimento do crescimento e desenvolvimento. Disfunções tireoideanas, bem como deficiência de micronutrientes, já foram evidenciados. O zinco é um dos micronutrientes envolvido nos processos de diferenciação celular, crescimento estatural, desenvolvimento neurológico e defesa imunológica, sendo que a sua deficiência pode levar a prejuízos em crianças com a SD. No Brasil não se conhece a real magnitude dessa deficiência na população em geral e mais especificamente entre os com a SD. O objetivo deste estudo foi avaliar o estado nutricional do zinco em crianças e adolescentes com SD e suas repercussões sobre o crescimento e a função tireoideana, e verificar a resposta à suplementação deste micronutriente, propondo um protocolo de assistência à esta população. **Método:** Estudo clínico caso-controle e ensaio clínico, realizado em 2020 e 2021, em um serviço ambulatorial de Hospital Universitário, com uma amostra de conveniência. Grupo Caso: crianças e adolescentes com SD, com pareamento por sexo e idade com o grupo controle, sem a síndrome (1:1). Etapas do estudo: 1- Avaliação e classificação antropométrica, análises laboratoriais de TSH e T4 livre, dosagens de zinco eritrocitário e sérico, e de IGF-1, além de ingesta de zinco da dieta; 2- administração de sulfato de zinco heptahidratado durante 6 meses e reavaliação dos parâmetros iniciais. Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa. **Resultados:** Foi realizado o pareamento de 42 pacientes, e iniciada a suplementação destas crianças. Foram significantes as diferenças entre os grupos em relação ao peso de nascimento ($p=0,04$), e quanto ao zinco eritrocitário ($p<0,001$), deficitário no grupo controle, apesar de a dieta de ambos os grupos não apresentar insuficiência no consumo deste micronutriente. A dosagem de IGF-1 foi normal em ambos os grupos. A disfunção tireoideana foi estatisticamente significativa no grupo com a SD ($p<0,001$) e a relação estatura/idade foi majoritariamente adequada em ambos os grupos. A análise comparativa pré e pós suplementação foi concluída para 16 pacientes, sendo que apenas um apresentou zinco sérico abaixo do valor de referência após a suplementação, e seis (37,5%) pacientes tiveram um incremento maior ou igual a 0,5 no z-score de estatura do momento da inclusão no estudo. Houve melhora no perfil tireoideano em 6,2% dos pacientes, com redução do TSH e incremento no T4 livre. Não foram significantes as variações de TSH, T4 livre, estatura, IGF-1, zinco sérico e eritrocitário. **Considerações:** Assim, em contraposição ao descrito na literatura, as crianças e adolescentes com a síndrome de Down apresentaram melhor adequação do estado nutricional do zinco, em relação ao grupo controle. A repercussão da suplementação de zinco observada, abre expectativas sobre alteração na estatura/idade dos que tem a SD. Os resultados ressaltam a relevância do seguimento regular em serviço de assistência à saúde com abordagem integral e multiprofissional, desde os primeiros meses de vida.

Descritores: Síndrome de Down, Avaliação Nutricional, Deficiência de zinco, Crescimento, Hormônios tireóideos, Promoção em Saúde.

ABSTRACT

Delambert, CHL. **Repercussions of the nutritional status of zinc in children and adolescents with Down syndrome.** 2022. 51 f. Dissertation (Master's degree) - Botucatu: Faculty of Medicine of Botucatu-UNESP; 2022.

Down Syndrome (DS) is a chromosomal disorder. Studies have sought the mechanisms involved in the pathophysiology of diseases associated with DS, as well as the factors that contribute to changes growth and development. Thyroid dysfunctions as well as micronutrient deficiencies have already been evidenced. Zinc is one of the micronutrients involved in the processes of cell differentiation, height growth, neurological development and immune defense, and its deficiency can lead to damage in children with DS. There are no studies in Brazil and the real magnitude of this deficiency is not known in the general population and more specifically among those with DS. The objective of this study was to evaluate the nutritional status of zinc in children and adolescents with DS and its effects on growth and thyroid function, and to verify the response to supplementation of this micronutrient, proposing an assistance protocol for this population. **Method:** A case-control clinical study and a clinical trial, accomplished in 2020 and 2021, in an outpatient service of a University Hospital, with a convenience sample. Case Group: children and adolescents with DS, paired by sex and age with the control group, without the syndrome (1:1). Study steps: 1- Anthropometric assessment and classification, laboratory analysis of TSH and free T4, erythrocyte and serum zinc dosages, and IGF-1, in addition to assessment of dietary zinc intake; 2- administration of zinc sulfate heptahydrate for 6 months and reassessment of initial parameters. Study approved by the Research Ethics Committee. **Results:** Step 1 concluded, with pairing of 42 individuals, and the supplementation of these children started. Differences between groups were significant in relation to birth weight ($p=0.04$), and regarding the level of erythrocyte zinc ($p<0.001$), lower in the control group, despite the fact that the diet of both groups did not show insufficiency in the consumption of this micronutrient. The dosage of somatomedin C did not show insufficient results in any of the groups. Thyroid dysfunction was statistically significant in the DS group ($p<0.001$) and the height/age ratio was mostly adequate in both groups. The pre- and post-supplementation comparative analysis was completed for 16 patients, with only one having serum zinc below the reference value after supplementation, and six (37.5%) patients had an increase greater than or equal to 0.5 in stature z -score at the time of inclusion in the study. There was an improvement in the thyroid profile in 6.2% of the patients, with a reduction in TSH and implementation in free T4. The variations in TSH, free T4, height, IGF-1, serum zinc and erythrocytes were not significant. **Considerations:** In opposition to what is described in the literature, children and adolescents with Down syndrome presented better adequacy of the nutritional status of zinc than the control group. The repercussion of zinc supplementation observed opens expectations about changes in height/age of those with DS. The results highlight the relevance of regular follow-up in a health care service, with integral care and multidisciplinary team, from the first months of life.

Keywords: Down Syndrome, Nutrition Assessment, Zinc Deficiency, Growth, Thyroid Hormones, Promotion of Health.

LISTA DE FIGURAS, QUADROS, TABELAS E GRÁFICOS

Fig 1 - Características fenotípicas da Síndrome de Down (face, mãos e pés)	2
Fig 2 - Cariótipo feminino com Trissomia Simples (Livre) 47, XX + 21	3
Fig 3 - Cariótipo masculino com trissomia por Translocação 46, XY t(14,21)	3
Fig 4 - O zinco no organismo humano	6
Fig 5 - O zinco e os hormônios tireoideanos	7
Quadro 1 - Necessidades médias diárias estimadas de zinco	6
Quadro 2 - Valores de referência do laboratório para as dosagens de zinco	13
Quadro 3 - Valores de referência do laboratório para as dosagens de IGF-1	14
Quadro 4 - Cronograma de visitas do estudo durante o período de suplementação com sulfato de zinco heptahidratado	15
Tabela 1 - Caracterização de variáveis gestacionais, parto e ao nascimento segundo grupos, Botucatu/SP, 2022	21
Tabela 2 - Estado nutricional do zinco, dietético, sérico e eritrocitário, segundo grupos do estudo, Botucatu/SP, 2022	22
Tabela 3 - Uso diário de suplementos nos grupos do estudo (n=42), Botucatu/SP, 2021	23
Tabela 4 - Distribuição dos valores de IGF-1 sérico, Botucatu/SP, 2022	23
Tabela 5 - Comparação entre médias das variáveis do estudo, segundo grupos, n=42, Botucatu/SP, 2022	24
Tabela 6 - Estado nutricional do zinco sérico pós suplementação, Botucatu/SP, 2022	26
Tabela 7 - Estado nutricional do zinco eritrocitário pós suplementação, Botucatu/SP, 2022	27
Tabela 8 - Status IGF-1 pós suplementação, Botucatu/SP, 2022	27

Tabela 9 - Média e desvio-padrão referentes às variáveis analisadas na 2ª fase do estudo, Botucatu/SP, 2022.....	28
Gráfico 1 - Distribuição das disfunções tireoidianas grupo caso (n=42), grupo controle (n=42), 2022	25
Gráfico 2 - Prevalência das disfunções tireoidianas no grupo caso (n=42), 2022	25
Gráfico 3 - Frequência do uso de levotiroxina nos grupos caso (n=42) e grupo controle (n=42), 2022	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	<i>Center for Diseases Control</i>
DRI	<i>Dietary Reference Intakes</i>
DRS	Diretoria Regional de Saúde
HC-FMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
ICP/MS	Espectometria de massas com plasma indutivamente acoplado
IGF-1	Somatomedina C
IMC	Índice de massa corporal
MTE	Ministério do Trabalho
NDSS	<i>National Down Society</i>
NR7	Norma regulamentadora nº 7
OMS	Organização Mundial de Saúde
QFCA	Questionário de frequência de consumo alimentar
SD	Síndrome de Down
T4	Tiroxina
T3	Triiodotironina
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina
TSH	Hormônio estimulante de tireóide
Zn	Zinco

SUMÁRIO

RESUMO.....	IV
ABSTRACT.....	V
LISTA DE FIGURAS, QUADROS, TABELAS E GRÁFICOS	VI
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	VIII
SUMÁRIO	IX
INTRODUÇÃO	1
JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	9
OBJETIVOS.....	10
MÉTODO.....	11
RESULTADOS.....	20
DISCUSSÃO	29
CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
REFERÊNCIAS.....	35
ANEXOS	38

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) é uma alteração genética presente na espécie humana desde a sua origem. É uma doença cromossômica caracterizada pela presença e expressão de três cópias do cromossomo 21. Sua primeira descrição como um quadro clínico com identidade própria ocorreu em 1866, pelo médico pediatra inglês John Langdon Down (MOREIRA, 2000). Em 1958, o francês Jérôme Lejeune e a inglesa Pat Jacobs descobrem de maneira independente a origem cromossômica, passando a ser considerada uma síndrome genética, nomeando de Síndrome de Down ou Trissomia 21, em homenagem a John Down que iniciou o temano meio científico (WEFFORT, 2017).

A alteração cromossômica pode ocorrer de 3 formas: a Trissomia Simples, que ocorre durante a formação das células reprodutivas e depende da separação cromossômica na meiose, levando a um duplo cromossomo 21 nestas células. A Translocação decorre da transferência de um fragmento de cromossomo para outro. No caso da SD, essa translocação pode ocorrer entre os cromossomos 14 e 21, 21 e 22. Já o Mosaico é quando o cromossomo 21 extra está presente em algumas, mas não em todas as células do indivíduo, que, desta forma, apresenta diferentes cariótipos – parte com 46 pares de cromossomos, parte com 47 pares, sendo um par do cromossomo 21 o adicional. A Trissomia Simples é a mais comum, ocorrendo entre 90-95% dos casos; a Translocação, em taxas de 5-6%; e o Mosaicismo, entre 2 e 3% (MAZUREK, 2015).

Segundo a Federação Brasileira das Associações de Síndrome de Down, no mundo a incidência estimada da síndrome é de 1 em 1 mil nascidos vivos. A *National Down Syndrome Society* (NDSS) informa que aproximadamente um em cada 700 bebês nos Estados Unidos nasce com síndrome de Down, cerca de 6.000 por ano. Não diferente, no Brasil, estima-se que a cada 700 nascimentos ocorre 1 caso de trissomia do 21, somando em torno de 300 mil pessoas com a síndrome.

A suspeição diagnóstica da SD pode ser realizada antes do nascimento, no período gestacional, por exame de ultrassonografia, pela observação de alterações fenotípicas e de outras características típicas (WUO, 2007). Após o nascimento, o diagnóstico clínico da SD baseia-se no reconhecimento do fenótipo, caracterizado por:

braquicefalia, face plana e redonda, pregas palpebrais oblíquas para cima, prega epicântica, sinófre, base nasal plana, protusão lingual, retrognatia, palato alto, pavilhão auricular pequeno, orelhas de implantação baixa, cabelo fino e liso, pescoço curto com excesso de tecido adiposo no dorso, prega palmar única, clinodactilia do 5º metacarpo, braquidactilia, pé plano, afastamento entre o 1º e 2º pododáctilos, hipotonia, frouxidão ligamentar, diástase dos músculos retos abdominais e hérnia umbilical (MAZUREK, 2015) (BRASIL, 2012b).

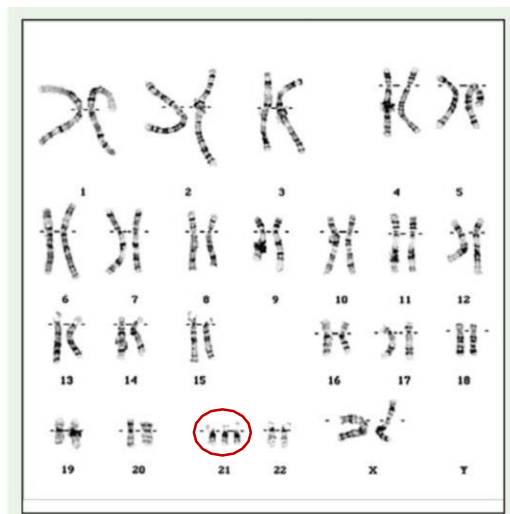
Figura 1 – Características fenotípicas da Síndrome de Down (face, mãos e pés)



Fonte: SBP, 2020.

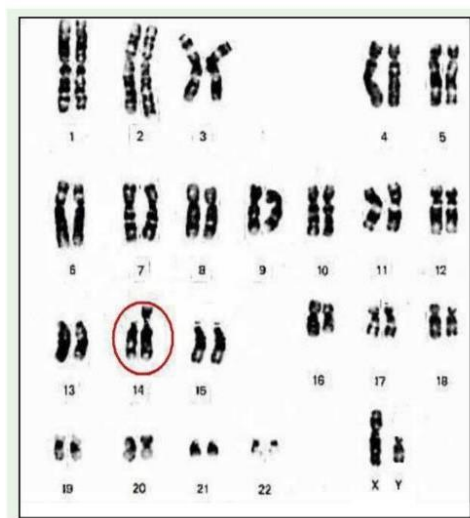
No entanto, o diagnóstico laboratorial é realizado por meio do estudo do cariótipo, a representação do conjunto de cromossomos presentes no núcleo celular do indivíduo. Não obrigatório para o diagnóstico da SD, mas fundamental para orientar o aconselhamento genético da família, visto que é a única forma de determinar a forma casual ou herdada da síndrome (BRASIL, 2012b).

Figura 2 – Cariótipo feminino com Trissomia Simples (Livre) 47, XX + 21



Fonte: BRASIL, 2012b; SBP, 2020.

Figura 3 – Cariótipo masculino com trissomia por Translocação 46, XY t(14,21) (14q;21q)



Fonte: BRASIL, 2012b; SBP, 2020.

A criança com SD possui maior incidência de diversas condições de saúde que afetam a qualidade de vida, incluindo prematuridade, cardiopatias congênitas, malformações e distúrbios gastrintestinais, transtornos na função da tireóide, alterações na resposta imune, dentre outras (MUSTACCHI, 2007) (WEFFORT, 2017) (RIBEIRO, 2003). Segundo as diretrizes da Academia Americana de Pediatria e do Ministério da Saúde, também apresentam restrição no crescimento, tanto intraútero quanto pós-natal, e sobrepeso.

A expectativa de vida entre pessoas com SD tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas. Este fato relaciona-se ao desenvolvimento de pesquisas e ofertas de serviços, possibilitando um melhor acompanhamento e tratamento das comorbidades da síndrome, atuando também na prevenção das complicações (BERTAPELLI, 2017) (NISHIHARA, 2006).

Estudos têm procurado esclarecer os mecanismos envolvidos na fisiopatologia de doenças associadas à síndrome, bem como os fatores contribuintes para o comprometimento do crescimento e desenvolvimento. Transtornos na função e metabolismo dos hormônios da tireóide já foram evidenciados, assim como deficiência de micronutrientes (MARQUES, 2006).

Entre os distúrbios orgânicos, as alterações hormonais necessitam de constante investigação clínica, sendo os distúrbios da tireóide os mais frequentes. A dosagem de hormônio estimulante da tireóide (TSH) deve ser, portanto, protocolo em todos os serviços que atendem pessoas com SD. Os sinais clínicos de hipotireoidismo, em especial se tiverem início gradual, podem não ser identificados nos indivíduos com a síndrome, já que podem ser atribuídos a própria síndrome (NISHIHARA, 2006).

As crianças e os adolescentes com SD apresentam diferentes padrões de crescimento quando comparadas a outras sem a síndrome. A baixa estatura é observada em 100% dos casos, com estatura média final até 20 cm menor em relação à população em geral. As causas são desconhecidas, e acredita-se que seja decorrente da interação genótipo-fenótipo durante o desenvolvimento embrionário, sendo agravada nos casos com comorbidades, como cardiopatia (encontrada em 50% com SD), com maior restrição de crescimento no primeiro ano de vida. A estatura destas crianças e adolescentes apresenta-se abaixo dos padrões de outras crianças em todas as fases do desenvolvimento (SBP, 2018). Sendo assim, para a avaliação desta população, utilizamos curvas de crescimento específicas considerando suas particularidades.

Estudos apontam que a maioria dos quadros de sobrepeso e obesidade está relacionada com a diminuição da taxa metabólica basal, não apenas com a quantidade de caloria ingerida. Assim sendo, o manejo das crianças com SD deve combinar uma

dieta equilibrada sem restrições, aliada ao aumento de atividade física, com incremento no gasto energético total. Dietas restritivas podem acarretar menor aporte ainda de vitaminas e minerais, afetando o crescimento e o desenvolvimento das crianças (WEFFORT, 2017) (LOPES, 2008).

O consumo de micronutrientes como vitaminas A e D, cálcio, zinco e selênio é baixo nesta população e deve ser garantido diariamente. O déficit de sua ingestão contribui para alterações na resposta imunológica, pele seca, desenvolvimento incorreto da dentição, reduzida densidade óssea e dificuldades no combate ao estresse oxidativo característico e responsável pelo envelhecimento celular acelerado (WEFFORT, 2017).

Tendo em vista que a Síndrome de Down já apresenta alteração nas funções do sistema imune, endócrino, entre outros, muitas vezes com dificuldades alimentares (alterações anatômico-estruturais, hipotonia, seletividade alimentar, constipação), podemos considerar esta população como de risco para a deficiência de zinco.

Micronutrientes executam funções complexas para preservar o equilíbrio metabólico, ferro, zinco, cobre e selênio atuam como coenzimas, enquanto as vitaminas A, C e E agem contra os radicais livres. A deficiência ou sobrecarga pode contribuir para lesão celular (SAGHAZADEH, 2017).

O zinco é um componente essencial para mais de 200 enzimas, participando da síntese e degradação de carboidratos, lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos, importante também no metabolismo de outros micronutrientes. Dentre as funções desempenhadas pelo zinco, destaca-se a sua participação nos processos de diferenciação celular, crescimento estatural, desenvolvimento neurológico e defesa imunológica, além de ter papel na transcrição dos polinucleotídeos e no processo de expressão gênica (MARQUES, 2006) (PEDRAZA, 2015).

É largamente distribuído pelo organismo, tendo sua menor porção encontrada no sangue (KAMBE, 2015). A única fonte é através da alimentação, e a recomendação diária de consumo varia de acordo com a idade e condição de saúde.

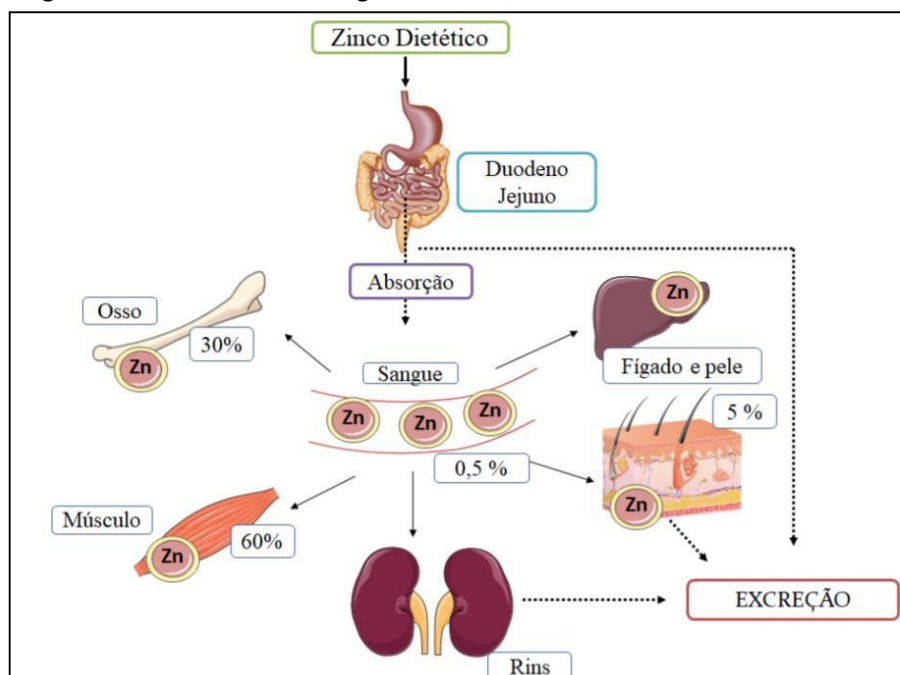
Quadro 1 – Necessidades médias diárias estimadas de zinco.

Faixa etária	Zinco (mg/d)
0 a 12 meses	2,5
1 a 3 anos	2,5
4 a 8 anos	4,0
HOMENS – 9 a 13 anos	7,0
14 a 18 anos	8,5
MULHERES – 9 a 13 anos	7,0
14 a 18 anos	7,3

Fonte: *Institute of Medicine*, 2000.

Dos alimentos fontes de zinco, as carnes (de vaca, aves e peixes), leite e derivados, podem fornecer cerca de 80% do total da dieta (CIAMPO, 2014); outras fontes são ostras, camarão, gérmen de trigo, grãos integrais, castanhas, cereais, legumes e tubérculos.

Figura 4 – O zinco no organismo humano.

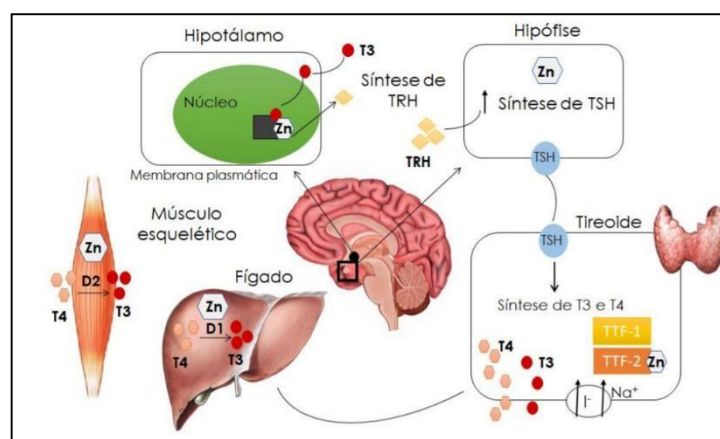


Fonte: BESERRA, 2018.

Sabemos que a absorção de zinco pode ocorrer por difusão ou por transportadores, sendo o jejuno o local de maior captação deste mineral. Temos fatores que podem prejudicar este processo, como a presença de fitatos, oxalatos, taninos e polifenóis, assim como os facilitadores, dentre eles a presença da cisteína e histidina, fosfatos, ácidos orgânicos e proteína (PEREIRA, 2009).

O zinco apresenta papel importante no sistema endócrino, assim como em outros sistemas do organismo: participa, por exemplo, como cofator da enzima deiodinase tipo II, na conversão periférica de Tiroxina (T4) em Triiodotironina (T3), estando essa reação diminuída, contribui para a manifestação de distúrbios, como hipotireoidismo subclínico (MARQUES, 2006). Além disso, sua atuação é necessária no hipotálamo e na hipófise para a síntese do TRH e TSH, respectivamente (BESERRA, 2018).

Figura 5 - O zinco e os hormônios tireoideanos.



Fonte: BESERRA, 2018.

A deficiência de zinco está relacionada ao aumento da morbidade e gravidade de infecções, déficit de crescimento, alterações fisiológicas (anorexia, hipogonadismo, diminuição do paladar, dermatites, dano oxidativos) e comprometimento da capacidade cognitiva (PEDRAZA, 2015).

Compreendendo que o zinco pode contribuir, positiva ou negativamente, em diversas funções e sistemas dos indivíduos, é importante que se tenha meios de avaliar o *status* deste micronutriente no organismo.

Existem algumas formas de se avaliar o estado nutricional do zinco no organismo, sendo a dosagem sérica o indicador bioquímico mais utilizado. Apesar disso, estudos recomendam que este parâmetro não seja avaliado isoladamente, sugerindo três indicadores para melhor estimar o risco de deficiência de zinco: I) Indicador laboratorial (zinco sérico e eritrocitário); II) Indicador dietético (ingestão de zinco); e III) Indicador funcional (podem ser: sinais clínicos, baixa estatura, prevalência de infecções, resposta hormonal) (WIERINGA, 2015) (PEDRAZA, 2015) (CRUZ, 2011).

Os sinais clínicos sugestivos de deficiência de zinco não são específicos para este mineral, podendo ser decorrentes de outras causas. Além disso, apesar de a dosagem laboratorial de zinco plasmático já dispor de valores de referência bem estabelecidos, este parâmetro pode apresentar rápida variação decorrente de estresse, infecção, alimentação, catabolismo, hormônios. Já o zinco eritrocitário, devido a meia vida do eritrócito ser de 120 dias, retrata um período mais longo, portanto mais fidedigno (FERRO, 2010).

Diante disto, conhecer e acompanhar adequadamente o estado nutricional de crianças e adolescentes com síndrome de Down permite prevenir e identificar problemas gerais de saúde (BERTAPELLI, 2017). Objetivando uma vida saudável, a avaliação do estado nutricional com manejo adequado dos pontos que podem comprometê-lo, como a necessidade de alguma suplementação bem como a resposta à mesma, é muito importante. Porém, os estudos nesta população são escassos.

Justificativa do estudo

A motivação deste estudo foi o crescimento do ambulatório de Pediatria e Puericultura genética do Hospital das Clínicas de Botucatu, acompanhado por um aumento no número de pacientes em seguimento com síndrome de Down.

Diante do conhecimento das possíveis alterações e disfunções que estes indivíduos podem apresentar em decorrência da síndrome, e na possibilidade de melhoria não apenas da qualidade de vida, mas do desenvolvimento de seus potenciais, existiu a necessidade de estudar a nossa população com SD a fim de caracterizá-los e desenvolver um protocolo de seguimento, incluindo a suplementação de micronutrientes.

Considerando a escassez de estudos a respeito do estado nutricional do zinco em crianças e adolescentes com SD, suas possíveis repercussões sobre a função da glândula tireóide e sobre o crescimento, bem como estudos de intervenção com o uso de suplementos e avaliação posterior.

Reiteramos, também, neste estudo a necessidade do uso de instrumentos próprios para avaliação desta população, como as curvas de crescimento específicas para a SD, respeitando assim suas particularidades e permitindo uma avaliação mais fidedigna.

OBJETIVO

Avaliar o *status* nutricional do zinco em crianças e adolescentes com síndrome de Down.

Objetivos específicos

- Avaliar os níveis sanguíneos do zinco e suas repercussões sobre o crescimento e a função tireoideana em crianças e adolescentes com a Síndrome de Down;
- Avaliar a relação entre os níveis sanguíneos do zinco (eritrocitário e plasmático), com o nível de IGF1;
- Avaliar a relação entre os níveis sanguíneos do zinco (eritrocitário e plasmático), com a função tireoideana;
- Avaliar as alterações nas repercussões consideradas no estudo, após a suplementação com sulfato de zinco heptahidratado oral pelo período de 6 meses;
- Comparar as crianças e adolescentes com a SD com as sem a SD em relação ao estado nutricional do zinco;
- Elaborar protocolos de assistência referente a dieta, avaliação nutricional e conduta de suplementação do zinco em crianças e adolescentes com a SD.

MÉTODO

Desenho do estudo e casuística

O estudo foi realizado em 2 etapas:

ETAPA 1: Estudo do tipo Caso-Controle, com amostra de conveniência, e coleta de dados primários e secundários, avaliação clínica e laboratorial.

O grupo Caso foi composto por uma amostra aleatória de crianças e adolescentes com diagnóstico de Síndrome de Down (SD), em seguimento nos ambulatórios de Pediatria e Puericultura Genética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB).

CrITÉRIOS de inclusão para o grupo Caso:

- Crianças e adolescentes, de ambos os sexos, a partir de 1 ano de idade, com diagnóstico confirmado de SD (através do exame de cariótipo);
- Em acompanhamento nos ambulatórios previstos e cujos responsáveis concordaram em participar do estudo com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sendo que, para os adolescentes a partir dos 12 anos de idade, foi solicitado também o Termo de Assentimento de acordo com sua capacidade motora e cognitiva para o entendimento e assinatura do mesmo;
- Os incluídos podem ter cardiopatias ou outras alterações específicas da SD, sendo estas descritas e consideradas na avaliação dos resultados.

O grupo Controle foi pareado por sexo e idade ao grupo Caso sendo prevista a proporção 2:1 para uma melhor confiabilidade dos desfechos. Porém, devido ao período de realização do estudo durante a pandemia da Covid-19, com suspensão dos atendimentos ambulatoriais, retomada com agendas muito reduzidas e pacientes não comparecendo às consultas agendadas, foi optado por realizar o pareamento 1:1, mantendo os critérios de sexo e idade.

CrITÉRIOS de inclusão para o grupo Controle:

- Crianças e adolescentes, de ambos os sexos, a partir de 1 ano de idade, sem o diagnóstico médico de SD ou qualquer outra anomalia genética/cromossômica ou doença;

- Em acompanhamento nos ambulatórios de Puericultura do Hospital das Clínicas de Botucatu, ou ambulatório de Medicina do Adolescente, cujos responsáveis concordaram em participar do estudo com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; para os adolescentes a partir de 12 anos de idade, foi também solicitado o Termo de Assentimento.

Critérios de exclusão para ambos os grupos:

- Diagnóstico prévio de fenilcetonúria.

O convite para ser incluído no estudo, a entrevista para coleta de dados, com inquérito alimentar e a avaliação nutricional, foram realizadas nos ambulatórios de Pediatria e Puericultura Genética do Hospital das Clínicas de Botucatu (HCFMB), para o grupo Caso, e nos ambulatórios de Puericultura e no ambulatório de Medicina do Adolescente do HCFMB, para o grupo Controle.

A coleta de exames laboratoriais foi realizada no laboratório, localizado na cidade de Botucatu/SP, em data previamente agendada com os participantes do estudo, mediante jejum de 4 horas, necessário para fidedignidade dos resultados.

Nesta 1ª etapa do estudo, foram coletados de ambos os grupos: dados clínicos (antecedentes pessoais, incluindo comorbidades, uso contínuo ou recente de medicações (levotiroxina) e de suplementos (como compostos de ferro, zinco, vitamina A e D), recordatório alimentar com frequência, peso, estatura e cálculo do índice de massa corporal - IMC) e exames laboratoriais (hormônio estimulador da tireóide (TSH), tiroxina livre (T4 livre), somatomedina C (IGF-1), zinco plasmático e zinco eritrocitário.

Para o diagnóstico nutricional, foram utilizadas as seguintes classificações: eutrofia (E), obesidade (O), sobrepeso (S), risco de sobrepeso (RS), magreza (M). (BERTAPELLI, 2017) (DE ONIS, 2007).

Casuística do estudo:

A pesquisa foi encerrada com a inclusão de 53 crianças e adolescentes no grupo Caso e 44 no grupo Controle (GC).

No grupo Caso, foi possível a avaliação dos dados clínicos de todos os incluídos, porém para avaliação dos parâmetros laboratoriais (zinco sérico, zinco

eritrocitário e IGF1) houve 3 perdas devido mudança de cidade e impossibilidade de manter seguimento no serviço, 1 perda por óbito durante o pós-operatório de cirurgia cardíaca, e mais 2 perdas devido o cenário de pandemia e a insegurança de alguns responsáveis em deslocar-se de seu município para a coleta dos exames laboratoriais, totalizando em 5 participantes excluídos para prosseguirem para a 2ª fase do estudo. Desta forma, na 1ª fase, a análise laboratorial do grupo Caso foi composta por 47 participantes.

No grupo Controle, inicialmente houve a inclusão de 44 crianças e adolescentes, visto que o delineamento do estudo era de pareamento por sexo e idade de 2 indivíduos do grupo Controle para cada 1 do grupo Caso.

Diante deste n de inclusões, visando completar o proposto para o estudo, foi possível o pareamento de 42 dos participantes para as análises propostas para esta primeira fase do estudo.

ETAPA 2 - Ensaio clínico: após realização das análises e diagnósticos na 1ª etapa da pesquisa, foi iniciada a suplementação de zinco, com sulfato de zinco heptahidratado 4mg de zinco elementar em 1 ml, Unizinco®, na dose de 0,5 a 1mg/kg/dia (máximo de 20mg/dia) a todos do grupo Caso, exceto aqueles que apresentaram valor de zinco sérico acima de 150mcg/dL, visto ser este o índice biológico máximo permitido deste micronutriente, segundo NR7, 1994, MTE. Os participantes do grupo Controle que tiveram diagnóstico laboratorial de deficiência de zinco (segundo os valores de referência do método para idade e sexo, disponibilizados pelo laboratório), por questões éticas também foram suplementados, sendo inicialmente esperada ocorrência de até 20% de deficiência de zinco neste grupo, e não sendo considerados para reanálise deste projeto.

Quadro 2 – Valores de referência do laboratório para as dosagens de zinco

	Mínimo	Máximo
Zinco Sérico	70 mcg/dL	120 mcg/dL
Zinco Eritrocitário	400 mcg/dL	800 mcg/dL

Quadro 3 – Valores de referência do laboratório para as dosagens de IGF-1.

Idade	Masculino		Feminino	
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
1 a 2 anos	12 ng/mL	120 ng/mL	9 ng/mL	146 ng/mL
2 a 3 anos	13 ng/mL	143 ng/mL	11 ng/mL	165 ng/mL
3 a 4 anos	14 ng/mL	169 ng/mL	13 ng/mL	187 ng/mL
4 a 5 anos	15 ng/mL	200 ng/mL	15 ng/mL	216 ng/mL
5 a 6 anos	16 ng/mL	233 ng/mL	19 ng/mL	251 ng/mL
6 a 7 anos	17 ng/mL	269 ng/mL	24 ng/mL	293 ng/mL
7 a 8 anos	18 ng/mL	307 ng/mL	30 ng/mL	342 ng/mL
8 a 9 anos	20 ng/mL	347 ng/mL	39 ng/mL	396 ng/mL
9 a 10 anos	23 ng/mL	386 ng/mL	49 ng/mL	451 ng/mL
10 a 11 anos	29 ng/mL	424 ng/mL	62 ng/mL	504 ng/mL
11 a 12 anos	37 ng/mL	459 ng/mL	76 ng/mL	549 ng/mL
12 a 13 anos	49 ng/mL	487 ng/mL	90 ng/mL	581 ng/mL
13 a 14 anos	64 ng/mL	508 ng/mL	104 ng/mL	596 ng/mL
14 a 15 anos	83 ng/mL	519 ng/mL	115 ng/mL	591 ng/mL
15 a 16 anos	102 ng/mL	520 ng/mL	121 ng/mL	564 ng/mL
16 a 17 anos	119 ng/mL	511 ng/mL	122 ng/mL	524 ng/mL
17 a 18 anos	131 ng/mL	490 ng/mL	120 ng/mL	479 ng/mL
18 a 19 anos	137 ng/mL	461 ng/mL	117 ng/mL	436 ng/mL
19 a 20 anos	137 ng/mL	428 ng/mL	113 ng/mL	399 ng/mL

Das 47 crianças e adolescentes com síndrome de Down para as quais foi realizada a análise dos parâmetros laboratoriais na 1ª fase do estudo, tivemos as seguintes perdas para esta segunda etapa: um paciente apresentou dificuldade para a 2ª coleta de sangue e o responsável não permitiu nova tentativa para análise dos exames após os seis meses de suplementação; um responsável suspendeu o uso da suplementação pois a relacionou com um quadro de constipação; além destes, 17 pacientes não iniciaram a suplementação por dificuldade de comparecimento às convocações. E, há no momento 12 pacientes em suplementação aguardando completar seis meses para a coleta das amostras. A 2ª fase do estudo foi, para a

defesa desta dissertação, concluída com 16 participantes. Porém com o compromisso de complementação da coleta de dados e finalização do estudo para a redação do artigo científico e publicação em periódico científico.

Após 6 meses de uso da suplementação, foi realizada nova coleta de dados clínicos (peso, estatura, IMC) e repetidos os exames laboratoriais para avaliação da resposta ao uso da suplementação.

Durante o período de uso da suplementação, foi mantido contato com todos os indivíduos do estudo da seguinte forma: contatos presenciais no tempo 0 (introdução da suplementação), com 3 meses de uso e com 6 meses de uso, para esclarecimento de dúvidas e fornecimento da suplementação; e a equipe de pesquisadores permaneceu à disposição dos participantes por via telefônica ou presencial, desde a inclusão, para esclarecimento de dúvidas e apoio ao uso do suplemento. Durante o período, o suplemento foi fornecido a cada 3 meses, nos contatos presenciais, conforme quadro abaixo.

Quadro 4 - Cronograma de visitas do estudo durante o período de suplementação com sulfato de zinco heptahidratado.

Momento	Tempo 0	Intervalo entre o tempo 0 e 90 dias	90 dias	Intervalo entre 91 e 180 dias	180 dias
Contato	Presencial	Telefônico	Presencial	Telefônico	Presencial
Conduta	Introdução do sulfato de zinco. Informações sobre o suplemento e programação do estudo.	Esclarecimento de dúvidas e apoio ao uso do suplemento.		Esclarecimento de dúvidas e apoio ao uso do suplemento.	Nova coleta de dados e exames laboratoriais
Entrega da Suplementação	Sim	-	Sim	-	Sim

Na última visita, 180 dias após a introdução da suplementação, foram coletados novamente os dados analisados pelo estudo, bem como avaliados aceitação e

eventos que possam ter ocorridos pelo uso da mesma. Os resultados da última etapa foram informados aos participantes (responsáveis e/ou indivíduo), durante o seguimento ambulatorial, 30 a 90 dias após a última coleta dos dados.

O Sulfato de zinco heptahidratado (Unizinc®), foi fornecido aos participantes do estudo durante o período de suplementação de 6 meses, e por mais 6 meses após a última coleta de dados e exames laboratoriais, totalizando 12 meses.

Materiais, Procedimentos e Técnicas

A coleta de dados primários e secundários foi realizada através de protocolo de pesquisa (Anexo I):

a) Dados maternos e condição de nascimento: duração da gestação com classificação em pré-termo (menos que 37 semanas completas), termo (de 37 a 41 semanas completas) e pós-termo (42 ou mais semanas completas de gestação); gestação única ou gemelar; parto vaginal ou cesárea; sexo do RN; peso e estatura de nascimento (classificação de baixo peso ou não); malformação congênita, sim ou não. Informação sobre alteração ou não no teste do pezinho, referente a alterações congênitas da tireóide e fenilcetonúria.

b) Número de internações e duração no período pós-neonatal até o momento, deficiências e patologias diagnosticadas. Doenças atuais e uso contínuo de medicação.

c) Recordatório alimentar de 24 horas, de três dias, contendo um dia típico e um dia de final de semana, ocorrido em no máximo duas semanas. As recomendações mais recentes para a ingestão de zinco serão estabelecidas pela *Food and Nutrition Board* (2002), estipulando as DRI (*Dietary Reference Intakes*) (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000) (INSTITUTE OF MEDICINE, 2002) (FISBERG, 2009) (UNICAMP, 2011).

d) Questionário de frequência de consumo alimentar (QFCA) – com enfoque nos alimentos fontes de zinco e seus interferentes, incluindo frequência de consumo e quantidade, além da forma de processamento do alimento (*in natura*, minimamente processado, ultraprocessado) (MONTEIRO, 2016). Para avaliação da oferta de zinco foi utilizado o programa Nutwin®.

e) Antropometria: medidas de peso e estatura, que foram realizadas com as crianças vestindo roupas leves e descalças, em balança do tipo plataforma, digital, com capacidade de até 200 quilos, e régua antropométrica. A avaliação do diagnóstico nutricional foi realizada segundo os padrões estabelecidos por Cronk *et al.* (CRONK, 1988) e utilizando-se do aplicativo Ped(z), com os padrões de referência das curvas de crescimento do *Center for Diseases Control* (CDC), selecionando o modo “Síndrome de Down”, segundo sexo e idade (ZEMEL, 2015). Para o grupo controle, o diagnóstico nutricional foi realizado de acordo com as curvas de crescimento da OMS (DE ONIS, 2007).

Para os exames laboratoriais, a coleta de sangue foi realizada por profissional devidamente treinado, em local adequado para o procedimento segundo as normas vigentes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e na presença de um responsável pelo participante. Foram coletados 10ml de sangue venoso dos adolescentes, e entre 8 e 10 ml das crianças, acondicionado em tubos próprios para cada exame realizado, sendo então adequadamente centrifugado e processado para análise.

A coleta dos exames e análise das amostras de todos os indivíduos da pesquisa foi realizada em laboratório particular, localizado na cidade de Botucatu, contratado para as análises deste estudo.

As técnicas utilizadas foram as seguintes:

- Zinco sérico: coleta de sangue em tubo trace (sem aditivo e sem ativador de coágulo). Após a coleta, aguardou-se a retração do coágulo e em seguida, foi centrifugado. Transferido por imersão o soro obtido para outro tubo trace. O método de análise foi espectrometria de massas com plasma indutivamente acoplado – ICP/MS.

- Zinco eritrocitário: coleta de sangue utilizando material e meio adequados (livre de metais) – tubo trace de EDTA, tubo trace de heparina de lítio ou tubo trace de heparina sódica. O método de análise foi Plasma indutivamente acoplado com detector de massas.

- Somatomedina C (IGF-1): coleta de sangue em tubo seco ou gel separador. Após retração completa do coágulo, centrifugada a amostra e acondicionada corretamente. O método de análise foi quimioluminescência.

Todo o material necessário para a coleta e análise das amostras foi fornecido pelo laboratório contratado.

Os riscos e os benefícios pertinentes ao estudo estão descritos no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e de Assentimento, e apresentado aos envolvidos no estudo, no momento do convite para participar, na maioria das vezes, aos responsáveis pelas crianças e adolescentes a serem incluídos.

As amostras foram identificadas com o nome completo, data de nascimento e número do pedido (este vinculado ao sistema de coletas do próprio laboratório), possibilitando a identificação do resultado de cada participante, a fim de informá-los e definir conduta diante do mesmo. Com relação a confidencialidade, apenas os envolvidos com o estudo tem acesso às informações e resultados. Assim como, na publicação dos resultados, parciais ou completos, nenhum paciente foi identificado, sendo utilizada apenas a análise conjunta dos resultados dos grupos.

Análise estatística

As variáveis avaliadas pelo estudo são: diagnóstico nutricional, relação estatura para a idade, composição alimentar suficiente em zinco, *status* corporal de zinco (plasmático e eritrocitário), valores de TSH, T4 livre e IGF-1.

Os desfechos de interesse são fatores de risco associados à deficiência de zinco e o impacto nas variáveis analisadas após o uso do suplemento: incremento positivo no crescimento/velocidade de crescimento, elevação do IGF-1 e melhora da função tireoideana.

Os dados foram compilados em planilhas elaboradas no programa Excel.

Para as variáveis qualitativas, para estudo da associação entre variáveis foi utilizado o teste do qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher.

Com os desfechos de interesse, como variáveis resposta, foi realizada regressão logística com as demais variáveis como explanatórias, a fim de verificar os fatores de risco ou proteção para os desfechos considerados.

Foi utilizado o programa SAS for Windows, versão 9.4.

Os resultados estão apresentados em forma de tabelas e gráficos.

Ética em pesquisa

Seguindo os preceitos éticos em pesquisa (BRASIL, 2012a), este trabalho foi submetido e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da FMB-UNESP (Anexo II) com convite aos responsáveis, e assinatura dos termos de consentimento e de assentimento, quando oportuno.

RESULTADOS

1. Estudo Caso-Controle

Como para o pareamento dos 42 incluídos em cada grupo, o sexo era uma das características, a distribuição nos grupos foi de 50% do sexo feminino e do masculino. A idade dos incluídos variou entre um e 11 anos, sendo a média de idade de quatro anos. Foram incluídas 37 crianças (88,1%) e cinco adolescentes (11,9%), segundo a OMS, considerando os acima de dez anos de idade (EISENSTEIN, 2005).

Não houve diferença estatística entre os grupos quanto ao tempo de gestação, sendo a maioria dos incluídos a termo. Quanto ao peso ao nascer, o baixo peso foi mais frequente no grupo Caso ($p=0,04$). Somente um no grupo Caso (2,4%) e dois no grupo controle (4,8%) foram gemelares ($p=1,0$). E, quanto ao tipo de parto, foi predominante em ambos os grupos, acima de 50%, o parto cesáreo ($p=0,82$). Não houve diferença entre os grupos em relação à malformação ao nascimento ($p=0,13$). Os dados de caracterização dos grupos estão apresentados na tabela 1.

Avaliando a relação Estatura/Idade, temos que mais de 90% dos pacientes, tanto os com síndrome de Down quanto os sem a síndrome, apresentam estatura adequada para a idade ($p=0,5$). Quanto ao estado nutricional atual, a maioria dos indivíduos foram eutróficos, 73,8% e 64,3% respectivamente nos grupos do estudo Caso e Controle ($p=0,41$). Os diagnósticos de magreza foram semelhantes entre os grupos, enquanto os diagnósticos de risco de sobrepeso, sobrepeso e obesidade foram mais prevalentes nas crianças sem síndrome de Down.

Tabela 1 - Caracterização de variáveis gestacionais, parto e ao nascimento segundo grupos, Botucatu/SP, 2022.

Variável	Grupo Caso		Grupo Controle		Valor de p
	N	%	N	%	
Peso ao nascer (gramas)					
Baixo Peso	16	38,1	10	23,8	0,04
Muito Baixo	4	9,5	0	0	
Peso					
Adequado	21	50,0	28	66,7	
Peso elevado (macrossomia)	1	2,4	4	9,5	
Tempo de gestação (semanas)					
Termo	26	61,9	30	71,4	0,33
Pré-termo	16	38,1	11	26,2	
Pós-termo	0	0	1	2,4	
Tipo de parto					
Normal	18	42,8	20	47,6	0,82
Cesárea	24	57,2	22	54,4	
Malformação ao nascer					
Sim	9	21,4	4	9,5	0,13
Não	33	78,6	38	90,5	
Procedência					
Botucatu	9	21,4	12	28,6	0,25
Outro	33	78,6	30	71,4	
Classificação segundo Estatura/idade					
Adequado	39	92,9	41	97,6	0,50
Baixo	2	4,8	1	2,4	
Muito Baixo	1	2,3	0	0,0	
Classificação nutricional segundo IMC (kg/m²)					
Magreza acentuada	3	7,1	3	7,1	0,41
Eutrofia	32	76,2	32	76,2	
Sobrepeso	6	14,3	5	11,9	
Obesidade	1	2,4	2	4,75	

A tabela 2 mostra os dados relacionados ao estado nutricional do zinco. Verifica-se que o zinco, decorrente da ingestão da dieta, mostrou uma oferta adequada para quase todos os incluídos nos dois grupos do estudo.

Já a análise laboratorial deste micronutriente evidenciou que um percentual de 13,5% apresentou níveis séricos de zinco insuficientes no grupo Caso, enquanto no grupo Controle tivemos 24% ($p=0,15$). Em contrapartida, considerando os valores de zinco eritrocitário, não temos nenhuma criança com SD, enquanto no grupo controle foi encontrado 60% de deficiência.

Tabela 2 - Estado nutricional do zinco, dietético, sérico e eritrocitário, segundo grupos do estudo, Botucatu/SP, 2022.

Variável	Grupo Caso		Grupo Controle		Valor de p
	N	%	N	%	
Zinco dietético ¹					
Adequado	41	97,6	40	95,2	1,00
Insuficiente	1	2,4	2	4,8	
Zinco sérico ² (mcg/dL)					
Adequado	29	78,3	7	24,1	0,15
Insuficiente	5	13,5	22	75,9	
Elevado	3	8,2	0	0,0	
Zinco eritrocitário ³ (mcg/dL)					
Adequado	30	83,3	12	40,0	<0,0001
Insuficiente	0	0,0	18	60,0	
Elevado	6	16,7	0	0,0	

¹ Grupo Caso: n= 42; Grupo Controle: n= 42

² Grupo Caso: n= 37; Grupo Controle: n= 32

³ Grupo Caso: n= 36; Grupo Controle: n= 30

Na avaliação do uso diário de suplementos pelos pacientes, houve diferença significativa em relação ao uso de sulfato de Zinco ($p<0,001$) e L-carnitina ($p=0,002$) e Triptofano ($p=0,01$). O uso desses suplementos foi mais frequente no grupo Caso, portanto por crianças e adolescentes com a SD.

Tabela 3 - Uso diário de suplementos nos grupos do estudo (n=42), Botucatu/SP, 2021.

Suplemento	Grupo Caso	Grupo Controle	P
	%	%	
L-carnitina	23,81	0	0,002
Vitamina A e D	45,24	35,71	0,5
Sulfato de zinco	40,48	0	<0,001
Suplemento de ferro	35,71	23,8	0,38
Suplementos vitamínicos	19,05	4,76	0,22
Triptofano	16,67	0	0,01

No grupo Caso, 17 pacientes realizavam o uso prévio de sulfato de zinco oral, manipulado, em formulação aquosa a 1%, na dose de 1,5ml (1,5mg) 1 vez ao dia, independentemente do peso ou idade do paciente.

Quanto a dosagem de IGF-1, nenhum dos grupos apresentou resultado abaixo dos valores de normalidade, sendo predominantemente adequado em ambos os grupos (p=0,91), conforme mostrado na tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição dos valores de IGF-1 sérico, Botucatu/SP, 2022.

Variável	Grupo Caso		Grupo Controle		Valor de p
	N	%	N	%	
Somatomedina C (IGF1) ^{1,2} (ng/mL)					
Adequado	30	83,3	27	84,4	0,91
Elevado	6	16,7	5	15,6	

¹ Grupo Caso: n= 36; ² Grupo Controle: n= 32.

Na análise de comparação de médias dos valores encontrados para as variáveis do estudo, confirmou-se a significância na comparação entre os grupos do

estudo, referentes ao peso ao nascimento, bem como do zinco eritrocitário, conforme mostrado na tabela 5.

Tabela 5 - Comparação entre médias das variáveis do estudo, segundo grupos, n=42, Botucatu/SP, 2022.

Variável		Grupo Caso	Grupo Controle	Valor de p*
Idade	Média	50,8	50,8	0,99
	DP	40,7	40,5	
Peso de Nascimento	Média	2649,9	2988,2	0,04
	DP	12,2	7,7	
Zinco Sérico	Média	85,5	82,0	0,43
	DP	18,5	17,2	
Zinco Eritrocitário	Média	681,4	383,1	<0,001
	DP	110,7	101,4	
IGF1	Média	172,6	164,3	0,79
	DP	122,6	121,5	

*Teste t de Student.

A função tireoidiana esteve alterada em 45,3% dos indivíduos do grupo Caso, enquanto apenas 2,4% do grupo Controle apresentou algum distúrbio relacionado ao funcionamento desta glândula, com significância entre os grupos ($p < 0,0001$), como mostrado no gráfico 1.

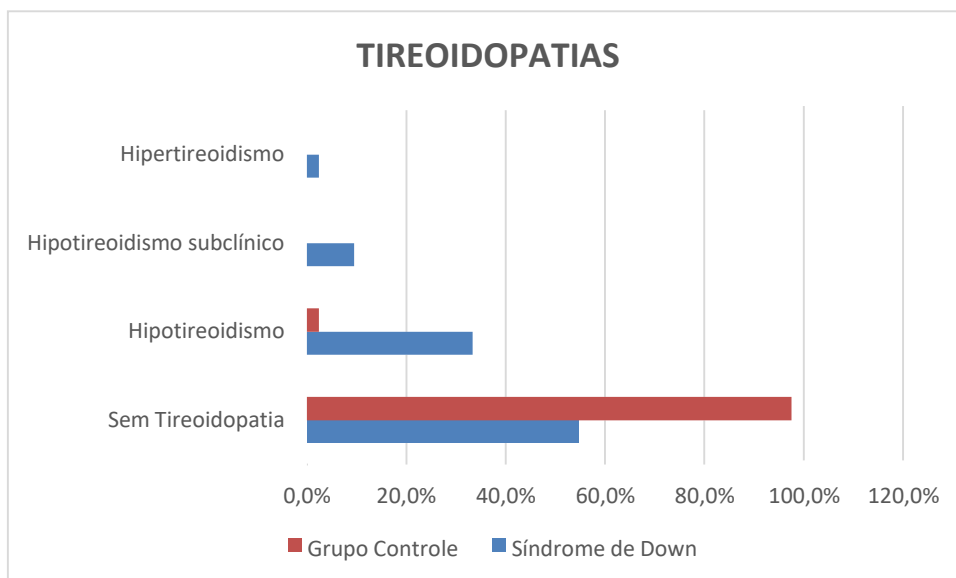


Gráfico 1 - Distribuição das disfunções tireoidianas grupo caso (n=42), grupo controle (n=42), 2022.

E dentre os pacientes do grupo caso com alterações de tireóide, apenas 4,3% apresentaram hipertireoidismo (gráfico 2).

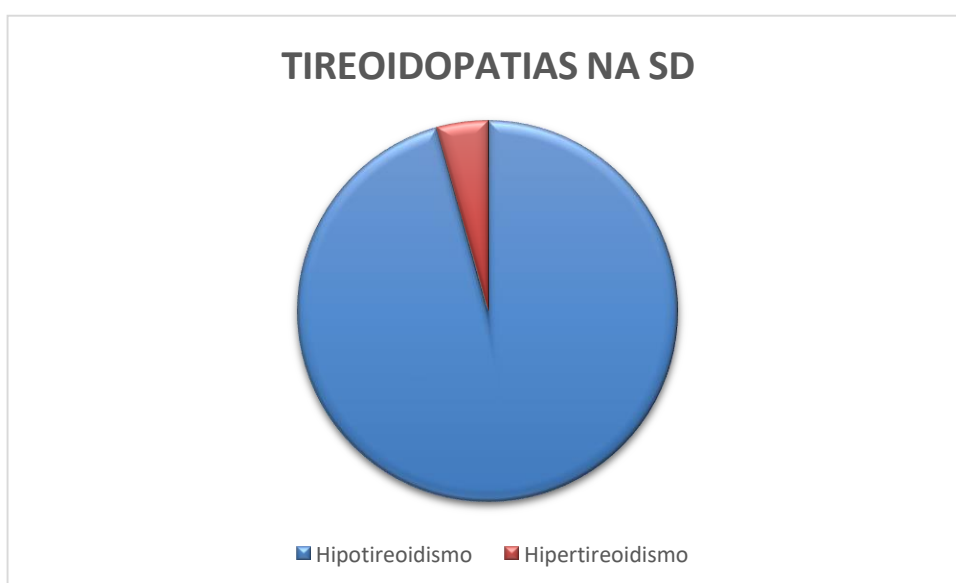


Gráfico 2 - Prevalência das disfunções tireoidianas no grupo caso (n=42), 2022.

Com relação ao uso de levotiroxina, medicação para o tratamento do hipotireoidismo, o grupo com SD apresentou 66,6% de uso desta medicação, enquanto no grupo controle 2,4% ($p < 0,0001$), exposto no gráfico 3.

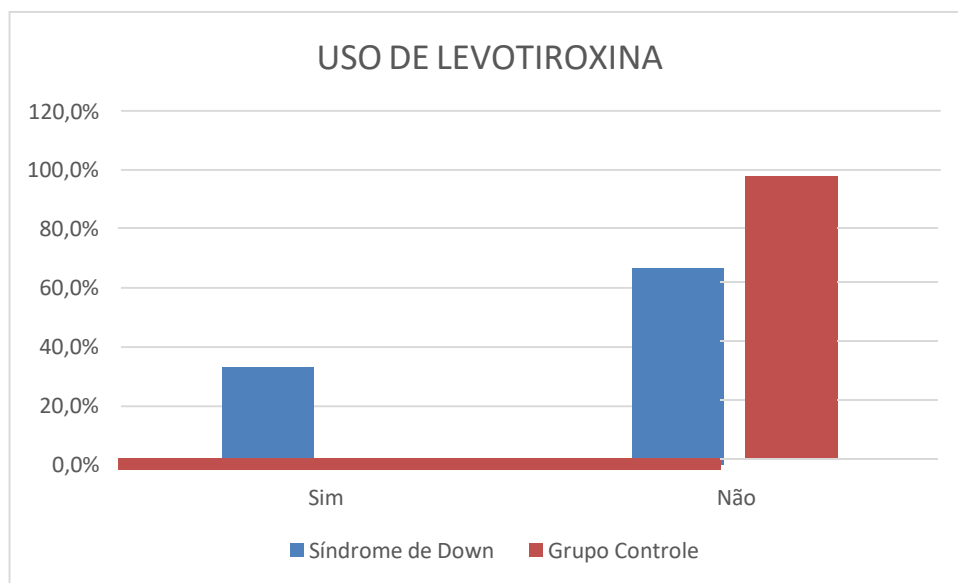


Gráfico 3 - Frequência do uso de levotiroxina nos grupos caso (n=42) e grupo controle (n=42), 2022.

Estudo clínico

Ao longo do estudo, não houve relatos de dificuldade na administração ou aceitação do sulfato de zinco (Unizinco®) pelas crianças e adolescentes.

A avaliação após o uso de sulfato de zinco heptahidratado, apenas o indivíduo que apresentou inicialmente zinco sérico elevado se encontrava com o zinco sérico abaixo do valor de referência neste momento. Porém, este mesmo apresentou na 1ª coleta valor de zinco eritrocitário adequado e após a suplementação, elevado (tabela 6).

Tabela 6 - Estado nutricional do zinco sérico pós suplementação, Botucatu/SP, 2022.

Antes	Depois		Total Geral
	Abaixo	Adequado	
	N (%)	N (%)	
Adequado	0 (0,0)	15 (93,8)	15
Elevado	1 (6,2)	0 (0,0)	1
Total Geral	1	15	16

Com relação ao zinco eritrocitário, um dos pacientes teve dificuldade na coleta e não apresentou resultado neste parâmetro. Dos demais, nenhum apresentou dosagem eritrocitária baixa após o uso do sulfato de zinco heptahidratado, conforme mostra a tabela 7.

Tabela 7 - Estado nutricional do zinco eritrocitário pós suplementação, Botucatu/SP, 2022.

Antes	Depois		Total Geral
	Adequado	Elevado	
	N (%)	N (%)	
Abaixo	1 (6,7)	0 (0,0)	1
Adequado	10 (66,7)	1 (6,7)	11
Elevado	2 (13,2)	1 (6,7)	3
Total Geral	13	2	15

No 1º momento do estudo, dentre estes 16 pacientes, tínhamos 4 apresentando valores de IGF1 acima da referência para a sua faixa etária. Após a suplementação, 3 deles ficaram adequados (tabela 8).

Tabela 8 - *Status* IGF-1 pós suplementação, Botucatu/SP, 2022.

Antes	Depois		Total Geral
	Adequado	Elevado	
	N (%)	N (%)	
Adequado	12 (75,0)	0 (0,0)	12
Elevado	3 (18,8)	1 (6,2)	4
Total Geral	15	1	16

Após o uso de suplementação com sulfato de zinco durante seis meses, avaliando a evolução da estatura de cada indivíduo na curva Estatura/Idade, específica para a síndrome de Down, foi possível verificar em seis dos 16 pacientes (37,5%) um incremento maior ou igual a 0,5 no *zscore* do momento da inclusão no estudo.

Já sobre o perfil tireoidiano, foi possível a observação de apenas um caso com melhora dos parâmetros de TSH e T4 livre após a intervenção.

Na comparação de médias e desvio-padrão encontrados para as variáveis analisadas na 2ª fase, não houve diferença estatisticamente significativa antes e após o uso do suplemento, como apresentado na tabela 9.

Tabela 9 - Média e desvio-padrão referentes às variáveis analisadas na 2ª fase do estudo, Botucatu/SP, 2022.

Variável		Fase		Valor de p*
		1 ^a	2 ^a	
TSH	Média	3,37	3,25	0,70
	DP	1,91	1,17	
T4 Livre	Média	1,19	1,13	0,41
	DP	0,27	0,26	
Estatutura				
(z-score)	Média	-0,08	0,06	0,56
	DP	1,30	1,64	
IGF1 (ng/dL)	Média	166,1	148,1	0,35
	DP	144,6	92,8	
Zn Sérico				
(µg/dL)	Média	88,24	92,24	0,54
	DP	16,64	15,26	
Zn eritrocitário				
(ug/dL)	Média	654,1	681,0	0,47
	DP	148,9	130,9	

*Teste t de Student para amostras pareadas.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Down (SD) é a cromossomopatia mais frequente nos seres humanos, e a principal causa de deficiência intelectual no mundo. Apesar de classe social ou etnia, estima-se que nasçam 1 a cada 650 a 1000 gestações. O diagnóstico precoce e a condução adequada são essenciais devido a neuroplasticidade e potencial de desenvolvimento que podem apresentar se estimulados desde cedo (SBP, 2020).

Pessoas com SD que até meados do século XX tinham expectativa de vida reduzida, e em geral em condições de institucionalização, hoje podem chegar aos 65 anos de idade e ainda vivendo com suas famílias (SBP, 2020).

Mesmo tendo sido inicialmente caracterizada em 1866, com diversas contribuições nas décadas subsequentes, e já ser hoje bem definida e amplamente estudada, ainda não temos protocolos ou diretrizes estabelecidos de forma que contemplem todas as áreas de interesses ou agravos desta população.

No Brasil, em 2012, o Ministério da Saúde publicou o primeiro manual sobre a pessoa com SD, e nova diretriz foi lançada apenas recentemente, em 21 de março de 2020, pela Sociedade Brasileira de Pediatria. Apesar da excelente atualização, ainda não são contemplados assuntos como avaliação de deficiências de micronutrientes e sua suplementação, ou o uso de suplementos de forma contínua (BRASIL, 2012b) (SBP, 2020).

A caracterização da nossa população com SD apresentou dados concordantes com os encontrados na literatura quando esta é comparada à população sem a síndrome: média de duração de gestação menor, com quase 40% de prematuridade, e média de peso e comprimento ao nascer menor. Além disso, distúrbios de tireóide foram encontrados em apenas 2,27% do grupo Controle, enquanto no grupo Caso foram mais de 45%, com significância estatística ($p < 0,0001$), de encontro com o que diz a literatura sobre o acometimento desta glândula nesta população (SBP, 2020). Além disso, dentre os crianças e adolescente com SD com disfunção de tireóide, foi possível evidenciar o predomínio do hipofuncionamento (95,7%), e necessidade de reposição de hormônios, em consonância ao que é descrito na literatura (CEBECI, 2013) (BARRIL, 2017).

Como consequência, o uso da levotiroxina, medicação para tratamento do hipotireoidismo, em concordância com os dados encontrados sobre as alterações de tireóide neste estudo, esteve presente em mais de 66% do grupo com SD, enquanto no grupo controle, apenas 2,4%, estatisticamente relevante ($p < 0,0001$).

Com o início da alimentação complementar, preferencialmente a partir dos seis meses de vida, é importante que a oferta de micronutrientes através dos alimentos seja capaz de contemplar as necessidades diárias. O zinco (Zn) é um oligoelemento de importância já demonstrada para o organismo humano, principalmente para as crianças e adolescentes de países em desenvolvimento, mais vulneráveis à

deficiência de Zn pelas características dos hábitos alimentares (PEREIRA, 2009) (SILVA, 2006).

Importante lembrar que a insuficiência de micronutrientes, com ou sem repercussões clínicas, pode comprometer o potencial genético para o crescimento físico e desenvolvimento neurológico (CRUZ, 2011).

No Brasil, podemos observar que a dieta da maior parte da população tem predominância de açúcares, gorduras trans e saturadas, e baixo teor de fibras. Entre os micronutrientes mais deficientes nos hábitos alimentares da nossa população, podemos destacar o zinco (CRUZ, 2011).

Diante deste fato relacionado a população em geral, faz-se necessário ter um olhar mais atento àqueles que têm maior probabilidade de apresentar alterações funcionais ou metabólicas como é o caso das pessoas com síndrome de Down. Das patologias associadas a síndrome e que podem interferir no *status* de zinco, temos as alterações gastrointestinais com prevalência de 1 a 12% e endocrinológicas, 1 a 18% (BRASIL, 2012b). Sem ignorar, ainda, o fato de a hipotonia e o atraso de desenvolvimento neuropsicomotor também poderem interferir na alimentação, e, assim, na oferta deste mineral.

A deficiência de zinco interfere no metabolismo da tireóide, do hormônio de crescimento, bem como no estresse oxidativo característico e responsável pelo envelhecimento celular acelerado (WEFFORT, 2017). Todas essas funções que já podem sofrer impacto pela síndrome de Down, logo, com maior comprometimento caso haja deficiência.

Em divergência ao que temos descrito na literatura, os pacientes do grupo Caso apresentaram menos deficiência do micronutriente zinco. Apesar de ser relatado nas publicações científicas que uma média de 20% da população em geral apresenta deficiência de zinco, encontramos valores no grupo Controle acima de 60% quando consideramos a dosagem de zinco eritrocitário, porém quando avaliamos a dosagem sérica, a deficiência está presente em 24% (PEDRAZA, 2015).

Esta diferença provavelmente deve-se ao fato de o zinco sérico ser o parâmetro mais utilizado para o diagnóstico de deficiência deste micronutriente. No entanto é

bastante sensível a variações transitórias, como infecção, estresse, alimentação; enquanto o zinco do eritrócito retrata o *status* de um período mais longo desse micronutriente, em média 3 meses (que é a meia-vida desta célula).

Apesar de poder haver alguma influência do uso regular do sulfato de zinco sobre a adequação nos valores eritrocitários no grupo com a SD, alguns já em uso anterior ao previsto, a dosagem e a formulação utilizadas não são as mesmas recomendadas e administradas após a inclusão neste estudo. Esta recomendação de suplementação em crianças com a SD (LICASTRO *et al.*, 1994), ocorre há muitos anos, porém sem estudos sobre sua influência real sobre os níveis sanguíneos e eritrocitários.

Em nosso estudo, embora muitas crianças tenham apresentado valores abaixo do esperado na investigação laboratorial (sérica), a avaliação da dieta revelou que quase a totalidade dos sujeitos da pesquisa apresentavam oferta adequada na sua dieta. Esta divergência pode ter ocorrido devido ao fato de o zinco ser um micronutriente com necessidade de ingestão adequada diária, e, como já exposto anteriormente, de sua dosagem sérica ser mais lábil que a eritrocitária, podendo inclusive sofrer interferência da alimentação.

Estes pacientes com síndrome de Down incluídos no estudo, realizam o seguimento de rotina em saúde da criança (puericultura), de maneira regular, sendo então possível detectar rapidamente alterações ou potenciais déficits, de maneira mais rápida, proporcionando oportunidade para orientações e intervenções precoces, favorecendo assim alguns bons resultados encontrados neste estudo.

É sabido que as pessoas com SD apresentam um déficit de crescimento estatural, pré e pós-natal. Sobre a relação Estatura/Idade usada para avaliar os participantes neste estudo, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Este resultado deve-se ao fato de cada população ter sido avaliada dentro da sua especificidade. Com o conhecimento desta característica das pessoas com SD, foram desenvolvidas curvas de avaliação do crescimento específicas para este público, fazendo com que a comparação seja em relação às suas potencialidades e características (BERTAPELLI, 2014) (SBP, 2018).

Conforme discutido previamente, o zinco é parte importante do metabolismo do crescimento. Ainda que descrito na literatura que a deficiência de zinco pode interferir na regulação do crescimento (SILVA, 2006), mesmo com dosagens de zinco abaixo do valor de referência, não foram encontrados resultados de IGF-1 concordantes, desfecho que vai ao encontro dos dados obtidos ao avaliar a relação Estatura/Idade. Além disso, não houve variação significativa nos valores de IGF-1 e não foi observado incremento nos *z-score* de estatura do grupo com síndrome de Down após o uso do suplemento de sulfato de zinco. Resultado semelhante ao obtido por Silva APR et al, em 2006, que discute o desfecho que baseado no tamanho da amostra (no caso 28 suplementados, 30 pertencentes ao grupo controle), tempo de suplementação (4 meses) e a possibilidade de outras carências nutricionais que pudessem estar também interferindo no crescimento. O fato de os pacientes com síndrome de Down não terem apresentado deficiência deste mineral, considerando os valores de zinco eritrocitário para o diagnóstico de deficiência de zinco, também pode ser um fator contribuinte para uma variação não significativa nos valores de IGF-1 e dos *z-scores* de Estatura/Idade.

Por outro lado, foi possível observar também que mesmo com valores adequados de IGF-1 e sem deficiência de zinco nos pacientes com SD, ainda sim tivemos em torno de 7% com *z-score* baixo na avaliação das curvas Estatura/Idade. Podemos considerar que nestes casos possa existir a herança genética familiar contribuindo para o perfil antropométrico.

Os hormônios tireoidianos têm ação importante sobre o desenvolvimento neurológico, visto que atuam na diferenciação neuronal, produção/secreção de neurotransmissores, mielinização, entre outros (SALLES, 2013).

A atuação do zinco na fisiologia da tireóide já se encontra estabelecida. Neste estudo, mesmo com valores de zinco adequados em mais de 80%, distúrbios desta glândula estiveram presentes em mais de 45% dos casos, indicando que existem outros fatores envolvidos nas alterações da tireóide encontradas nos indivíduos com SD. Além disso, mesmo com a suplementação do zinco, apenas 1 paciente apresentou melhora do perfil com redução do TSH (maior que 2,0) e discreta elevação do T4 livre (mantido dentro dos valores da normalidade).

Ademais, é importante destacar a existência de vesículas sinápticas no sistema nervoso com elevadas concentrações de zinco. Não obstante ainda desconhecida sua função, acredita-se que a deficiência deste elemento possa ser vinculada com doenças neurodegenerativas (CRUZ, 2011), já com maior incidência e de modo mais precoce nos indivíduos com a trissomia do cromossomo 21.

Considera-se como limitação do nosso estudo, a dificuldade de inclusão dos participantes como proposto inicialmente, devido ao início e manutenção da pandemia da covid-19, e, portanto, um “n” de incluídos e analisados bem abaixo do proposto, o que pode de certa forma ter interferido nos resultados encontrados.

Decorrente desta limitação, o protocolo de assistência será elaborado ao final da análise dos pacientes que estão finalizando a sua suplementação, e do pareamento dos 53 incluídos na primeira fase do estudo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da presente pesquisa puderam contribuir com o conhecimento científico a respeito do estado nutricional do zinco, e sobre uma das repercussões previstas quando da suplementação do zinco oral, visto que são escassas e não temos pesquisas atuais que versam sobre este assunto.

Diante dos resultados encontrados, concluímos que o uso de suplementação com sulfato de zinco pode contribuir para um incremento na relação Estatura/Idade final das crianças com síndrome de Down.

O adequado seguimento realizado pelos participantes com a síndrome de Down, no serviço de Pediatria Genética do HC- FMB, pode ser um fator contribuinte para o adequado estado nutricional do zinco, incluindo o zinco eritrocitário, diante de uma orientação nutricional adequada a estes pacientes desde o início de seu seguimento, nos primeiros meses de vida.

A completude do estudo, quer seja na inclusão do “n” total previsto, como da análise após o tempo da suplementação com o zinco oral puderam trazer outros resultados e aprimorar esta discussão, e o apoio para protocolos de assistência à esta população de crianças e adolescentes com a síndrome de Down, visando melhorar o seu crescimento e desenvolvimento, bem como a sua qualidade de vida e longevidade.

REFERÊNCIAS

- BARRIL N, LANÇA PM, CAVALLARI G, NACARATO JR LA, NOSSE YT. **Cardiopatia e hipotireoidismo em crianças com Síndrome de Down**. Revista CuidArt. 2017 jan.-jun.; 11(1): 38-41.
- BERTAPELLI F, MARTIN JE, GONCALVES EM *et al*. **Growth curves in Down syndrome: implications for clinical practice**. Am J Med Genet. 2014; 164(3):844-7.
- BERTAPELLI F, MACHADO MR, ROSO RV, GUERRA-JÚNIOR G. **Body mass index reference charts for the individuals with Down syndrome aged 2-18 years**. J Pediatr, 2017.
- BESERRA JB. **Zinco como biomarcador da atividade tireoidiana em mulheres obesas** [tese]. Teresina: Universidade Federal do Piauí; 2018. Mestrado.
- BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 466/12. **Trata de pesquisas em seres humanos e atualiza a resolução 196**. [Internet]. Diário Oficial da União, 2012a. Disponível: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf> 2.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down**. Brasília, 2012b.
- CEBECI NA, GUVEN A, YILDIZ M. **Profile of hypothyroidism in Down's syndrome**. J Clinical Res Pediatr Endocrinol. 2013; 5(2):116-20.
- CIAMPO LAD, CIAMPO IRLD. **A importância do zinco para a saúde do adolescente**. Adolesc. Saude, 2014.
- CRONK C, CROCKER AC, PUESCHEL SM, SHEA AM, ZACKAI E, PICKENS G, *et al*. **Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age**. Pediatrics, 1988.
- CRUZ JBF, SOARES HF. **Uma revisão sobre o zinco**. Ensaios e Ciência. Ciências biológicas, agrárias e da saúde [Internet]. 2011;15(1):207-222.
- DE ONIS M, ONYANGO AW, BORGHİ E, SIYAM A, NISHIDA C, SIEKMANN J. **Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents**. Bulletin of the World Health Organization, 2007.
- EISENSTEIN E. **Adolescência: definições, conceitos e critérios**. Adolescência & Saúde, 2015.
- FERRO FED. **Zincemia, atividade das enzimas superóxido dismutase e glutathione peroxidase e sua relação com parâmetros da síndrome metabólica em mulheres obesas** [tese]. Teresina: Universidade Federal do Piauí; 2010. Mestrado.

FISBERG RM, MARCHIONI DML, COLUCCI ACA. **Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica.** Arq Bras Endocrinol Metab, 2009.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary assessment.** Washington D.C., 2000.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients).** The National Academies Press., 2002.

KAMBE, T.; TSUJI, T.; HASHIMOTO, A.; ITSUMURA, N. **The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism.** Physiol Rev., v. 95, n. 3, p. 749-84, 2015.

LICASTRO F, CHIRICOLO M, MOCCHEGIANI E, FABRIS N, ZANNOTI M, BELTRANDI E, *et al.* **Oral zinc supplementation in Down's syndrome subjects decreased infections and normalized some humoral and cellular immune parameters.** J Intellect Disabil Res. 1994 Apr;38 (Pt 2):149-62.

LOPES TS, FERREIRA DM, PEREIRA RA, DA VEIGA GV, DE MARINS VM. **Assessment of anthropometric indexes of children and adolescents with Down syndrome.** J Pediatr, 2008.

MARQUES RC, MARREIRO DN. **Aspectos metabólicos e funcionais do zinco na síndrome de Down.** Rev Nutr., 2006.

MAZUREK D, WYKA J. Down Syndrome – **Genetic and nutritional aspects of accompanying disorders.** Rocz Panstw Zakl Hig, 2015.

MONTEIRO CA, CANNON G, LEVY RB, MOUBARAC JC, JAIME P, MARTINS AP, *et al.* **NOVA. A estrela brilha. [Classificação dos alimentos. Saúde Pública].** World Nutrition, 2016.

MOREIRA LMA, EL-HANI CN, GUSMÃO FAF. **A Síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético.** Rev Bras Psiquiatr., 2000.

MUSTACCHI Z. **Seguimento da criança com Síndrome de Down.** Sociedade Brasileira de Pediatria. Atualizações de conduta em pediatria – recomendações, 2007.

NISHIHARA RM, UTIYAMA SRR, FIEDLER PT, OLIVEIRA NP, KOTZE LMS, REASON IM. **Alterações do TSH em pacientes com síndrome de Down: uma interpretação nem sempre fácil.** J Bras Patol Med Lab, 2006.

PEDRAZA DF, SALES MC. **Deficiência de zinco: diagnóstico, estimativas do Brasil e prevenção.** Nutrire, 2015.

PEREIRA TC, HESSEL G. **Deficiência de zinco em crianças e adolescentes com doenças hepáticas crônicas.** Rev Paul Pediatr 2009;27(3):322-8.

RIBEIRO LMA, JACOB CMA, PASTORINO AC, KIM CAE, FOMIN ABF, CASTRO APBM. **Avaliação dos fatores associados a infecções recorrentes e/ou graves em pacientes com síndrome de Down.** J Pediatr, 2003.

SAGHAZADEH A, MAHMOUDI M, ASHKEZARI AD, REZAEI NO, REZAEI N. **Systematic review and meta-analysis shows a specific micronutrient profile in people with Down Syndrome: Lower blood calcium, selenium and zinc, higher red blood cell copper and zinc, and higher salivary calcium and sodium.** Plos one, 2017.

SALLES BS, RODRIGUES BL, COELHO SC. **A importância do zinco na desnutrição humana e seus benefícios na infância.** Revista Bras Nutrição Clínica, 2013; 28 (3): 245-50.

SILVA APR, VITOLO MR, ZARA LF, CASTRO CFS. **Effects of zinc supplementation on 1- to 5-year old children.** Jornal de Pediatria 2006; 82(3):227-231.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Curvas de crescimento brasileiras para Síndrome de Down: a importância de sua utilização na prática clínica.** São Paulo: Departamento de Endocrinologia. 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down.** São Paulo: Departamento Científico de Genética, 2020.

UNICAMP. **Tabela brasileira de composição de alimentos.** 4ª edição. Campinas: NEPA- UNICAMP; 2011.

WEFFORT VRS, LAMOUNIER JA. **Nutrição em pediatria: da neonatologia à adolescência.** 2ª edição. Barueri: Manole, 2017.

WIERINGA, F.T.; DIJKHUIZEN, M.A.; FIORENTINO, M.; LAILLOU, A.; BERGER, J. **Determination of zinc status in humans: which indicator should we use?** Nutrients, v. 7, n. 5, p. 3252-63, 2015.

WUO AS. **A construção social da Síndrome de Down.** Cad. Psicopedag. [online], 2007. Disponível em http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-10492007000100002&lng=pt&nrm=iso. ISSN 1676-1049.

ZEMEL BS, PIPAN M, STALLINGS VA, HALL W, SCHADT K, FREEDMAN DS, et al. **Growth charts for children with Down syndrome in the United States.** Pediatrics, 2015.

ANEXOS

A. Protocolo de coleta de dados

I – PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes de crianças e adolescentes com Síndrome de Down: estudo caso-controle.

Data ____/____/____ Data Nascimento: ____/____/____

Nome da criança: _____ Sexo F M

Nome do entrevistado: _____ Grau de parentesco com a criança: _____

Telefones de contato: _____

Peso de nascimento: _____ Estatura de nascimento: _____

Gestação a termo () Pré-termo ()

Gestação única () Gemelar () Parto normal () Cesáreo ()

Diagnóstico de malformação ao nascimento? Sim () Não ()

Tem diagnóstico de alguma doença atual? Sim () Não ()

Se sim, qual doença? _____

Internação no primeiro ano de vida? Sim () Não ()

Quantas vezes? _____

Tem diagnóstico de alguma doença crônica? Sim () Não ()

Se sim, qual? _____

Diagnóstico de: HIPOTIREOIDISMO () HSC () HIPERTIREOIDISMO ()

Tratamento com medicamento? Sim () Não ()

Peso atual: _____ **Estatura:** _____

Anamnese Nutricional

Leite materno exclusivo até ____ meses Leite materno até ____ meses

Papa desde ____ meses Comida sólida desde ____ meses

Deglutição: () Normal () Prejudicada

Mastigação: () Adequada () Lenta () Rápida () Compulsiva

Apetite: () Normal () Reduzido () Aumentado

Saciedade precoce: () Sim () Não

Hábito intestinal: () Regular () Ruim; Frequência: _____

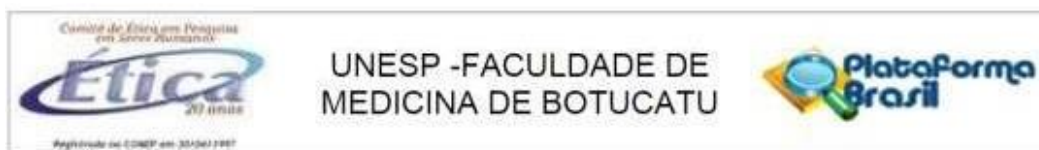
Alergias/intolerâncias: () Sim () Não

Se sim, quais? _____

Medicamentos: _____

Suplementação: _____

B. Parecer de aprovação do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Projeto maior: Avaliação do estado nutricional, do consumo alimentar e do nível sanguíneo do zinco em crianças e adolescentes com Síndrome de Down.
Contendo:
Subprojeto 1. Repercussões do estado nutricional do zinco em crianças e adolescentes com Síndrome de Down.
Subprojeto 2. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes de crianças e adolescentes com Síndrome de Down: estudo caso-controle.

Pesquisador: CÁTIA REGINA BRANCO DA FONSECA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15679119.2.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Pediatria

Patrocinador Principal: MYRALIS INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.494.202

Apresentação do Projeto:

Projeto adequadamente apresentado.

O estudo será realizado em 2 etapas: 1) Estudo transversal do tipo Caso-Control, com coleta de dados e avaliação clínica e laboratorial. O grupo Caso será composto por crianças e adolescentes com SD, sendo previsto tamanho amostral de 50, em seguimento nos ambulatórios de Pediatria e Puericultura Genética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB). Serão avaliados: dados clínicos, uso contínuo ou recente de medicações/suplementos, recordatório alimentar e exames laboratoriais (hormônio estimulador da tireóide, tiroxina livre, somatomedina C, zinco plasmático e zinco eritrocitário). 2) Suplementação de zinco, com sulfato de zinco heptahidratado com 4 mg de zinco elementar em 1 ml, Unizinc®, na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia (máximo de 20 mg/dia), fornecido a todos do grupo Caso e aos participantes do grupo Controle que tiverem diagnóstico laboratorial de deficiência de zinco, sendo esperada ocorrência de até 20% de deficiência de zinco neste grupo (20 indivíduos com deficiência de zinco no grupo Controle). Após 6 meses de uso da suplementação, os participantes serão completamente reavaliados. O Unizinc® será fornecido durante o período de suplementação de 6 meses, e por

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

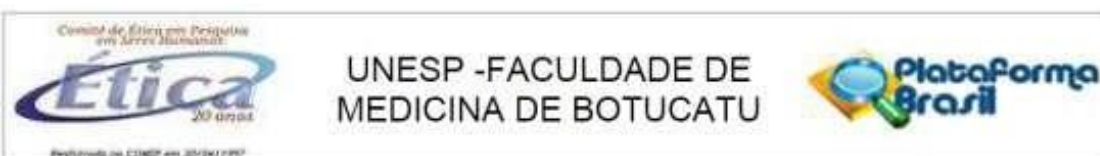
Bairro: Rubião Junior

UF: SP **Município:** BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1809

CEP: 16.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.494.202.

mais 6 meses após a última coleta de dados, totalizando 12 meses.

Durante a suplementação, será mantido contato mensal com todos os indivíduos: contatos presenciais no tempo 0 (introdução da suplementação), com 3 e 6 meses de uso, para esclarecimento de dúvidas e fornecimento da suplementação, intercalados por contato telefônico nos meses intermediário, para esclarecimento de dúvidas e apoio ao uso do suplemento. Durante o período, o suplemento será fornecido a cada 3 meses, nos contatos presenciais. Os resultados serão informados aos participantes (responsáveis e/ou indivíduo), 30 a 90 dias após a última coleta dos dados.

A coleta de sangue será realizada por profissional devidamente treinado, na presença de um responsável pelo participante. Serão coletados 10 ml de sangue venoso dos adolescentes, e entre 8 a 10 ml das crianças.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Desenvolver protocolo para atenção à saúde de crianças e adolescentes com Síndrome de Down (SD), visando prevenção, tratamento e reabilitação da deficiência sanguínea do zinco e, consequentemente, de suas repercussões.

Objetivos específicos:

Incluem as seguintes avaliações: 1) níveis sanguíneos do zinco e suas repercussões sobre crescimento, função tireoideana e resposta imune; 2) relação entre níveis do zinco (eritrocitário e plasmático) e nível de IGF1, função tireoideana, resposta imune e ocorrência de infecções de repetição; 3) Avaliar as alterações consideradas no estudo após suplementação com sulfato de zinco heptahidratado oral por 6 meses; 4) Comparar crianças e adolescentes com e sem SD em relação ao estado do zinco e a resposta à sua suplementação quando houver deficiência de zinco; 5) Elaborar protocolo de assistência referente a dieta, avaliação nutricional e conduta de suplementação de zinco em crianças e adolescentes com SD.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Envolvem a coleta de sangue e a ingestão de zinco em dose acima do recomendado.

Benefícios:

Podem ser obtidos da suplementação de zinco. Riscos e benefícios estão adequadamente esclarecidos no projeto e nos TCLEs.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

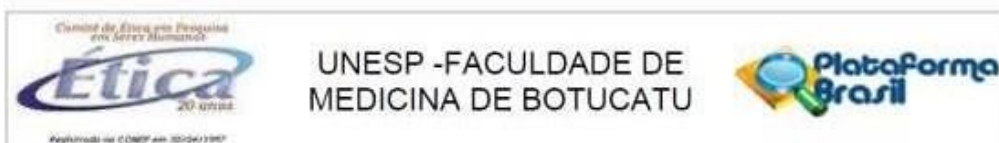
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.494.202

Aprovado:

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 08 de Agosto de 2019

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))