



## **Estado nutricional relativo ao zinco e ao alumínio e a sua correlação com o desenvolvimento cognitivo de crianças e adolescentes com Síndrome de Down na cidade de Campo Grande - MS**

Nutritional status, plasmatic concentrations of Zinc and Aluminum and its correlation regarding cognitive development of children and adolescents diagnosed with down syndrome in the city of Campo Grande/MS

Ana Carla Gomes Rosa<sup>1</sup>, Lourdes Zelia Zanoni<sup>1</sup>.

<http://www.seer.ufms.br/index.php/pecibes/index>

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.

\*Autor correspondente: Ana Carla Gomes Rosa,  
Univesidade Federal de Mato Grosso do Sul. E-mail  
[rosaag@uol.com.br](mailto:rosaag@uol.com.br)

### Resumo

O estudo avaliou o estado nutricional relativo ao zinco e ao alumínio e sua correlação com o desenvolvimento cognitivo de crianças e adolescentes com Síndrome de Down. Realizou-se a pesquisa no período de abril a julho de 2014 em Campo Grande, MS, Brasil. Participaram 30 indivíduos com a idade entre 06 e 16 anos. Na avaliação do desenvolvimento cognitivo utilizou-se o teste de desenho da figura humana III, proposto por Wechesler (2003). As dosagens plasmáticas de zinco e alumínio foram realizadas no Laboratório de Metabolismo Mineral da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, pelo aparelho ICP-OES (Espectrômetro de Emissão Óptica com Plasma de Argônio Indutivamente Acoplado). Evidenciou-se, por meio dos dados, a necessidade de controle das concentrações plasmáticas de zinco e alumínio em crianças e adolescentes com Síndrome de Down, bem como, a não relação deste estado nutricional com a maturidade cognitiva de tais indivíduos.

Palavras-chave: Zinco, alumínio, cognição, Síndrome de Down. Integralidade.

*Key-words:* Zinc, Aluminum, Cognition, Down Syndrome.

### Abstract

The present study evaluated the plasmatic concentration of Zinc and Aluminum of children and adolescents with Down Syndrome and its correlation with their cognitive development. The study was carried out from April to July/2014 in the city of Campo Grande, MS, Brazil. Individuals (N=30) with age between 06 and 16 years agreed to participate in the study. To assess the cognitive development, it was utilized the "human figure drawing test III" proposed by Wechsler, 2003. The plasma levels of Zinc and Aluminum were measured by an Optical Emission Spectrometer with Inductively Coupled Argon Plasma (ICP-OES) located in the Mineral Metabolism Laboratory of the Federal University of Mato Grosso do Sul. Results indicated that there is a need in monitoring the plasma concentrations of Zinc and Aluminum in children and adolescents with Down Syndrome. On the other hand, there is no relationship of both regarding the cognitive maturity on such individuals.

## 1. Introdução

A Síndrome de Down (SD) é a alteração cromossômica mais comum nos seres humanos e a causa mais frequente de comprometimento intelectual em todo mundo. É causada pela trissomia parcial ou total do cromossomo 21 e se apresenta clinicamente por uma série de diferentes características fenotípicas (Down, 1886).

O atraso do desenvolvimento cognitivo, linguístico e da memória auditiva de curto prazo resultam em dificuldade na produção da fala, um vocabulário reduzido e dificuldade de se expressar na medida em que o indivíduo compreende o que é falado, afetando conseqüentemente o desenvolvimento de outras habilidades cognitivas (Deitz et al., 2011).

Tem sido observado que ao se propor tarefas para estas crianças, como a elaboração de desenhos, o desempenho demonstrado é aquém daquele das crianças com desenvolvimento típico para cada idade. Estudos relatam detalhadamente o processo envolvido na realização do desenho da figura humana nas crianças com SD bem como a avaliação da maturidade intelectual por meio da pontuação dos escores empregados (Cox e Maynard, 1998).

O desenvolvimento cognitivo na criança depende de um suprimento adequado de nutrientes durante todas as fases de crescimento. A manutenção de um estado nutricional ótimo, pela ingestão balanceada de nutrientes essenciais, é crítico para o crescimento e desenvolvimento cognitivo adequado em particular nas crianças com SD (Cox e Maynard, 1998).

Um dos micronutrientes essenciais e de relevante importância funcional é o zinco ( $Zn^{+2}$ ), principalmente devido à sua ação no sistema nervoso central. Ele está presente em altas concentrações no cérebro, ligado às proteínas, como parte da sua estrutura e atua, já na vida embrionária, na formação do tubo neural. Este mineral participa intensamente na função cerebral, na fenda sináptica e conseqüentemente na atividade neuronal. Além disso está envolvido no processamento da memória, no comportamento, no desenvolvimento cognitivo e motor (Salgueiro et al., 2000; Bhatnagar e Taneja, 2001; Mafra e Cozzolino, 2004; Singh, 2004).

Sabe-se que os indivíduos com SD apresentam precocemente sinais de demência dentre elas a Doença de Alzheimer (DA). O envolvimento de alterações no metabolismo mineral, principalmente do alumínio ( $Al^{+3}$ ) associa-se à instalação e à progressão dessa doença. Estudos também demonstram que o  $Al^{+3}$  participa dos mecanismos de depósito de substância  $\beta$ -amilóide no cérebro nos indivíduos com DA (Garcia et al., 2011). Destaca-se também que nos indivíduos com SD o metabolismo do  $Al^{+3}$  está particularmente alterado estabelecendo-se desta forma uma relação entre a deposição cerebral de  $Al^{+3}$  e instalação DA (Riihimaki et al., 2000). No entanto, não há relatos na literatura referentes às concentrações plasmáticas de  $Al^{+3}$  nos indivíduos com SD, principalmente na faixa etária pediátrica.

Diante do exposto a presente pesquisa avaliou o estado nutricional relativo ao zinco e ao alumínio e a sua correlação com o desenvolvimento cognitivo de crianças e adolescentes com Síndrome de Down na cidade de Campo Grande - MS.

## 2. Casuística e Métodos

### 2.1. Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, transversal, descritivo e analítico realizado com o total de 30 indivíduos com SD, de ambos os sexos, com idades entre 06 e 16 anos. As coletas de dados foram realizadas em escolas especiais de Campo Grande, MS. O período de estudo transcorreu entre os meses de abril a julho de 2014. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul sob o número 24695913.6.0000.0021.

### 2.2. Avaliação do estado nutricional

O estado nutricional dos participantes foi avaliado pelo peso em relação à idade (P/I), altura em relação à idade (A/I) e peso em relação à altura (P/A). Gráficos de crescimentos específicos, em percentil, para indivíduos com SD foram utilizados para fins de estudo e comparação. Para as crianças brasileiras com SD os gráficos de crescimento são limitados a idade de 8 anos (Mustacchi, 2002). Portanto, para este estudo foram utilizadas curvas estabelecidas por Cronk et al. (1988). O valor do peso foi obtido usando uma balança da marca Filizola<sup>®</sup> do tipo plataforma para adultos com graduação de 100g, comumente utilizada para realização desta medida. O indivíduo foi posicionado apenas com roupas íntimas, com braços estendidos, de maneira que o peso fosse igualmente distribuído na superfície da balança, proporcionando maior conforto e menor risco de acidentes (Miller, 2007). A estatura foi medida em estadiômetro vertical, que consiste em uma endométrica fixa sobre plano fixo vertical e esquadro móvel de madeira graduado em milímetros que corre paralelamente ao plano vertical e forma com este um ângulo reto. O estadiômetro foi apoiado em superfície plana no solo. O calcanhar, a região glútea, as costas e o polo occipital cefálico foram posicionados junto ao anteparo vertical, mantendo as bordas laterais, palpebral e superior do pavilhão auricular descrevendo linha paralela ao plano horizontal. Os braços penderam livremente ao lado acompanhando o corpo. Quando corretamente posicionado o esquadro móvel foi ajustado ao polo móvel cefálico superior sem compressão e logo realizada a leitura (Lopes et al., 2007; Miller, 2007). O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado pela relação peso/altura<sup>2</sup>.

#### 2.2.1 Análises laboratoriais

As amostras de sangue para as análises laboratoriais foram coletadas por uma enfermeira, pela manhã com os indivíduos em jejum. Cada amostra foi transferida para um tubo de polipropileno a vácuo, próprio para coleta de elementos traços (BD Vacutainer Systems<sup>®</sup>) e centrifugado durante 15 minutos com uma força relativa de centrifugação de 3000 g. O plasma foi distribuído em criotubos de polipropileno e imediatamente congelado a  $-18^{\circ}C$ . Todos os materiais de plástico ou de vidro utilizados no estudo foram previamente imersos por um período mínimo de 24 horas em solução de Extran<sup>®</sup> (Merck) a 5%, enxaguados abundantemente em água corrente e novamente imersos por um período de pelo menos 24 horas em solução de ácido

nítrico (Merck) a 10%, para descontaminação de qualquer resíduo de metal. Em seguida, foram lavados cuidadosamente com água ultrapura do tipo Milli-Q (Millipore®, Bedford, Estados Unidos) e secos em estufa a 70°C. Para a determinação dos elementos traços as amostras foram previamente descongeladas e 0,5ml de cada uma delas foi diluída em um volume de 4,5 mL de água ultrapura do tipo Milli-Q com ácido nítrico (HNO<sub>3</sub>) a 1%, e Triton X® a 0,01% (surfactante), atingindo um volume final de 5mL. As leituras das concentrações plasmáticas, zinco e alumínio foram realizados por um Espectrômetro de Emissão Óptica com Plasma de Argônio Indutivamente Acoplado (ICP-OES) da marca Thermo®. O ICP-OES é uma técnica de análise sequencial/simultânea que se baseia nas observações de emissões de radiação dos elementos constituintes da amostra, em um plasma de argônio acoplado. Os comprimentos de ondas para leitura de zinco e alumínio foram 213,86 nm e 196,09 nm, respectivamente.

### 2.2.2 Avaliação psicológica

A avaliação psicológica foi realizada por uma psicóloga, que é profissional qualificada e certificada para a aplicação do teste.

Na avaliação psicológica foi utilizado o desenho da figura humana III (DFH III), realizada com cada participante, individualmente, em ambiente previamente reservado sendo o local arejado, com claridade adequada, contendo uma mesa e uma cadeira. A análise dos resultados foi realizada com base no sistema Wechsler (2003) de avaliação do DFH III com padronização brasileira. A aplicação e a correção dos desenhos foram realizados por uma única psicóloga. As instruções do teste, que já são padronizadas, foram detalhadamente explicadas e todos os participantes compreenderam como executar a tarefa. Cada participante recebeu um lápis e a uma folha própria do teste e foi solicitado que desenhasse um homem e uma mulher, não necessariamente nesta ordem. Um prazo aproximado de 30 minutos foi dado para cada participante para a conclusão dos dois desenhos. O teste da figura humana é específico para aplicação em crianças abrangendo as idades de 5 a 12 anos e está validado conforme os parâmetros da Resolução 002/2003 do Conselho Federal de Psicologia (CFP). Sua interpretação se dá em âmbito quantitativo, de acordo com a idade da criança. A correção foi baseada na avaliação de 58 itens evolutivos para a figura do sexo masculino e 53 itens evolutivos para a figura do sexo feminino que são pontuados como ausentes ou presentes. Atinge-se um escore global a partir da soma dos itens classificados como esperados, comuns, incomuns e excepcionais, de acordo com a idade da criança (Hutz e Bandeira, 2000). O sistema de correção visando comparar os resultados de cada criança com um grupo de crianças da mesma idade foi realizado. A interpretação final dos resultados permitiu classificar o desenvolvimento cognitivo da criança estudada, ou seja, o seu nível de maturidade conceitual em relação as crianças da mesma faixa etária.

### 3. Resultados

Neste estudo foram avaliados 30 indivíduos com SD sendo 40,0% (n = 12) do sexo feminino e 60,0% (n = 18) do sexo masculino. A idade variou entre 6 e 16 anos, sendo a

idade média de 11,7 ± 0,65 anos (). O peso dos indivíduos ficou entre 16 e 75 kg (41,77 ± 2,91 ), a estatura variou entre 1,06 e 1,64 m (1,34 ± 0,03 ) e o IMC variou entre 14,24 a 28,98 (22,14 ± 4,76 ). Entre os participantes, 37% (n = 11) foram classificados com estado nutricional eutrófico/adequado, 13% (n = 4) sobrepeso e 50% (n = 15) obesos. Não houve diferença significativa entre os sexos em relação ao estado nutricional. No quesito estatura e peso entre os participantes foram obtidos os resultados de 6,7% (n = 2) estatura no percentil 10, 16,7% (n = 5) estatura no percentil 25, 6,7% (n = 2) estatura no percentil 50, 30% (n = 9) estatura no percentil 75, 13,3% (n = 4) estatura no percentil 95 e 26,6% (n = 8) estatura acima do percentil 95.

Para o grupo estudado estão apresentados os resultados referentes às variáveis idade, altura, peso, taxa plasmática de zinco e alumínio, percentil no teste DFH III e escore FIC na tabela 1.

Tabela 1: Resultados referentes às variáveis idade altura, peso, taxa plasmática de zinco e alumínio, percentil no teste DFH III, escore FIC e uso de medicamentos controlados.

Variável	Sexo		Valor de p	Total
	Feminino	Masculino		
	40,0% (n=12)	60,0% (n=18)		
<b>Variáveis quantitativas</b>				
<b>Idade (anos)</b>	11,83±1,00	10,56±0,85	0,342	11,07±0,65
<b>Altura (m)</b>	1,31±0,04	1,36±0,05	0,436	1,34±0,03
<b>Peso (Kg)</b>	41,67±4,50	41,83±3,91	0,978	41,77±2,91
<b>Zinco (µg/dL)</b>	93,11±6,14	101,93±6,83	0,374	98,40±4,77
<b>Alumínio (µg/dL)</b>	10,04±1,94	5,82±1,12	0,053	7,51±1,07
<b>Percentil no teste DFH III</b>	3,25±1,83	8,61±4,63	0,370	6,47±2,88
<b>Escore FIC</b>	37,92±6,86	47,67±5,36	0,268	43,77±4,25

Os resultados estão apresentados em média ± erro padrão da média ou em frequência absoluta. Os valores de p apresentados são referentes àqueles obtidos no teste de Mann-Whitney (variáveis quantitativas) ou no teste exato de Fisher (uso de medicação – dados de frequência).

A taxa plasmática média de zinco entre os pacientes do sexo feminino foi de 93,11 ± 6,14 µg/dL, enquanto que no do sexo masculino foi de 101,93 ± 6,83 µg/dL. Na comparação entre sexos, não houve diferença significativa, em relação à taxa de zinco no sangue, (teste de Mann-Whitney, p = 0,374). Na análise individual dos casos 6,7% (n = 2) dos indivíduos apresentaram concentração plasmática de zinco abaixo de 70 µg/dL. Ao se considerar como referência o limite inferior de 80 µg/dL, o número de indivíduos aumenta para 9, representando 30% do

grupo estudado.

A taxa plasmática de alumínio entre os pacientes do sexo feminino foi de  $10,04 \pm 1,94 \mu\text{g/dL}$ , enquanto que no sexo masculino foi de  $5,82 \pm 1,12 \mu\text{g/dL}$ . Na comparação entre sexos, também não houve diferença significativa em relação à taxa plasmática de alumínio ( $p = 0,053$ ), apesar de parecer haver uma forte tendência para isso. Na análise individual dos casos, 33% ( $n = 10$ ) indivíduos apresentaram concentração plasmática de alumínio acima do valor de referência superior de  $10 \mu\text{g/dL}$ . Para as variáveis idade, altura, peso corporal, IMC, percentil no teste DFH III e escore FIC também não foi observada diferença significativa entre os pacientes do sexo feminino e aqueles do sexo masculino (valor de  $p$  variou entre 0,268 e 0,978).

Na avaliação da medida de maturidade cognitiva a média de idade dos participantes foi de  $5,6 \pm 0,63$  anos. Sendo que a média da idade cronológica foi de 11,6 anos, a diferença média entre a idade cronológica e a idade correspondente a maturidade cognitiva foi de 6 anos (51,7%). Os resultados referentes à avaliação da correlação linear entre a taxa plasmática de zinco e de alumínio e as variáveis idade, altura, peso corporal, percentil no teste DFH III e escore FIC, estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados referentes à avaliação da correlação linear entre a taxa plasmática de zinco e alumínio com as variáveis idade, altura, peso corporal, taxa plasmática de zinco e alumínio, percentil no teste DFH III e escore FIC.

Variável	Zinco	Alumínio
Idade	$p=0,125; r=-0,285$	$p=0,468; r=-0,137$
Altura	$p=0,336; r=-0,181$	$p=0,684; r=-0,077$
Peso	$p=0,389; r=-0,162$	$p=0,963; r=-0,001$
Zinco	-	$p=0,439; r=0,146$
Alumínio	$p=0,439; r=0,146$	-
Percentil no teste DFH III	$p=0,358; r=0,173$	$p=0,796; r=0,049$
Escore FIC	$p=0,245; r=0,218$	$p=0,304; r=-0,193$

Os valores de  $p$  apresentados são referentes àqueles no teste de correlação linear de Spearman.  $r$  = coeficiente de correlação linear.

Não houve correlação linear significativa entre a taxa plasmática de zinco ou de alumínio com estas variáveis avaliadas neste estudo (teste de correlação linear de Spearman, valor de  $p$  variou entre 0,125 e 0,963). Por outro lado, houve correlação linear significativa e positiva, porém, moderada, entre o percentil no teste DFH III.

#### 4. Discussão

Com a ampliação e melhoria dos cuidados médicos e sociais, a expectativa de vida de indivíduos com SD passou de uma média de 12 anos em 1940 para 60 anos nos anos 2000 (Contestabile et al., 2010). Isto permitiu uma melhor

avaliação do processo de envelhecimento destes indivíduos, que do ponto de vista neurológico podem desenvolver demência 10 a 20 anos mais cedo do que indivíduos sem SD. O processo de perda de memória e deterioração cognitiva acomete em até 28% indivíduos com SD na idade de 30 anos (Olivera et al., 1998).

A partir desta perspectiva, verifica-se a importância de se identificar as possíveis alterações metabólicas dos microelementos, em especial do zinco e do alumínio, que acompanham os indivíduos com SD. A proposta de medidas preventivas ou corretivas das anormalidades detectadas poderão contribuir de forma positiva na aquisição de habilidades visando atingir melhorias no potencial do desenvolvimento do indivíduo (Mattos e Bellani, 2010)

De modo geral, a SD acomete predominantemente indivíduos do sexo masculino em uma proporção de 1,4:1 em relação ao sexo feminino. Nos casos de mosaicismos esta proporção pode ser diferente, predominando o sexo feminino em uma proporção de 0,83. Os mecanismos genéticos da predominância no sexo masculino mostram a influência do cromossomo Y na não disjunção do cromossomo 21 durante a segunda divisão celular após a fecundação (Kovaleva, 2002). Em estudo realizado no México, a proporção foi de 52,6% para o sexo masculino e 47,2% para o sexo feminino (Romero et al., 2011). No Brasil, estudo de Mustacchi (2002) na cidade de São Paulo com 147 indivíduos com SD mostrou uma proporção de 1,4: 1, isto é, 59% para o sexo masculino e 41% para o sexo feminino.

No presente estudo a predominância foi de indivíduos do sexo masculino, ficando a proporção masculino/feminino em 1,5:1, semelhante ao estudo mexicano e brasileiro já referidos. Deve ser notado, entretanto, que em relação aos parâmetros clínico-pedagógicos e laboratoriais estudados não houve diferenças entre os sexos.

O processo de crescimento da criança com SD difere muito daquele da população geral. A antropometria, pela facilidade de execução e baixo custo, tem-se revelado o método mais utilizado para o diagnóstico nutricional populacional, sobretudo na infância. A velocidade reduzida de ganho estatural, resultando em baixa estatura final, e a tendência a obesidade são características peculiares das crianças com SD (Cronk et al., 1988). Curvas de crescimento específicas para esta síndrome permitem avaliar de forma mais adequada o padrão de crescimento, diagnosticar precocemente as comorbidades, prevenir a obesidade e suas complicações (Cronk et al., 1988).

A população brasileira está passando por um processo de transição nutricional onde se observa uma diminuição da prevalência de subnutrição e um evidente aumento do sobrepeso e da obesidade infantil (Abrantes et al., 2002). Em particular, entre os indivíduos com incapacidades intelectuais, a prevalência de obesidade é uma constante, contribuindo para isto a ingestão inadequadas de calorias e o estilo de vida sedentário (Izquierdo et al., 2014; Nordström et al., 2015).

O estudo de Silva et al. (2009) com adolescentes e adultos com SD, entre 15 e 44 anos, revelou 24% de indivíduos com sobrepeso e 39% dos indivíduos como obesos.

No presente estudo, de modo semelhante, o predomínio de indivíduos com sobrepeso (13%) e obesidade (50%) se confirmou, mesmo utilizando as curvas de

crescimento próprias para SD curvas de Cronk. A tendência para adotar um estilo de vida mais sedentário, devido muitas vezes as limitações físicas e psíquicas impostas pela síndrome e dificuldades de aceitação de uma dieta mais equilibrada podem justificar estes achados.

A importância do zinco na SD é sugerida pelos muitos estados de doença que são encontrados nesta síndrome e que também podem ser observados em outros indivíduos. Estes incluem, nanismo, hipogonadismo, hipotireoidismo, diabetes mellitus e leucemia (Milunsky et al., 1970; Napolitano et al., 1990).

Destaca-se ainda que a reduzida velocidade de ganho estatural, em especial entre 6 meses e 3 anos de idade, a baixa estatura final e a tendência à obesidade, a partir do final da infância, são características peculiares dos indivíduos com SD. Sugere-se que a deficiência de fatores de crescimento *insulinlike* (IGF-1) na SD pode contribuir para tal atraso (Annerén et al., 1990).

Napolitano et al., (1990) observou em seu estudo a elevação da concentração do IGF-1 mediante a suplementação de  $Zn^{+2}$ . Estes autores sugerem, então, que a suplementação deste mineral é importante para minimizar o atraso de crescimento que acompanha esta alteração genética.

Neste estudo, a maioria dos participantes apresenta estatura acima do percentil 10, que poderia ser considerado como baixa estatura. Inclusive um número expressivo, de 26,7%, apresenta estatura acima do percentil 95, que é considerado como alta estatura. Na avaliação global, 93% dos participantes têm estatura acima do percentil 10. Deve ser considerado que estes indivíduos foram avaliados segundo as curvas específicas para a SD. Isto quer dizer que, em relação às crianças que não possuem SD, poderiam ser classificados como portadores de baixa estatura. Mas, quando os participantes são comparados com aqueles com as mesmas características genéticas, podem ser considerados normais em relação à estatura.

Os bioelementos desempenham um papel importante no metabolismo do sistema nervoso central (Fabris et al., 1984). Os estudos são contraditórios quanto a concentração de zinco na SD. No entanto, há um predomínio de opiniões que evidenciam um déficit deste mineral nestes indivíduos. Muitas vezes se observa que a resposta à suplementação de  $Zn^{+2}$  na SD é evidenciada principalmente na melhoria da função da glândula tireóide e do sistema imunológico (Annerén et al., 1990). A ingestão reduzida de  $Zn^{+2}$  na dieta em crianças com SD é relatada em alguns estudos (Luke et al., 1996; Lima et al., 2010) e sabe-se que a presença de  $Zn^{+2}$  em concentrações adequadas é de vital importância para o feto desde a gestação, sendo essencial para o desenvolvimento do sistema nervoso central, assim como nas funções cerebrais adequadas como aprendizagem e memória.

Deste modo, pode ser sugerido que a investigação das concentrações plasmáticas de  $Zn^{+2}$  deveria ser parte da rotina de avaliação pré-natal das gestantes, principalmente para aquelas que estão gestando fetos com SD. Da mesma forma, após o nascimento, a atenção para uma dieta adequada na oferta e na ingestão de  $Zn^{+2}$  e a suplementação quando necessário poderiam minimizar as consequências de uma possível deficiência. Estas informações são de grande importância e devem ser repassadas a todos os indivíduos que prestam cuidados e assistência as pessoas com SD,

podendo assim prover condições nutricionais adequadas, mediante orientações de profissionais competentes na área, no intuito de disponibilizar a estes pacientes maiores capacidades de desenvolvimento cognitivo.

Um desafio para os adultos com SD é que com o avançar da idade sobrevém maior risco de declínio cognitivo, demência e DA. Em torno de 75% dos indivíduos com SD sobrevivem até 50 anos e 25% acima de 60 anos de idade (Glasson et al., 2002). A proporção destes indivíduos sobreviventes que desenvolvem demência clínica pode variar consideravelmente. Entre as idades de 20-29 anos, dois estudos relatam que não há indivíduos com demência (Franceschi et al., 1990; Prasher e Filer, 1995). O surgimento de demência ocorre em até 33% dos indivíduos entre as idades de 30 e 39 anos, em até 55% entre 40 e 59 anos de idade (Head et al., 2012), e em 77% aos 60 anos (Holland et al., 2000; Tyrrell et al., 2001). Curiosamente, estes indivíduos apresentam placas senis no tecido cerebral por volta já dos 40 anos de idade (Head et al., 2012). A manutenção das concentrações adequadas de  $Zn^{+2}$  é essencial na prevenção da DA, pois as enzimas que degradam a substância  $\beta$ -amilóide, incluindo a neprilisina e insulinsina, são enzimas zinco dependentes (Tyszka-Czochara et al., 2014). No estudo de Lima et al. (2010) realizado em 35 crianças entre 4 e 11 anos de idade com SD na cidade de São Paulo, a concentração plasmática de  $Zn^{+2}$  foi de 66,2  $\mu\text{g/dL}$  sendo que em 83% destas crianças a concentração de  $Zn^{+2}$  estava abaixo do limite inferior de referência. Esse estudo mostrou também que apenas 40% destas crianças tinham ingestão adequada de  $Zn^{+2}$ , enquanto que no grupo controle esta porcentagem foi de 67%.

No presente estudo, a média da concentração plasmática de  $Zn^{+2}$  estava dentro dos valores de referência. No entanto, na análise individual dos casos foi constatado que 30% dos participantes tinham concentração plasmática de  $Zn^{+2}$  abaixo do valor de referência de 80  $\mu\text{g/dL}$ . Neste contexto, pode ser considerado que o número de indivíduos com déficit de  $Zn^{+2}$  foi significativo, pois ainda existem aqueles com deficiências marginais, onde o déficit pode ser subestimado. Há de ser destacada, como não menos importante e provavelmente mais confiável, a resposta positiva à suplementação do mineral, onde pode ser comprovada a melhora ou normalização dos sinais e sintomas previamente atribuídos à deficiência de zinco (Gibson, 2005). Deste modo, este estudo nos permite considerar a necessidade de controle laboratorial das concentrações plasmáticas de  $Zn^{+2}$  na infância daqueles com SD. Também, a orientação nutricional, a readequação alimentar e a suplementação precoce, quando necessário, deste importante mineral deve ser recomendado, visando atingir melhorias no desenvolvimento e bem estar destes indivíduos, contribuindo para amenizar as sequelas neurológicas com o avanço da idade.

A algum tempo o elemento químico alumínio é considerado um metal seguro com pouca ou nenhuma implicação significativa para a saúde humana. Realmente, esta percepção da inocuidade do  $Al^{+3}$  para aos seres humanos tem persistido até o presente momento, apesar da legislação existente preconizar uma concentração máxima de alumínio nos alimentos de 0,51 mg/kg (ATSDR, 2008). O entendimento de exposição provavelmente é prejudicado pelo foco que se tem sobre a concentração de alumínio apenas na dieta. Porém, existe, de fato, outras vias de

exposição como a pele através dos desodorantes e protetores solares, pelo nariz e pulmões. Assim, todas estas vias de entrada do alumínio no organismo humano devem ser consideradas (Exley, 2013). As recomendações diárias de ingestão de alumínio para indivíduos saudáveis não estão regulamentadas no Brasil. Já a portaria 2914/MS determina apenas o valor permitido para a concentração de alumínio em alimentos e na água potável que é de 0,2 ml/L (Brasil, 2011).

Conforme mostra a literatura, a absorção bem como a distribuição do  $Al^{+3}$  no organismo humano está aumentada nas pessoas com e SD e DA. Deste modo, esse estudo correlaciona a implicação do  $Al^{+3}$  na patogênese da DA, bem como na instalação precoce da mesma em indivíduos com SD. Considerando esta inter-relação entre o  $Al^{+3}$ -SD-DA torna-se de suma importância o controle das concentrações plasmáticas deste elemento químico nos indivíduos com SD (Farrar et al., 1990).

Neste estudo os resultados indicaram que a média da concentração de  $Al^{+3}$  nos indivíduos estava dentro dos valores de referência. No entanto, houve uma diferença significativa entre os sexos masculino e feminino, tendo sido observado uma média maior no sexo feminino.

Na análise individual dos casos, foi constatado que 33,3% dos indivíduos apresentavam concentração plasmática de alumínio acima do valor máximo de referência. A fonte de alumínio para estes indivíduos provavelmente é a dieta. Recentemente, estudo de Cônsolo (2014) evidenciou que as principais hortaliças tuberosas consumidas no Estado de Mato Grosso do Sul, como a batata, mandioca, inhame, batata doce e taro apresentam alta concentração de alumínio, ultrapassando os limites máximo permitido para contaminantes inorgânico em alimento. Uma vez que estes alimentos são de uso rotineiro na culinária sul mato-grossense, em especial a mandioca, esta fonte deve ser fortemente considerada.

Outra explicação provável para este achado se baseia no fato de que os indivíduos adultos com SD apresentam uma absorção intestinal de  $Al^{+3}$  aumentada justificando maior concentração plasmática (Farrar et al., 1990; Moore et al., 1997). Assim, com o presente estudo, constatou pela primeira vez, altas concentrações plasmáticas de  $Al^{+3}$  em crianças com SD. Não se pode afirmar se este fato se deve ou não a uma maior absorção intestinal do mineral, uma vez que isto não foi objeto deste estudo. Porém, este fato se reveste da maior importância, uma vez que as medidas de prevenção podem ser iniciadas desde a infância.

A avaliação do desenvolvimento infantil por meio do DFH III é uma medida cognitiva não verbal amplamente utilizada. Os estudos revelam resultados satisfatórios na avaliação da idade mental de crianças com SD por meio do DFH (Wechsler, 2003). No presente estudo, a maturidade cognitiva dos participantes foi classificada em torno da metade da idade cronológica, de crianças sem a síndrome (Cox e Maynard, 1998). Também foi constatado que a maioria absoluta dos participantes permanecem em torno de 6 anos de idade, isto é, não se observou um aumento na idade mental proporcional a idade cronológica.

De qualquer modo, o alumínio aqui estudado, não contribui para alterar o desenvolvimento cognitivo até a idade de 16 anos. Embora o presente estudo não mostre correlação com a maturidade cognitiva, há necessidade de intervenção na perspectiva da prevenção da DA. À luz dos conhecimentos atuais, medidas preventivas quanto à

diminuição da exposição da criança ao alumínio devem ser reforçadas.

Assim como as considerações feitas em relação à concentração plasmática de zinco, deve-se considerar que na avaliação individual dos integrantes do estudo, 33% apresentaram níveis plasmáticos de alumínio acima dos valores de referência. Sendo assim mesmo não havendo correlação estatística com a idade cognitiva há a necessidade de intervenção frente a esses indivíduos na busca da prevenção de doença degenerativa neurológica, como a doença de Alzheimer. Apesar dos níveis de alumínio na água de abastecimento da cidade de Campo Grande/MS não ultrapassarem o limite máximo tolerado segundo a legislação vigente (Brasil, 2011).

**Declaração:** Os autores declaram estar cientes e terem atendido integralmente às normas preconizadas para as pesquisas em seres humanos, conforme resolução 466/2012. Os autores declaram ainda ausência de conflito de interesse.

## 5. Referências

- ATSDR. Agency for toxic substance and disease registry. *Toxicological profile for aluminum and compounds*, 2008.
- Annerén G, Gustavson KH, Sara VR, Tuvemo T. Growth retardation in Down syndrome in relation to insulin-like growth factors and growth hormone. *American Journal of Medical Genetics Supplement*, 7, 59-62, 1990.
- Abrantes MM, Lamounier JA, Colosimo EA. Overweight and obesity prevalence among children and adolescents from Northeast and Southeast regions of Brazil. *Jornal de Pediatria*, 78, 50-52, 2002.
- Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. *British Journal of Nutrition*, 85, S139-145, 2001.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2914, de 12/2011. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 1, 39-46, 2011.
- Cox MV, Maynard S. The human figure drawings of children with Down syndrome. *British Journal of Developmental Psychology*, 16, 133-137, 1998.
- Cônsolo FZ. Avaliação das concentrações de magnésio, zinco, cobre, ferro, manganês, alumínio, cromo, cádmio, níquel, cobalto, e molibdênio nas hortaliças tuberosas comercializadas e consumidas em Mato Grosso do Sul. 2014 [Tese de doutorado]. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS. Campo Grande/MS.
- Contestabile A, Benfenati F, Gasparini L. Communication breaks-down: from neurodevelopment defects to cognitive disabilities in Down syndrome. *Progress in Neurobiology*, 91, 1-22, 2010.
- Cronk C, Crocker AC, Poeschel SM, Shea AM, Zackal E, Pickens G, Reed RB. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics*, 81, 102-110, 1988.
- Deitz SL, Blazek JD, Randall J, Solzak JP, Roper RJ. Down Syndrome: A complex and interactive genetic disorder. *Genetics and Etiology of Down Syndrome*, 65-96, 2011.
- Down JL. Observations on Ethnic Classification of Idiots. *London Hospital Clinical Lectures and Reports*, 3,

- 259-262, 1986.
- Exley C. Human exposure to aluminium. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 15, 1807-1816, 2013.
- Fabris N, Mocchegiani E, Amadio L, Zannotti M, Licastro F, Franceschi C. Thymic Hormone Deficiency in Normal Ageing and Down's Syndrome: is there a Primary Failure of the Thymus? *Lancet*, 1, 983-986, 1984.
- Farrar G, Altmann P, Wychrij O, Welch S, Wychrij O, Ghose B, Lejeune J, Corbett J, Prasher V, Blair JA. Defective gallium-transferrin binding in Alzheimer disease and Down syndrome: possible mechanism form accumulation of aluminium in brain. *Lancet*, 335, 747-750, 1990.
- Franceschi M, Comola M, Piattoni F, Gualandri W, Canal N. Prevalence of dementia in adult patients with trisomy 21. *American Journal of Medical Genetics Supplement*, 7, 306-308, 1990.
- Garcia MT, Granado FS, Cardoso MA. Complementary feeding and nutritional status of 6-24-month-old children in Acrelândia, Acre State, Western Brazilian Amazon. *Caderno de Saúde Pública*, 27, 305-316, 2011.
- Gibson RS. Assessment of chromium, copper and zinc status. Em: Gibson RS, eds. *Principles of nutritional assessment*. New York, United States: Editora Oxford University Press, 711-130, 2005.
- Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomer PD, Bittles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clinical Genetics*, 62, 390-393, 2002.
- Head E, Silverman W, Patterson D, Lott IT. Aging and Down Syndrome. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, 2012.
- Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Stevens F. Incidence and course of dementia in people with Down's syndrome: findings from a population-based study. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, 44, 138-146, 2000.
- Hutz CS, Bandeira DR. Desenho da figura humana. Em: Cunha JA, eds. *Psicodiagnóstico V*. Porto Alegre, Brasil: Artmed, 507-512, 2000.
- Izquierdo-Gomez R, Martínez-Gómez D, Villagra A, Fernhall B, Veiga OL, on behalf of the UP&Down study group. Associations of physical activity with fatness and fitness in adolescents with Down syndrome: The up&down study. *Research in Developmental Disabilities*, 36C, 428-436, 2014.
- Kovaleva NV. Sex ratio in down syndrome. *Tsitologija i Genetika*, 36, 54-69, 2002.
- Lima AS, Cardoso BR, Cozzolino SF. Nutritional status of zinc in children with Down syndrome. *Biological Trace Element Research*, 133, 20-28, 2010.
- Lopes LA, Patiiin RV, Weffort VRS, Filho SD, Palma D. Avaliação do estado nutricional Em: Lopez FA, Junior FA, Burns DAR, eds. *Tratado de Pediatria*. Ed. 3. Barueri, Brasil: Manole, 2007.
- Luke A, Sutton M, Schoeller DA, Roizen NJ. Nutrient intake and obesity in prepubescent children with Down's syndrome. *The Journal of the American Dietetic Association*, 96, 1262-1267, 1996.
- Mafra D, Cozzolino SMF. Importância do Zinco na Nutrição Humana. *Revista Nutrição*, 17, 79-87, 2004.
- Mattos M, Bellani CDF. A importância da estimulação precoce em bebês portadores de síndrome de Down: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Terapias e Saúde*, 1, 51-63, 2010.
- Miller R. O exame morfológico da criança. Em: Lopes FA, Junior DC, Burns DAR, eds. *Tratado de pediatria*. Ed. 3. Barueri, Brasil: Manole, 2007.
- Milunsky A, Hackley BM, Halstead JA. Plasma, erythrocyte, and leukocyte zinc levels in Down's syndrome. *Journal of Mental Deficiency Research*, 14, 99-105, 1970.
- Moore PB, Edwardson JA, Ferrier IN, Taylor GA, Lett D, Tyrer SP, Day JP, King SJ, Lilley JS. Gastrointestinal absorption of aluminum is increased in Down's syndrome. *Biological Psychiatry*, 41, 488-492, 1997.
- Mustacchi Z. Curvas padrão pômdero-estatural de portadores de Síndrome de Down procedente da região urbana da cidade de São Paulo, 2002 [Tese de doutorado], Universidade de São Paulo - USP. São Paulo/SP.
- Napolitano G, Palka G, Grimaldi S, Giuliani C, Laglia G, Calabrese G, Satta MA, Neri G, Monaco F. Growth delay in Down's syndrome and zinc sulphate supplementation. *American Journal of Medical Genetics Supplement*, 7, 63-65, 1990.
- Nordstrøm M, Paus B, Andersen LF, Kolset SO. Dietary aspects related to health and obesity in Williams syndrome, Down syndrome, and Prader-Willi syndrome. *Food & Nutrition Research*, 3, 254-287, 2015.
- Oliveira SMR, Bertagnolli D, Bohrer D, Nascimento PC, Pomblum SCG, Arantes LC, Barros EJ. Nível sérico de alumínio: influência da água e de alimentos ingeridos por pacientes com insuficiência renal crônica mantidos em hemodiálise. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 3, 101-109, 2005.
- Prasher VP, Filer A. Behavioural disturbance in people with Down's syndrome and dementia. *Journal of Intellectual Disability Research*, 39, 432-436, 1995.
- Riihimaki V, Hanninen H, Akila R, Kovala T, Kuosma E, Paakkulainen H, Valkonen S, Engström B. Body burden of aluminium in relation to central nervous system function among metal inert-gas welders. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 26, 118-130, 2000.
- Romero MCS, Hernández EN, Serrano SC, Pablo AER, Hernández JV. Prevalencia del síndrome de Down en México utilizando los certificados de nacimiento vivo y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 71, 292-297, 2011.
- Salgueiro MJ, Zubillaga M, Lysionek A, Sarabia MI, Care R, Paoli T, Hager A, Weill R, Boccio J. Zinc as an essential micronutrient: a review. *Nutrition Research*, 5, 737-755, 2000.
- Silva NM, Gome Filho A, Silva SF, Fernandes Filho J. Indicadores antropométricos de obesidade em portadores da síndrome de Down entre 15 e 44 anos. *Revista Brasileira de Educação Física e Esporte*,

23, 415-424, 2009.

- Singh M. Role of micronutrients for physical growth and mental development. *Indian journal of pediatrics*, 71, 59-62, 2004.
- Tyrrell J, Cosgrave M, McCarron M, McPherson J, Calvert J, Kelly A, McLaughlin M, Gill M, Lawlor BA. Dementia in people with Down's syndrome. *Internacional Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 1168–1174, 2001.
- Tyszka-Czochara M, Grzywacz A, Gdula-Argasińska J, Librowski T, Wiliński B, Opoka W. The role of zinc in the pathogenesis and treatment of central nervous system (CNS) diseases. Implications of zinc homeostasis for proper CNS function. *Acta poloniae pharmaceutica*, 71, 369-377, 2014.
- Wechsler SM. DFH III - O desenho da figura humana. Avaliação do desenvolvimento cognitivo de crianças brasileira. 3 ed. Campinas, Brasil: IDB Impressão Digital do Brasil/Laboratório de Avaliação e Medidas Psicológicas-LAMP, 2003.

Editor Associado: Ana Paula de Assis Salles