



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ANDRÉA MORGATO DE MELLO MIYASAKI

**EXAMES LABORATORIAIS, COMORBIDADES E HÁBITOS DE VIDA
EM UMA COORTE DE CRIANÇAS BRASILEIRAS COM TRISSOMIA DO
CROMOSSOMO 21**

Londrina
2025

ANDRÉA MORGATO DE MELLO MIYASAKI

**EXAMES LABORATORIAIS, COMORBIDADES E HÁBITOS DE VIDA
EM UMA COORTE DE CRIANÇAS BRASILEIRAS COM TRISSOMIA DO
CROMOSSOMO 21**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Estefânia G. Moreira

Londrina
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

M618e Miyasaki, Andréa Morgato de Mello.
Exames laboratoriais, comorbidades e hábitos de vida em uma coorte de crianças brasileiras com trissomia do cromossomo 21 / Andréa Morgato de Mello Miyasaki. - Londrina, 2025.
131 f. : il.

Orientador: Estefânia Gastaldello Moreira.
Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2025.
Inclui bibliografia.

1. Síndrome de Down - Tese. 2. Crianças - Tese. 3. Adolescentes - Tese. 4. Exames laboratoriais - Tese. I. Moreira, Estefânia Gastaldello . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU 61

ANDRÉA MORGATO DE MELLO MIYASAKI

**EXAMES LABORATORIAIS, COMORBIDADES E HÁBITOS DE VIDA
EM UMA COORTE DE CRIANÇAS BRASILEIRAS COM TRISSOMIA DO
21
CROMOSSOMO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alexandre José Carrilho
Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Claudio Luiz C. Gomes de Amorim
Universidade Estadual de Londrina

Profa. Dra. Estefânia Gastaldello Moreira
Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri
Universidade Estadual de Londrina

Profa. Dra. Maria José Sparça Salles
Universidade Estadual de Londrina

Londrina, 19 de fevereiro de 2025

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos Maurício, Carolina e Eduardo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu amor e marido Mauricio, pelo carinho, incentivo e apoio sempre.

Aos meus filhos, amores da minha vida, Carolina e Eduardo, por nunca reclamarem da ausência materna nos períodos de estudo e por todo o amor que sempre me deram.

Aos meus pais queridos, Almyr e Nanci, por me incentivarem e proporcionarem excelentes oportunidades de estudo.

À minha cara tia e madrinha, Gracy, por estar sempre ao meu lado e torcendo por mim.

Aos meus estimados tios, Bira e Terezinha e primos Luiz Antônio, Fátima e Patrícia, por comemorarem juntos minhas conquistas.

À querida Profa. Dra. Estefânia, amiga e orientadora, a mulher mais inteligente e inspiradora academicamente que já conheci, pela paciência, incentivo e ensinamento nessa jornada.

À querida amiga e aluna Júlia, parceira no trabalho.

Aos meus estimados residentes, Júlio Onofre, Heloisa, Mayara, Agnaldo, Mairis, Letícia, Priscila e Moacir, pela compreensão nos meus momentos de devaneios.

Muitas vezes, me pedem para descrever a experiência de criar um filho com uma incapacidade, e que tente ajudar as pessoas que não partilham desta experiência única, de poderem imaginar como se sentiriam nesta vivência.

É assim...

Quando se vai ter um bebê, é como... planejar uma fabulosa viagem de férias para a Itália! Compram-se imensos guias turísticos e fazem-se planos maravilhosos: o Coliseu! O David de Michelangelo! As gôndolas em Veneza! Pode até aprender algumas frases em italiano. É tudo tão emocionante.

Depois de meses de antecipação, chega finalmente o grande dia da viagem. Você arruma as suas malas e entra no avião. Depois de várias horas, o avião pousa. E nesse momento, o comissário de bordo diz: "Bem-vindos à Holanda."

— Holanda? O que quer dizer com Holanda? Eu tenho que embarcar para a Itália. Eu deveria estar na Itália agora. Toda a minha vida sonhei em conhecer a Itália.

— Mas houve uma mudança na trajetória do vôo. Aterrissou na Holanda e é aqui que você está.

O importante é que não o levaram para um local horrível, imundo, cheio de pestilência, fome e doença. É apenas um lugar diferente.

Então você tem que sair e comprar novos guias. E tem de aprender uma nova linguagem. E conhecerá todo um novo grupo de pessoas que nunca teria conhecido de outra forma. É apenas um lugar diferente.

Anda-se com um ritmo mais lento do que na Itália e é, aparentemente, menos impressionante do que a Itália. Todavia depois de lá estar durante algum tempo, você prende a respiração e olha ao redor. Finalmente você começa a ver que, na Holanda, há moinhos de vento. Há campos de tulipas. E na Holanda há Rembrandt.

Mas todas as pessoas que conhece estão ocupadas indo e chegando da Itália. Estão sempre falando dos maravilhosos momentos que lá tiveram.

E para o resto da sua vida, vai dizer: "Sim, era para a Itália que eu deveria ir. Era isso o que eu tinha planejado." E a dor nunca, nunca, mas nunca irá desaparecer, pois a perda desse sonho é uma perda muito significativa.

Porém, se passar a vida lamentando o fato de nunca ter chegado à Itália, nunca sentirá liberdade para desfrutar das coisas, muito especiais e maravilhosas, que a Holanda tem para oferecer.

Bem-vindos à Holanda!

Emily Kingsley

MIYASAKI, A.M.M., MOREIRA, E.G., 2024. **Exames laboratoriais, comorbidades e hábitos de vida em uma coorte de crianças brasileiras com trissomia do cromossomo 21.**

RESUMO

Introdução: A síndrome de Down ou trissomia do cromossomo 21 (T21) é o distúrbio genético mais comum entre as cromossomopatias, caracterizada por alterações genotípicas variadas. A longevidade das pessoas com T21 tem aumentado com o diagnóstico e tratamento precoce das patologias a ela relacionadas.

Objetivos: Descrever dados sócio-demográficos, comorbidades, hábitos de vida e principais alterações observadas em exames laboratoriais em uma amostra de crianças e adolescentes brasileiros T21 com suporte privado ou público de saúde.

Método: Trata-se de um estudo transversal descritivo, realizado com amostra de conveniência, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UEL (3.637.165/2019). Os critérios de inclusão foram: 1) ser uma criança ou adolescente T21 acompanhado por um pediatra ou nutricionista especialista em T21 ou por um pediatra de uma universidade do norte do Paraná e possuir exames laboratoriais. Após assinatura do termo de consentimento livre esclarecido por um representante legal, foi apresentado à família um questionário e solicitado o compartilhamento de exames laboratoriais do participante.

Resultados: Foram utilizadas frequências e porcentagens para descrição das variáveis. Os suplementos mais utilizados incluíram vitaminas (A, C e D) e ferro na rede privada e pública e zinco, ômega-3 e antioxidantes (curcumina) apenas na privada. Hipotireoidismo foi observado em 56,9% dos participantes na rede privada e 14,2% na rede pública de saúde. Alterações no hemograma (variações na hemoglobina, aumento do hematócrito, volume corpuscular médio, leucopenia e linfocitopenia) encontradas principalmente nos participantes da rede privada, dislipidemia observada em 92,8% na rede pública e 53,1% na rede privada e alteração de marcadores hepáticos e inflamatórios no sangue foram frequentemente encontradas em ambas as redes. O uso de probióticos, a adoção de dietas isentas de glúten e/ou laticínios e a não utilização de utensílios de cozinha ou embalagens de alimentos que contenham alumínio foram relatados por algumas famílias da rede privada antes da consulta inicial, com aumento da frequência no acompanhamento. Na rede pública, poucas famílias relataram hábitos alimentares visando diminuir fatores pró-oxidantes. Entre os participantes com níveis aumentados de calprotectina ou alumínio na consulta inicial, houve diminuição significativa no seguimento. Na rede privada, foram relatadas alergias à proteína do leite em 14% dos participantes, ao ovo em 7,4% e doença celíaca em 2%, enquanto que na rede pública, 21,4%, ao leite, 7,4% ao ovo e nenhum relato de doença celíaca.

Conclusões: A T21 está associada a diversas condições clínicas passíveis de diagnóstico e acompanhamento com exames disponíveis inclusive no SUS. Para uma assistência adequada desta população, os profissionais responsáveis devem conhecer as comorbidades e os exames complementares necessários

Palavras-chave: Síndrome de Down, crianças, adolescentes, exames laboratoriais, suplementos nutricionais

MIYASAKI, A.M.M., MOREIRA, E.G., 2024. **Laboratory tests, comorbidities and lifestyle habits in a cohort of Brazilian children with trisomy 21.**

ABSTRACT

Introduction: Down syndrome or trisomy 21 (T21) is the most common genetic disorder among chromosomal disorders, characterized by varied genotypic changes. The longevity of people with T21 has increased with the early diagnosis and treatment of related pathologies.

Objectives: To describe socio-demographic data, comorbidities, lifestyle habits and main changes observed in laboratory tests in a sample of Brazilian T21 children and adolescents with private or public healthcare support.

Method: This is a descriptive cross-sectional study, carried out with a convenience sample, approved by the UEL Human Research Ethics Committee (3.637.165/2019). The inclusion criteria were: 1) being a T21 child or adolescent accompanied by a pediatrician or nutritionist specialized in T21 or by a pediatrician from a university in northern Paraná and having laboratory tests. After signing the informed consent form by a legal representative, a questionnaire was presented to the family and asked to share the participant's laboratory tests.

Results: Frequencies and percentages were used to describe the variables. The most used supplements included vitamins (A, C and D) and iron in the private and public networks and zinc, omega-3 and antioxidants (curcumin) only in the private sector. Hypothyroidism was observed in 56.9% of participants in the private health network and 14.2% in the public health network. Changes in the blood count (variations in hemoglobin, increase in hematocrit, mean corpuscular volume, leukopenia and lymphocytopenia) occurred mainly in participants in the private network, dyslipidemia observed in 92.8% in the public network and 53.1% in the private network and changes in markers Liver and blood inflammations were found frequently in both networks. The use of probiotics, the adoption of gluten- and/or dairy-free diets and the non-use of kitchen utensils or food packaging containing aluminum were reported by some families in the private network before the initial consultation, with an increase in the frequency at the follow up. In the public network, few families reported eating habits reducing pro-oxidant factors. Among participants with increased levels of calprotectin or aluminum at baseline, there was a significant decrease in the follow-up. In the private network, allergies to milk protein were reported in 14% of participants, to eggs in 7.4% and celiac disease in 2%, while in the public network, 21.4%, to milk, 7.4% to egg and no reports of celiac disease.

Conclusions: T21 is associated with several clinical conditions that can be diagnosed and monitored with tests available even in the SUS. To provide adequate assistance to this population, responsible professionals must know the comorbidities and the necessary complementary exams.

Keywords: Down syndrome, children, adolescents, laboratory tests, nutritional supplements.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1,25(OH) 2	di-hidroxivitamina D	DYRK1A	Cinase 1A regulada por
25(OH) D	25h hidroxivitamina D		fosforilação de tirosina de
5-MTHF	5-metiltetraidrofolato		especificidade dupla
ACOG	Colégio Americano de	EGb	Ginkgo biloba
	Obstetras e Ginecologistas	EGCG	Epigallocatequina-3-galato
Al	Alumínio	EROS	Espécies reativas de oxigênio
ALT	Alanina aminotransferase	FAO	Organização para a
AP2	Complexo proteico adaptador		alimentação e agricultura
	2	FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
APP	Proteína precursora de	Fe	Ferro
	amiloide	FE	Fração de ejeção
AST	Aspartato aminotransferase	Fpn	Ferroportina
ATP	Adenosina trifosfato	GPx	Glutaciona peroxidase
ATPase	Adenosina trifosfatase	GSH	Glutaciona reduzida
BDMC	Bisdemetoxicurcumina	GSSG	Glutaciona oxidada
Ca ²⁺	Cálcio	H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
CBS	Cistationa-β-sintase	HbA1c	HbA1c
CD4	Grupamento de diferenciação	Hcy	Homocisteína
	4	HDL	Lipoproteína de alta densidade
CD8	Grupamento de diferenciação	HLA	Antígeno leucocitário humano
	8	HO•	Radical hidroxila
		HP	Hipertensão pulmonar
CDC	Centro de controle de doenças	HupA	Huperzina A
CIA	Comunicação intra-atrial	IgA	Imunoglobulina A
CIV	Comunicação intraventricular	IgE	Imunoglobulina E
CoQ10	Coenzima Q10	IgG	Imunoglobulina G
CT	Colesterol total	IL-1α	Interleucina-1 alfa
Cu	Cobre	IL-10	Interleucina-10
CYP	Citocromo P450	IMC	Índice de massa corpórea
DC	Doença celíaca	IRP	Proteína reguladora de ferro
DHA	Ácido docosahexaenóico	ITSN1	Intersectina 1
DHFR	Diidrofolato redutase	JECFA	Comitê de experts em
DM1	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 1		aditivos alimentares
DNA	Ácido desoxirribonucleico	LCR	Líquido cefalorraquidiano
DSAV	Defeito do septo	LDL-C	Colesterol de lipoproteína de
	atrioventricular		baixa densidade
DSCR	Região crítica da Síndrome de	LDL-P	Lipoproteína de baixa
	Down		

	densidade	TN	Translucência nugal
Mg	Magnésio	TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
Mn	Manganês	TSH	Hormônio tireoestimulante
MnSOD	Manganês superóxido dismutase	UV	Ultravioleta
MTHFR	Metilenotetrahidrofolato redutase	VD	Ventrículo direito
MTRR	Gene 5-metiltetrahidrofolato- homocisteína metiltransferase redutase	VE	Ventrículo esquerdo
Na	Sódio	VHS	Velocidade de hemossedimentação
NIH	Institutos nacionais de saúde	VSR	Vírus sincicial respiratório
NK	Célula <i>natural killer</i>	Zn	Zinco
O ²⁻	Ânion superóxido	β -hCG	Gonadotrofina coriônica
PA	Pressão arterial	$\gamma\delta$	Células T gama delta
PAPP-A	Plasma proteína A	ω -3	Ômega-3
PCR	Proteína C-reativa		
PTH	Paratormônio		
PUFA	Ácidos graxos poli-insaturados		
RCAN	Regulador de calcineurina		
RNA	Ácido ribonucleico		
SAM	Metil S-adenosilmetionina		
Se	Selênio		
SINASC	Sistema de informações sobre nascidos vivos		
SNC	Sistema nervoso central		
SOD	Superóxido dismutase		
T21	Trissomia do cromossomo 21		
T3	Tri-iodotironina		
T4	Tiroxina		
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico		
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido		
TDAH	Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade		
TEA	Transtorno do espectro autista		
Tf	Transferrina		
TG	Triglicerídeos totais		

APRESENTAÇÃO

A presente tese de Doutorado é composta por introdução, revisão de literatura e três artigos científicos produzidos na Universidade Estadual de Londrina (UEL).

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 TRISSOMIA DO 21	16
2.2 DIAGNÓSTICO	17
2.2.1 <i>Antenatal</i>	17
2.2.1.1 Translucência nucal	17
2.2.1.2 Visualização do osso nasal	20
2.2.1.3 Outros marcadores	21
2.2.2 <i>Pós-natal</i>	22
2.2.2.1 Características fenotípicas	22
2.2.2.2 Acompanhamento	23
2.2.2.2.1 CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO	24
2.3 COMORBIDADES	25
2.3.1 <i>HIPOTIREOIDISMO</i>	25
2.3.2 <i>CARDIOPATIA E SISTEMA CARDIOVASCULAR</i>	26
2.3.3 <i>DISLIPIDEMIA</i>	29
2.3.4 <i>ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS</i>	31
2.3.5 <i>ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS</i>	32
2.3.6 <i>ALERGIAS ALIMENTARES</i>	34
2.3.7 <i>ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS E INFECÇÕES</i>	35
2.3.8 <i>DISTÚRBIOS NEUROCOMPORTAMENTAIS</i>	38
2.3.9 <i>ALTERAÇÕES METABÓLICAS</i>	39
2.3.9.1 <i>VITAMINAS E MINERAIS</i>	39
2.3.9.2 <i>VITAMINA A</i>	40
2.3.9.3 <i>VITAMINA B E FOLATOS</i>	41
2.3.9.4 <i>VITAMINA C</i>	44
2.3.9.5 <i>VITAMINA D</i>	45
2.3.9.6 <i>FERRO</i>	47
2.3.9.7 <i>ZINCO</i>	50
2.3.9.8 <i>MAGNÉSIO</i>	51
2.3.9.9 <i>MANGANÊS</i>	52
2.3.9.10 <i>SELÊNIO</i>	53
2.3.9.11 <i>ALUMÍNIO</i>	55
2.4 SUPLEMENTOS	56
2.5 PROBIÓTICOS	63
3. OBJETIVOS	64
3.1 GERAL	64
3.2 ESPECÍFICOS	64
4. MATERIAL E MÉTODOS	65
4.1 ARTIGOS CIENTÍFICOS 1 E 2	65
4.2 ARTIGO CIENTÍFICO 3	66
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	67
ARTIGO 1	67
ARTIGO 2	75
ARTIGO 3	91

6. CONCLUSÕES	98
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	99
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100
8. APÊNDICES	113

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Down ou trissomia do cromossomo 21 (T21) é o distúrbio genético mais comum entre as cromossomopatias e resulta de uma aneuploidia do cromossomo 21 humano (Hsa21) (GARLET et al., 2013). A prevalência é de aproximadamente 1 a cada 700 nascidos vivos e não está relacionada à raça, nacionalidade, religião ou condição socioeconômica (ACOG COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS, 2020; BUCZYŃSKA et al., 2021; GUPTA; KABRA, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

A triplicação completa de todo o cromossomo 21 não é necessária para produzir o fenótipo clínico dos indivíduos com T21, pois a triplicação de apenas uma porção do braço longo distal, descrita como região crítica do DS (DSCR), foi identificada como suficiente para esse propósito (BARONE et al., 2018). Apesar da variedade genotípica, a T21 apresenta um fenótipo comum com expressão variada, resultante da interação da expressão gênica e de fatores ambientais (ANTONARAKIS, 2017; TEMPSKI et al., 2011). A data escolhida internacionalmente para tratar da temática faz referência à triplicação do par 21 de cromossomos, por isso, 21 de março (21/03).

Considerada uma anomalia congênita, a T21 tem caráter compulsório na Declaração de Nascido Vivo no Brasil, documento padrão para registro no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). De acordo com dados do sistema, foram notificados 1.978 casos de T21 de 2020 a 2021 e a prevalência geral da T21 no Brasil, neste período, foi 4,16 por 10 mil nascidos vivos. Em relação às regiões com maiores prevalências, destacam-se o Sul, (5,48 por 10 mil) e o Sudeste (5,03 por 10 mil), mas este número pode ser ainda maior, tendo em vista que o diagnóstico nem sempre é feito ao nascimento, interferindo no número de notificações (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Esta elevada prevalência justifica um número crescente de estudos sobre a cromossomopatia.

Pessoas T21 possuem inúmeras comorbidades associadas, como malformações cardíacas, infecções respiratórias e alterações nos sistemas digestório, imunológico e hematológico, no entanto, nas últimas três décadas, a expectativa de vida geral dos indivíduos com T21 aumentou muito com a melhoria dos cuidados e o manejo precoce das complicações (VACCA et al., 2019). Apesar disso, pelo menos no Brasil, muitas famílias relatam que os médicos que atendem seu membro T21 parecem desconhecer as recomendações sobre cuidados de saúde destas pessoas, pois não seguem nem mesmo as diretrizes básicas do Ministério da Saúde do Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Em uma pesquisa com médicos americanos, 9,8% não se sentiram à vontade para prestar assistência médica a uma pessoa com T21 (MCCABE; MCCABE, 2012). Para contornar esse problema, as famílias que possuem recursos buscam atendimento dos poucos médicos que se dedicam ao estudo da T21 e as que não possuem, buscam informações nas redes sociais para melhorar a qualidade de vida de seus membros com a trissomia.

Nos últimos 10 anos, redes sociais como grupos de WhatsApp e perfis no Facebook e Instagram tornaram-se locais comuns em todo o mundo, inclusive no Brasil, para os cuidadores trocarem informações sobre a T21, aumentando a conscientização sobre as principais questões educacionais, de saúde e sociais relacionadas a essa população. Por outro lado, a troca de informações sobre medicamentos, suplementos nutricionais e intervenções dietéticas, comumente observadas nesses grupos, pode levar à implementação de tratamentos sem a recomendação de um profissional especializado e trazer riscos à saúde, adotando seu uso sem acompanhamento adequado (FREY; BONFIGLIOLI; FRAWLEY, 2023).

Um estudo americano (LEWANDA; GALLEGOS; SUMMAR, 2018) descreveu que quase 20% dos pais que realizavam suplementação nutricional nos seus filhos T21 não informaram ao pediatra e o principal motivo relatado foi a ausência de perguntas específicas do médico sobre o uso de suplementos. Alguns pais relutaram em discutir o assunto com o pediatra porque acreditavam que o médico não estava informado sobre suplementos para crianças T21, enquanto outros achavam que o médico desaprovava o seu uso ou descartaria totalmente a questão. Consequentemente, os pediatras e outros profissionais de saúde podem perder informações importantes no acompanhamento destas crianças

Por estas razões, para obter dados referentes às condições sócio-demográficas, comorbidades, uso de suplementos nutricionais, adoção de hábitos alimentares especiais e principais alterações laboratoriais em crianças e adolescentes T21, convidamos famílias brasileiras com membros T21 que realizam consulta especializada com pediatra ou nutricionista com experiência nesta trissomia para participar do presente estudo. Os dados foram obtidos no momento anterior ao da primeira consulta bem como ao da consulta de seguimento. Ainda mais, para compararmos os dados obtidos nessa amostra com os dados de crianças com suporte público de saúde, também convidamos famílias com membros T21 atendidas no Ambulatório de Especialidades do Hospital das Clínicas e no Hospital Universitário da UEL, para participarem da pesquisa.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1.1 TRISSOMIA DO 21

A trissomia do cromossomo 21 (T21) ou Síndrome de Down é a causa genética mais comum de atraso intelectual, com incidência de 1 em 150 concepções (MEGUID et al., 2010). Esta condição tem o nome de um médico britânico John Langdon Down, que descreveu a síndrome em 1866.

Normalmente, cada célula em humanos contém 46 cromossomos, mas na T21, todas ou algumas células contêm uma cópia extra do cromossomo 21. Na maioria dos casos, o cromossomo extra decorre da falha da segregação cromossômica normal durante a meiose (não-disjunção meiótica), principalmente durante a meiose I no ovócito em maturação, antes da concepção. Estudos clínicos e experimentais mostraram que a hipometilação do DNA genômico está associada com a instabilidade cromossômica e segregação anormal (MEGUID et al., 2010). Esse cromossomo 21 adicional é responsável pelas características físicas e de desenvolvimento da T21.

A superexpressão de pelo menos 330 genes codificados pelo cromossomo 21 desempenha um papel importante no indivíduo T21, incluindo 16 genes envolvidos na produção de energia mitocondrial, 10 genes com função estrutural e funcional no sistema nervoso central (SNC) e 6 genes envolvidos no metabolismo do folato. Algumas anormalidades mitocondriais em pacientes com T21, levam à disfunções na produção de energia mitocondrial e no metabolismo das espécies reativas de oxigênio. Portanto, as células de um paciente com T21 estão permanentemente sujeitas a inflamação e incidentes de oxidação excessiva que continuam ao longo da vida (ROIZEN; PATTERSON, 2003).

Crianças com T21 nascem em todas as idades maternas, sendo que mais de 50% são filhos de mulheres com menos de 35 anos, por ser a maioria da população fértil (GUPTA; KABRA, 2014). Com base no tipo de anomalia cromossômica que causa o cromossomo 21 extra, a T21 é classificada em três categorias:

- Trissomia livre: é o tipo mais comum, visto em cerca de 95% dos casos. O cromossomo extra é de origem materna e ocorre pela não-disjunção durante a meiose 1 do oócito. Todas as células têm 47 cromossomos.
- Translocação: ocorre em cerca de 3 a 4% dos casos. O cromossomo 21 extra se liga a outro cromossomo acrocêntrico, como 13, 14, 15 ou 21, sendo mais comum as ligações que envolvem os cromossomos 14 e 21. Isso é conhecido como translocação Robertsoniana. Em

cerca de 2/3 dos casos, a translocação é nova, enquanto no restante, um dos pais é portador de translocação.

- Mosaicismo: definido como a presença de duas ou mais linhagens celulares diferentes em um indivíduo a partir de um único óvulo fertilizado. Na T21 mosaico nem todas as células têm uma cópia extra do cromossomo 21. Uma pequena porcentagem dos pacientes mosaicos podem ter um fenótipo mais leve, dependendo da extensão e distribuição tecidual da linhagem celular normal (GUPTA; KABRA, 2014).

2.2 DIAGNÓSTICO

2.2.1 ANTENATAL

De acordo com o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) e o Comitê de Genética e Sociedade de Medicina Materno-Fetal Americanos, o teste diagnóstico para a T21 deve ser oferecido a todas as gestantes (ACOG COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS, 2020). A gestante também deve ser informada sobre o risco de um aborto de um feto cromossomicamente normal devido a testes diagnósticos invasivos (ALLDRED et al., 2017).

O diagnóstico pré-natal da T21 é possível desde o primeiro trimestre de gestação. A avaliação pré-natal no primeiro semestre inclui: ultrassonografia morfológica, avaliação da translucência nugal (TN), avaliação dos ossos nasais, dosagem de gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) e de proteína plasmática associada à gestação A (PAPP-A) no sangue materno (TEMPSKI et al., 2011).

2.2.1.1 TRANSLUCÊNCIA NUCAL

A TN é uma imagem ultrassonográfica hipoeocogênica de acúmulo de líquido na região posterior do pescoço, que ocorre frequentemente entre a 10^a e a 14^a semana de gestação, possivelmente por alteração da drenagem linfática cervical ou distúrbio hemodinâmico (ALLDRED et al., 2017; NICOLAIDES KH, AZAR G, SNIJDERS RJ, 1992; TEMPSKI et al., 2011) e auxilia no rastreamento (cálculo de risco) das principais anomalias cromossômicas compatíveis com a evolução da gestação até o termo (trissomias dos cromossomos 21, 18 e 13). A medida da espessura da TN em combinação com a análise de outras características fenotípicas fetais (aspecto dos ossos nasais, medida do ângulo facial, padrões de fluxo no

ducto venoso e na valva tricúspide) e maternas (idade, idade gestacional, história prévia de cromossomopatias, níveis séricos de β -HCG e PAPP-A) permitem a detecção de aproximadamente 95% das anormalidades cromossômicas mencionadas, quando 2,5% das gestantes com maior risco calculado, são submetidas a procedimentos invasivos diagnósticos (biópsia de vilosidades coriônicas ou amniocentese) (PERALTA; BARINI, 2011).

Com o feto em posição sagital (como na medida cabeça-nádegas), a análise da TN é feita medindo-se a máxima espessura da translucência entre a pele e o tecido mole que cobre a espinha cervical (PINTO JÚNIOR, 2002). Em estudo multicêntrico envolvendo 100.000 gestantes foi observado que 72% dos fetos com T21 apresentavam a medida da TN acima do percentil 95, o que permitiu concluir que este exame tem forte valor preditivo para anomalias cromossômicas (TEMPSKI et al., 2011). Outros estudos prospectivos em mais de 200.000 gestações e 900 fetos com T21, demonstraram que o rastreamento por meio da TN pode identificar mais de 75% dos fetos com esta condição, considerando-se uma taxa de falso-positivo de 5% (DR.PIXEL. CAMPINAS: DR PIXEL, [s.d.]).

A medida mínima do comprimento cabeça-nádegas deve ser de 45mm e a máxima de 84mm, o que ocorre na idade gestacional entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias, sendo este o período considerado ótimo para a medida da TN. A TN aumenta com a idade gestacional, sendo de 2,2 mm o percentil 95 e comprimento cabeça-nádegas de 38 mm e 2,8 mm o percentil 95 para um comprimento cabeça-nádegas de 84 mm (ZUGAIB, 2011).

Importante ressaltar que para interpretar a medida da TN é necessário utilizar o programa de cálculo de riscos, um programa fornecido pela *Fetal Medicine Foundation* de Londres, que leva em consideração a história prévia, a idade materna e a medida da TN (ZUGAIB, 2011).

Quanto maior a medida da TN, maior seria a probabilidade de o feto ter uma cromossomopatia. Medidas entre 2,5 e 3,9 mm aumentam o risco em 3 vezes; medidas entre 4,0 e 4,9 mm aumentam 18 vezes; entre 5,0 e 5,9 mm aumentam 28 vezes; e igual ou maior que 6,0 mm aumenta 36 vezes o risco esperado de acordo com a idade materna. Neste tipo de rastreamento, cerca de 3-4% das gestantes em geral podem ser triadas como estando sob risco aumentado, mas não significará que o feto tenha seguramente uma cromossomopatia. Da mesma maneira, as gestantes cujos fetos tenham medidas inferiores a 2,5mm têm menor risco após a triagem mas não estão isentas de estarem gerando uma criança com cromossomopatia (PINTO JÚNIOR, 2002).

Além disso, a TN não é específica de alterações cromossômicas, podendo ser encontrada em malformações cardíacas, displasias esqueléticas e em diversas síndromes como a de Noonan e no Higroma Cístico (PINTO JÚNIOR, 2002).

O único agente infeccioso que tem sido associado à TN alterada e, ocasionalmente, à hidropsia, é o eritrovírus (Parvovírus B19), que causa disfunção miocárdica e anemia por supressão da hematopoiese (PERALTA; BARINI, 2011).



Figura 1. Acúmulo de fluido na região cervical posterior do feto, denominada translucência nucal (ZUGAIB, 2011).

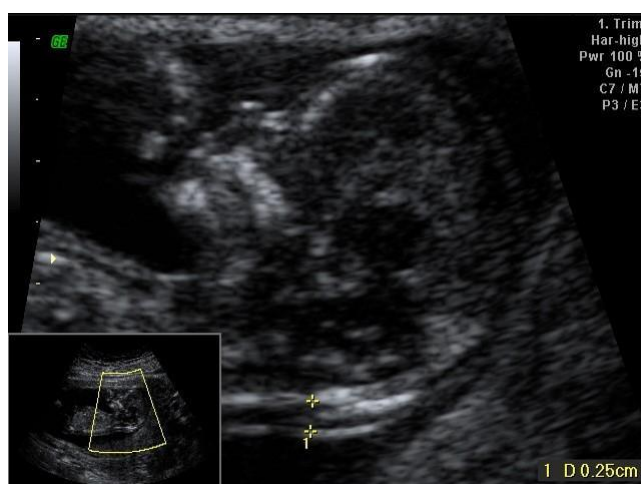


Figura 2. Imagem da medida da translucência nucal (DR.PIXEL. CAMPINAS: DR PIXEL, [s.d.]).

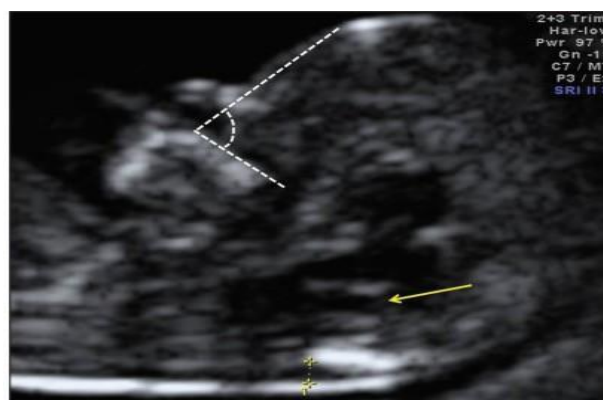


Figura 3. Imagem ultrassonográfica sagital do polo cefálico e da região cervical de um feto com 12 semanas de gestação sem alterações, onde se observam: translucência intracraniana ou quarto ventrículo cerebral (seta amarela), translucência nucal (pontilhado amarelo) e o ângulo facial pontilhado branco) (PERALTA; BARINI, 2011)

2.2.1.2 VISUALIZAÇÃO DO OSSO NASAL.

Outro marcador ultrassonográfico do primeiro trimestre é a não visualização do osso nasal. Estudos antropométricos fetais demonstram que em 60% a 70% dos fetos com T21, o osso nasal não era visível em ultrassonografia entre 11 e 14 semanas de gestação (ALLDRED et al., 2017; TEMPSKI et al., 2011).

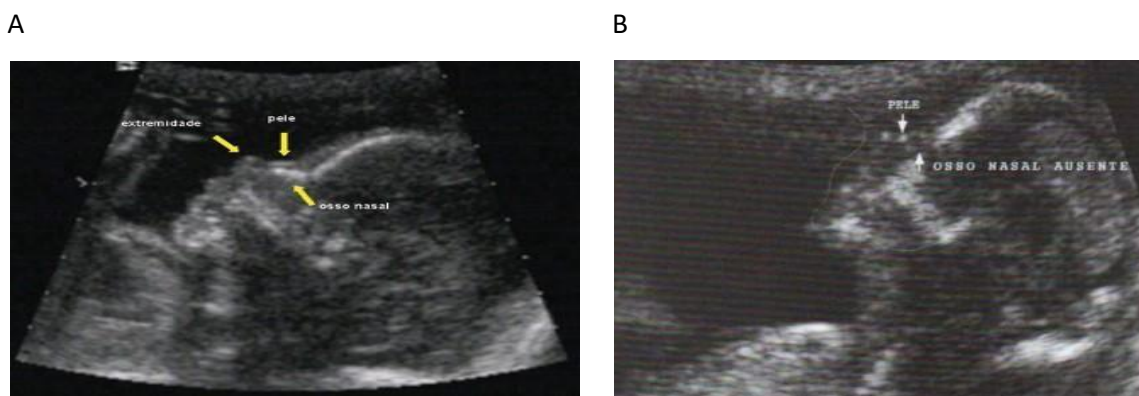


Figura 4. Imagens ultrassonográficas. A. Osso nasal em um feto sem alterações (MAZZONI et al., 2006). B. Ausência do osso nasal (setas) em um feto com 13 semanas de gestação (ZUGAIB, 2011).

O osso nasal de um feto pode ser visibilizado por meio da ultrassonografia entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias de gestação. Vários estudos têm demonstrado uma alta associação entre a ausência do osso nasal entre 11–13 semanas e 6 dias e a T21, assim como com outras anomalias cromossômicas. Nos dados combinados desses estudos em um total de 15.822 fetos, o perfil fetal foi examinado com sucesso em 97,4% dos casos, sendo que o osso nasal estava ausente em 1,4% dos fetos cromossomicamente normais e em 69% dos fetos com T21.

Os critérios para adequada avaliação do osso nasal são os mesmos para a avaliação da TN. Um corte longitudinal mediano deve ser obtido, com o feto em posição neutra, e o transdutor posicionado paralelamente à direção do osso nasal. Na imagem do nariz, deve-se visualizar somente três linhas distintas. A linha superior representa a pele e a inferior, que é mais espessa e ecogênica do que a pele sobrejacente, representa o osso nasal. Uma terceira linha, quase em continuidade com a pele, mas em um nível mais elevado, representa a ponta do nariz. Em fetos cromossomicamente normais, o osso nasal pode não ser visível em menos de 1% nas populações de origem caucasiana e em cerca de 10% naquelas de origem afro-caribenha. Já em fetos com anomalias cromossômicas, o osso nasal não é visível em 60% a

70% daqueles com T21, em cerca de 50% dos fetos com trissomia do cromossomo 18 e em 30% dos fetos com trissomia do cromossomo 13.

Para uma taxa de falso-positivo de 5%, o rastreamento por meio da medida da TN e avaliação do osso nasal, associada à dosagem sérica materna da fração livre do β hCG e PAPP-A, pode identificar mais de 95% das gestações acometidas pela T21, sendo que o osso nasal estava ausente em 1,4% dos fetos cromossomicamente normais e em 69% dos fetos com T21. (DR.PIXEL. CAMPINAS: DR PIXEL, [s.d.].

2.2.1.3 OUTROS MARCADORES

Em 1987, Bogart e cols. observaram alterações nos níveis séricos maternos de hCG em abortos espontâneos, comumente associados a anormalidades cromossômicas e concluíram que altos níveis de hCG eram presentes na T21 entre 18 a 24 semanas (BOGART; PANDIAN; JONES, 1987). Trabalhos posteriores sugeriram que a subunidade β do hCG (β hCG livre) foi um marcador mais eficiente do que o hCG total (ALLDRED et al., 2017).

O nível de PAPP-A demonstrou ser reduzido no primeiro trimestre de gravidez com T21, com sua redução mais acentuada no início do primeiro trimestre (ALLDRED et al., 2017).

Altos níveis de β -hCG e baixos de PAPP-A no soro materno, somados a medida alterada de TN detectam 86% das gestações com fetos com T21 (TEMPSKI et al., 2011).

No segundo trimestre, entre a 15^a e 20^a semana da gestação, pode ser realizado o triplo teste no soro materno, com dosagem de alfafetoproteína (AFP), produzida pelo feto, β -hCG, um hormônio produzido pela placenta e estradiol não conjugado, um hormônio produzido pela placenta e pelo fígado do bebê. Quando se inclui a dosagem de inibina, produzido pela placenta, denomina-se de Teste quádruplo (GORDON; LANGAKER, 2023). Níveis elevados de β -hCG e baixos de AFP e estradiol não conjugado sugerem feto com T21, sendo que os valores devem ser relacionados ao tempo de gestação. As inibinas são hormônios glicoproteicos sintetizados pela placenta e têm concentração estável durante o segundo semestre da gravidez, estando aumentado na T21. Este esquema de diagnóstico pré-natal detecta T21 em 95% dos casos, com 5% de falsos positivos (BULL; COMMITTEE ON GENETICS, 2011; TEMPSKI et al., 2011).

Os dados obtidos norteiam a indicação de exames confirmatórios, como a biópsia de vilocorial, a amniocentese e cordocentese.

O diagnóstico pré-natal pode ser confirmado pela análise da constituição cromossômica da placenta, feita por biópsia de vilocorial, durante a 10ª e 12ª semanas de gestação. A constituição cromossômica do feto é analisada em células dispersas no líquido amniótico, por meio de um procedimento denominado amniocentese ou pela análise do sangue do feto contido do cordão umbilical realizado no segundo semestre da gestação, após a 15ª semana e 18ª semana de gestação respectivamente (BULL; COMMITTEE ON GENETICS, 2011; TEMPSKI et al., 2011). Estes exames são invasivos e oferecem risco de aborto, tendo indicação restrita. Uma vez realizado o diagnóstico, o aconselhamento genético e pediátrico deve ter início ainda na gestação, com orientações sobre o prognóstico, programas de estimulação e futuros acompanhamentos, além de orientações sobre redes de apoio social como associações, grupos de pais e recursos na comunidade.

2.2.2 PÓS-NATAL

Crianças com T21 geralmente são identificadas no nascimento ou logo após, mas o diagnóstico pode ser desafiador em bebês prematuros, certos grupos étnicos e em mosaicismos. Em caso de dúvida diagnóstica, o médico deverá solicitar a avaliação de outros colegas, exames complementares ou encaminhar ao especialista em genética clínica. As pessoas com T21 apresentam déficit de desenvolvimento psicomotor, intelectual e pondero-estatural, que necessitam de cuidados e estímulos precoces (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

A comunicação do diagnóstico deve ser feita nas primeiras 24 horas de vida do recém-nascido, em um local reservado, quando a presença de fenótipo característico for confirmada por mais de um membro da equipe ou com confirmação de cariótipo. Idealmente, o pediatra é o responsável pela informação, acompanhado ou não pelo obstetra que realizou o pré-natal. A comunicação à mãe deve ser feita preferencialmente na presença do pai, ou, na sua ausência, de outro membro da família que represente um relacionamento significativo (TEMPSKI et al., 2011). Importante explicar à família, a etiologia da trissomia, responder aos questionamentos e salientar os cuidados, intervenções e acompanhamentos disponíveis para que a criança tenha autonomia e melhor qualidade de vida no futuro.

O aumento da sobrevivência e do entendimento das potencialidades das pessoas com T21 levou à elaboração de diferentes programas educacionais, visando a escolarização, ao futuro profissional e a autonomia. Apesar da experiência com a T21, não é possível prever qual o grau de autonomia que uma criança terá na sua vida adulta e o potencial a ser desenvolvido é sempre uma fronteira a ser cruzada diariamente (TEMPSKI et al., 2011).

2.2.2.1 CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS:

- braquicefalia com occipital plano, fontanela bem aberta e perfil facial plano
- ponte nasal plana
- boca pequena e língua protuberante
- orelhas pequenas e de baixa implantação
- fendas palpebrais inclinadas para cima
- pregas epicânticas
- estrabismo
- íris salpicada
- pescoço largo e curto, com pele abundante
- mãos curtas e largas com dedos curtos e largos
- falange média pequena do 5º dedo* (clinodactilia)
- vinco palmar único
- aumento do espaço entre 1º e 2º dedos do pé
- hipotonia
- hiperextensibilidade/ hiperflexibilidade
- falta de reflexo de Moro

Estes sinais podem não estar presentes na sua totalidade, mas são notados em associações e expressões diversas. Da mesma forma, a presença isolada de uma dessas características não configura o diagnóstico, visto que 5% da população pode apresentar algum desses sinais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; TEMPSKI et al., 2011).

A triplicação do número de genes no cromossomo 21 produz distúrbios estruturais e funcionais que exigem atenção e exames específicos para sua identificação, dentre eles: alterações neurológicas, defeitos cardiovasculares, disfunções do sistema músculo-esquelético, do sistema digestório, alterações oftalmológicas, auditivas, hematológicas, disfunções no metabolismo, alterações ortodônticas, deficiências nutricionais, anormalidade da função imunitária, alterações endócrinas (eixo hipotálamo-hipófise-tireoide) e deficiência intelectual (MAZUREK; WYKA, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Estudos nacionais também evidenciaram elevada prevalência de doença celíaca (5,6%) em crianças com T21 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

As crianças com T21 apresentam habilidades cognitivas prejudicadas, geralmente com deficiência intelectual leve a moderada. O desenvolvimento tardio em vários níveis é observado com prejuízos na fala, memória, percepção e integração social. As alterações degenerativas no cérebro que podem ser modestas a graves, ocorrem devido ao dano oxidativo às células e tecidos. Os distúrbios enzimáticos incluem a atividade excessiva das peroxidases que estão ligados à superexpressão do gene SOD-1 no cromossomo 21. As alterações degenerativas no cérebro podem ocorrer isolada ou coletivamente e afetar o desenvolvimento geral do corpo em pessoas com T21 (MAZUREK; WYKA, 2015).

2.2.2.2 ACOMPANHAMENTO

O bem estar físico, mental e social da pessoa com T21 está diretamente relacionado ao acompanhamento multidisciplinar e aos seus hábitos de vida. A terapêutica inclui a estimulação global, imunização, estímulo ao aleitamento materno e manutenção da saúde com acompanhamento periódico. De acordo com as orientações do Ministério da Saúde, após a comunicação do diagnóstico da T21, o pediatra deve orientar a família e focar nas comorbidades associadas, solicitando os exames complementares necessários: cariótipo, ecocardiograma, hemograma, função tireoidiana (TSH, T3 e T4) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

O ecocardiograma deve ser solicitado porque 50% das crianças apresentam cardiopatias, mesmo sem ausculta de sopros cardíacos, sendo as mais comuns: comunicação interatrial, comunicação interventricular e defeito do septo atrioventricular total. Caso o primeiro exame esteja normal, não é necessário repeti-lo. As crianças com cardiopatia devem ser acompanhadas por um cardiologista e aos cardiopatas congênitos com peso de nascimento menor ou igual a 2,500g, recomenda-se o uso de anticorpo monoclonal contra Vírus Sincicial Respiratório (VSR) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

O VSR é um dos principais patógenos causadores de infecções do trato respiratório inferior em lactentes e crianças pequenas e uma das principais causas de mortalidade em crianças menores de 5 anos de idade em todo o mundo. Os fatores de risco para doença grave por VSR são prematuridade, doença cardíaca congênita, doença pulmonar crônica e T21 (LÖWENSTEYN et al., 2020). Em 3 meta análises, o risco relativo de hospitalização por VSR para crianças com T21 foi de 6 até 8 vezes maior em comparação com crianças sem a trissomia e o risco relativo de mortalidade foi aproximadamente 9 vezes maior para crianças com T21 (LÖWENSTEYN et al., 2020).

O hemograma é solicitado para afastar alterações hematológicas como reações leucemoides, policitemia e leucemia e desordem mieloproliferativa transitória, que acomete

10% dos recém-nascidos. O hemograma deve ser repetido semestralmente nos primeiros dois anos de vida e anualmente ao longo da vida da pessoa com T21 (TEMPSKI et al., 2011).

A avaliação da função tireoideana (TSH e T4 livre) deve ser realizada devido ao risco de 1% de hipotireoidismo congênito e 14% ou mais de hipotireoidismo ao longo da vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

2.2.2.2.1 CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO

Esta população é tão peculiar que possui gráficos específicos, inclusive para os brasileiros (BERTAPELLI et al., 2016), de crescimento, com curvas de comprimento/altura, peso e perímetro cefálico para idade, para meninos e meninas, a fim de monitorar o crescimento de crianças e adolescentes com T21, sendo fundamental o conhecimento dos mesmos por parte dos pediatras, no acompanhamento destas pessoas.

Crianças com T21 geralmente têm baixo peso ao nascer e baixa velocidade de crescimento, especialmente durante os primeiros anos, devido a dificuldades de alimentação relacionado a hipotonia e à cavidade oral pequena ou a comorbidades como problemas cardiovasculares e/ou gastrointestinais (GUPTA; KABRA, 2014). Com a idade, há relatos de tendência ao desenvolvimento da obesidade (GUPTA; KABRA, 2014), mas é importante notar que os percentis de circunferência da cintura para crianças T21 não estão disponíveis, portanto, não é possível fazer uma categorização precisa para essa medida.

O sobrepeso e a obesidade em crianças T21 parecem estar ligados principalmente à baixa estatura (brevidade dos membros relacionada à síndrome T21) e não ao excesso de peso real. Isso pode explicar por que a determinação do IMC, circunferência da cintura e percentual de gordura corporal têm sido sugeridas como insuficientemente precisas para detectar um excesso de adiposidade na população com síndrome T21 em comparação com outras medidas de gordura total/regional e massa magra mais especificamente (DE MATTEO; VAJRO, 2017). Os fatores responsáveis pela obesidade incluem hipotireoidismo associado, níveis elevados de leptina e baixa taxa metabólica basal.

Crianças com T21 apresentam dificuldades para mastigar e engolir bolos alimentares, levando a uma nutrição inadequada e a uma ingestão calórica dietética imprópria (MAZUREK; WYKA, 2015).

2.3 COMORBIDADES

2.3.1 HIPOTIREOIDISMO

A disfunção tireoidiana é a anormalidade endócrina mais comum encontrada na T21,

estimada em 4-8% das crianças (AMR, 2018). As anormalidades incluem hipotireoidismo subclínico (hipertirotrópinemia), hipotireoidismo congênito e doença autoimune, como a doença de Hashimoto ou a doença de Graves. A Academia Americana de Pediatria e o Ministério da Saúde do Brasil recomendam testes de função tireoidiana ao nascimento, aos 6 meses e anualmente a partir de 1 ano de idade, com frequência aumentada naqueles com hipotireoidismo subclínico. Apesar dessas recomendações, até 25% dos pacientes com mais de 1 ano de idade não fazem o rastreamento recomendado nos Estados Unidos da América (WHOOTEN; SCHMITT; SCHWARTZ, 2018).

O hipotireoidismo subclínico é uma condição bioquímica definida por concentrações séricas de TSH elevadas associadas a níveis circulantes normais de hormônios tireoidianos e é a anormalidade tireoidiana mais comum em crianças T21, com prevalência variando de 25,3% a 60% (PEPE et al., 2020). A tireoidite de Hashimoto é uma das causas mais frequentes de hipotireoidismo subclínico persistente, com características peculiares na T21: é muito mais comum, ocorre mais precocemente, sem predominância de sexo, com início bioquímico e curso clínico mais graves e com maior taxa de conversão para a doença de Graves ao longo do tempo do que a população em geral (PEPE et al., 2020).

É importante notar que a concentração sérica de TSH em indivíduos eutireoideos varia em uma ampla faixa, de 0,4 a 0,5 mIU/l a 4,0 a 5,0 mIU/l. Aumentos isolados nos níveis de TSH podem ser um achado transitório devido a variações entre os laboratórios ou entre os indivíduos. Consequentemente, um diagnóstico de hipotireoidismo subclínico deve ser feito apenas quando pelo menos duas medições independentes de TSH estiverem aumentados e, dependendo do grau de elevação do TSH sérico, o hipotireoidismo subclínico pode ser definido como leve (TSH 4,5–10 mIU/l) ou grave (TSH >10 mIU/l). Embora os achados atuais sejam insuficientes para recomendar o tratamento com levotiroxina para todas as crianças com formas assintomáticas leves de hipotireoidismo subclínico, há necessidade de avaliação do risco cardiovascular entre crianças com essa condição (SALERNO et al., 2016).

O hipotireoidismo congênito refere-se ao TSH plasmático elevado (>10 mIU/l) associado ao T4 plasmático baixo que ocorre no nascimento e, na maioria dos casos, diagnosticado na triagem neonatal (FORT et al., 1984). A prevalência de hipotireoidismo congênito em T21 é estimada em 28 a 35 vezes maior do que na população geral, sendo considerado uma das causas evitáveis mais comuns de deficiência intelectual. Na população geral, é detectado em 1 em 2.000 a 3.000 nascidos vivos por triagem neonatal e na T21 é bem maior, variando entre 1:113 e 1:141 nascidos vivos. Além disso, a preponderância feminina observada na população geral com hipotireoidismo congênito não foi encontrada em pacientes com hipotireoidismo congênito e T21 (AMR, 2018).

2.3.2 CARDIOPATIA E SISTEMA CARDIOVASCULAR

Uma revisão sobre a ocorrência de cardiopatias congênitas em cromossomopatias, descreveu uma incidência de 50-80% na trissomia do 13, 95% na trissomia do 18, 50% em T21 e 25% na síndrome de Turner (GOLDMUNTZ; CRENSHAW, 2016). As cardiopatias congênitas mais freqüentes na T21 são os defeitos do septo atrioventricular (DSAV), do septo ventricular (CIV), do septo atrial (CIA) e tetralogia de Fallot, constituindo, respectivamente, 43%, 32%, 19% e 6% dos casos. DSAVs são vistos quase exclusivamente em T21 (ANTONARAKIS, 2017).

A Academia Americana de Pediatria recomenda que todos os pacientes com T21 façam ecocardiograma pós-natal, interpretado por um cardiologista pediátrico, independentemente de ecocardiograma fetal prévio (BULL; COMMITTE ON GENETICS, 2011). Na adolescência e na idade adulta, existe o risco de doença valvular, e a ecocardiografia com Doppler deve ser considerada em qualquer paciente com sintomas (como fadiga crescente, falta de ar, dispneia de esforço ou novo sopro ou galope) (BULL; COMMITTE ON GENETICS, 2011).

Estudos de cardiopatias congênitas em T21 mostraram taxas mais altas de DSAV em pacientes negros (FREEMAN et al., 2008; LIN et al., 2020). A presença de cardiopatias congênitas em T21 aumenta a chance de hipertensão pulmonar (BUSH et al., 2018) e a mortalidade neonatal (CUA et al., 2017), no entanto, muitos neonatos com T21 e cardiopatias congênitas têm correção cirúrgica em idade semelhante e com resultados semelhantes em comparação com aqueles sem a trissomia (LANGE et al., 2007). A mediana de idade na cirurgia foi de 3,3 meses para correção primária do defeito do septo atrioventricular e não diferiu em pacientes com T21 e os resultados de desenvolvimento de longo prazo na idade escolar não diferem entre aqueles com T21 e cardiopatias congênitas e aqueles sem cardiopatias congênitas (LIN et al., 2020).

Importante salientar que as cardiopatias congênitas na T21 estão bem definidas, mas o efeito do 21º cromossomo na função cardíaca e morfologia do músculo cardíaco, não. Um estudo sobre a doença cardiovascular na T21 observou menor massa ventricular esquerda e função diastólica alterada em jovens e adultos jovens com T21 em comparação com indivíduos sem a trissomia, mas ainda desconhece o desfecho deste achado a longo prazo. Além disso, indivíduos com T21 são frequentemente classificados como sobrepeso ou obesos e têm atividade física reduzida, fatores de risco que podem afetar a estrutura e a função cardíaca, bem como o desempenho cardiológico no futuro (KELLY et al., 2019).

Alguns estudos, como o de Abdelrahman e cols., destacaram que mesmo com corações

anatomicamente normais, a disfunção cardíaca funcional está sempre presente em pacientes com T21, especialmente anormalidades na estrutura fibrilar do miocárdio com subsequente disfunção ventricular diastólica. Pacientes com T21 frequentemente desenvolvem hipertensão pulmonar na ausência de defeitos anatômicos devido ao crescimento anormal de sua vasculatura pulmonar, hipoventilação alveolar e infecções pulmonares recorrentes, com subsequente desarranjo da capacidade cardiovascular (ABDELRAHMAN et al., 2023). A diminuição da capacidade de exercício foi frequentemente observada em pacientes adultos com T21 com corações anatomicamente normais, sem uma compreensão clara da patogênese subjacente; a avaliação dos sinais vitais revelou frequência cardíaca e respiratória significativamente mais altas e pressão arterial (PA) sistólica mais baixa no grupo T21, enquanto eles apresentavam PA diastólica insignificamente mais baixa. Isto pode ser explicado pela desregulação cardíaca autonômica associada em pacientes com T21 devido à disfunção autonômica central associada do tronco cerebral em pacientes com T21 (IELLAMO et al., 2005). A pressão arterial mais baixa nesses pacientes pode estar relacionada à superexpressão do gene do receptor da angiotensina II tipo 1 devido à trissomia, resultando em sua repressão (SETHUPATHY et al., 2007). Em relação à ecocardiografia convencional, a fração de ejeção (FE) e a FE do ventrículo esquerdo foram significativamente maiores nas crianças com T21 e essa hipercinesia é atribuída principalmente à pós-carga reduzida em pacientes com T21 também devido à triplicação do gene do receptor tipo 1 da angiotensina II (ABDELRAHMAN et al., 2023). Devido aos achados do seu estudo, Abdelrahman e cols. sugerem que mesmo os pacientes T21 com corações anatomicamente normais devem ser submetidos à avaliação das funções cardíacas tanto por ecocardiografia quanto por ecocardiografia bidimensional e imagem Doppler tecidual, por ser superior à ecocardiografia convencional na detecção de disfunção cardíaca sutil, especialmente a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (ABDELRAHMAN et al., 2023).

Parra e cols. compararam marcadores substitutos de aterosclerose (velocidade da onda de pulso e espessura média intimal) entre adultos com e sem T21 e o impacto dos níveis de paratormônio e fatores de risco cardiovascular clássicos na rigidez arterial. Após comparar 51 adultos com T21 e 51 adultos saudáveis (irmãos de indivíduos T21), descobriram que adultos com T21 parecem ter menor rigidez arterial, como resultado de hipotensão arterial crônica. Parâmetros de aterosclerose subclínica não se correlacionam com fatores de risco cardiovascular tradicionais em adultos com T21, levantando assim a hipótese de que modelos preditivos clássicos para doença cardiovascular não são válidos nessa população. O hiperparatireoidismo pode desempenhar um papel importante no dano arterial nesses indivíduos e a prevalência abaixo do esperado de obesidade e dislipidemia no grupo avaliado poderia ser explicada por melhores hábitos alimentares, sendo este estudo o primeiro a abordar o perfil antropométrico e clínico de uma coorte mediterrânea de adultos com T21 (PARRA et al.,

2017).

A relação paradigmática entre envelhecimento e eventos cardiovasculares ateroscleróticos não se aplica na T21. O sistema cardiovascular de adultos com T21 parece ser particularmente poupado dessa senescência precoce, pois, apesar da maior prevalência de alguns fatores de risco cardiovascular clássicos em adultos com T21 do que na população geral, como dislipidemia, obesidade ou sedentarismo, esses indivíduos não desenvolvem hipertensão nem sofrem eventos cardiovasculares maiores com o envelhecimento. Os fatores protetores que previnem o desenvolvimento de hipertensão em T21 não estão bem estabelecidos, mas os genes como o regulador de calcineurina 1 (RCAN1) e a cinase 1A regulada por fosforilação de tirosina de especificidade dupla (DYRK1A), ambos no cromossomo 21 e superexpressos em adultos com T21, parecem desempenhar um papel importante na prevenção cardiovascular. Sua regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da síntese de neprilisina poderia fundamentar a proteção constitutiva contra a hipertensão arterial em adultos com T21 e explicar a ausência de aumento da rigidez arterial nessa população. Uma melhor compreensão dessas vias moleculares pode ter enormes implicações para o manejo clínico de adultos com T21 e promover o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos na prevenção cardiovascular para a população em geral (ROY-VALLEJO et al., 2020).

A hipertensão pulmonar (HP) é prevalente em crianças T21 com e sem doença coronariana, embora a etiologia subjacente e o momento de apresentação possam ser diferentes entre esses dois grupos. Pessoas com T21 apresentam tendências anatômicas, fisiológicas e genéticas específicas que colocam essa população em maior risco de desenvolver HP no período neonatal precoce ou em idade mais avançada com evolução da doença vascular pulmonar (BREATNACH et al., 2019; SMITH et al., 2020).

Uma abordagem clinicamente mais relevante para o diagnóstico e tratamento é considerar o momento do início e a patogênese subjacente da HP como um processo alterado de desenvolvimento pulmonar (SMITH et al., 2020)

A maioria dos lactentes T21 com HP foi classificada como portadora de hipertensão arterial pulmonar e os dados mais recentes sugerem que a incidência varia entre 27% e 34%. A HP tardia em crianças T21 é caracterizada por uma elevação sustentada e muitas vezes progressiva das pressões arteriais pulmonares, diagnosticada após as primeiras semanas de idade. A HP tardia pode desenvolver-se em indivíduos originalmente diagnosticados com HP precoce durante o período neonatal, mas pode frequentemente desenvolver-se em indivíduos T21 com transição pós-natal inicial bem sucedida que não manifestaram HP precoce (SMITH et al., 2020).

É provável que alguns dos mecanismos da HP tardia estejam sobrepostos às anomalias congênitas do tecido respiratório e da expressão do fator antiangiogênico pulmonar, mas também podem ser associadas a outras etiologias, como à doença coronariana, hipoxemia crônica, doença respiratória recorrente, obstruções das vias aéreas superiores, distúrbios do sono, refluxo gastroesofágico e alteração da função imunológica (SMITH et al., 2020).

Galambos e cols. observaram que os fatores antiangiogênicos pulmonares são superexpressos na trissomia e o crescimento dos vasos pulmonares fetais é diminuído em indivíduos com T21 e especularam que este aumento da expressão do fator antiangiogênico pulmonar fetal prejudique o crescimento vascular pulmonar e a alveolarização e contribua para o alto risco de hipertensão arterial pulmonar durante a infância (GALAMBOS et al., 2016). Os neonatos com T21 nascem com anomalias estruturais do tecido pulmonar, incluindo menor número total de alvéolos e diminuição do número de alvéolos em relação aos ácinos e cistos subpleurais. A análise histológica pulmonar de 13 crianças T21 entre 0 e 8 anos de idade demonstrou simplificação alveolar, características de remodelamento hipertensivo arterial pulmonar, vasos brônquicos proeminentes e persistência de uma rede capilar dupla no pulmão distal (SMITH et al., 2020).

Crianças T21 estão predispostas à obstrução das vias aéreas superiores e distúrbios respiratórios do sono devido a uma combinação de hipoplasia do terço médio da face, micrognatia, aumento relativo da língua e hipotonia generalizada. Além disso, crianças T21 apresentam um impulso simpático reduzido e uma resposta cardiorrespiratória comprometida aos distúrbios respiratórios do sono, em comparação com controles saudáveis e a HP e o *cor pulmonale* podem ser acelerados por esta resposta simpática atenuada e concomitante hipóxia crônica e intermitente e acidose respiratória induzida pela apneia obstrutiva do sono (SMITH et al., 2020).

Os *shunts* sistêmico-pulmonares persistentes secundários à doença coronariana podem contribuir para a evolução da HP, com aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e consequente aumento da pressão média da artéria pulmonar. Além disso, a camada média das arteríolas pulmonares é mais fina na T21 e responderá ao aumento da força mecânica e ao estresse de cisalhamento dos *shunts* sistêmico-pulmonares, desencadeando uma resposta inflamatória. Essa reação promoverá a proliferação de células endoteliais e subsequente espessamento da parede arterial pulmonar, remodelamento permanente da vasculatura pulmonar e à diminuição da produção de óxido nítrico, predispondo a um estado vasoconstritor (SMITH et al., 2020).

A HP pode prejudicar a resposta cardíaca às mudanças nas condições de carga. Inicialmente, o ventrículo direito (VD) adapta-se ao aumento da carga vascular, aumentando

a contratilidade para manter o fluxo sanguíneo pulmonar, com hipertrofia muscular e aumento da espessura da parede. A exposição prolongada ao aumento da resistência vascular pulmonar e à carga de pressão progressiva no VD pode levar ao remodelamento ventricular desadaptativo, no qual o VD se dilata, o volume sistólico diminui e a frequência cardíaca aumenta para manter o débito cardíaco. A disfunção sistólica e diastólica do VD diminui o volume sistólico na circulação pulmonar e leva a uma redução global do débito cardíaco. Além disso, o enchimento do ventrículo esquerdo (VE) também pode ser afetado pela dilatação do VD e pelo arqueamento septal, com graus variados de disfunção do VE manifestando-se devido ao fenômeno da dependência interventricular (SMITH et al., 2020). A mecânica rotacional do miocárdio também é afetada negativamente pela HP; com a rotação basal do VE prejudicada e subsequente disfunção do VD (BREATNACH et al., 2019).

Enfim, os avanços na medicina aumentaram a expectativa de vida nas pessoas T21, para aproximadamente 60 anos, porém, ainda há conflito de dados sobre doenças crônicas e eventos cardiovasculares nesta população. Dados de autópsia de adultos com T21 institucionalizados na década de 1970 revelaram aterosclerose limitada, sugerindo que indivíduos com T21 estavam protegidos de doenças cardiovasculares, no entanto, após a exclusão das mortes por cardiopatia congênita, estudos epidemiológicos mais recentes revelaram aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares e diabetes em T21 (MAGGE et al., 2019).

2.3.3 DISLIPIDEMIA

Jovens com T21 apresentam alta prevalência de obesidade e dislipidemia. A dislipidemia, normalmente observada na obesidade e na síndrome metabólica, envolve níveis elevados de triglicérides, diminuição dos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), níveis relativamente normais de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e de partículas pequenas e densas de lipoproteína de baixa densidade (LDL-P). Magge e cols. observaram que jovens com T21 apresentavam mais perfis aterogênicos de lipídios e partículas de lipoproteínas, incluindo níveis mais altos de LDL-C, em comparação com jovens sem T21 de idade, sexo, raça, etnia, estágio puberal e percentil de IMC semelhantes (MAGGE et al., 2019).

A hipertrigliceridemia pura está frequentemente relacionada à obesidade, alta adiposidade visceral, resistência à insulina e outras complicações metabólicas, comuns em pessoas com T21. Além disso, o baixo colesterol HDL geralmente é devido à obesidade central e está relacionado à inatividade física e dietas pobres em gorduras monoinsaturadas. Em alguns casos, embora incomum, está relacionado a padrões familiares (DE LA PIEDRA

et al., 2017).

Garcia de la Puente e cols. estudaram o perfil lipídico de crianças mexicanas com T21 e classificaram os valores lipídicos de acordo com as recomendações do Painel de Especialistas sobre Diretrizes Integradas para Saúde Cardiovascular e Redução de Risco em Crianças e Adolescentes do Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue, Institutos Nacionais de Saúde (NIH), proposto em 1992 e modificado em diretrizes recentes. A dislipidemia foi definida como a presença de uma ou mais das seguintes condições: colesterol total (CT) ≥ 200 mg/dL, LDL-c ≥ 130 mg/dL, colesterol não HDL ≥ 145 mg/dL, HDL-c < 40 mg/dL, e triglicérides totais (TG) ≥ 100 mg/dL em menores de 10 anos ou TG ≥ 130 mg/dL em crianças de 10 anos ou mais (GARCIA-DE LA PUENTE et al., 2021). Em uma amostra de 386 pacientes T21, 57,5% apresentavam algum tipo de dislipidemia, 32,6% isolada e 24,9% combinada. A alteração mais comum, considerando tanto as dislipidemias isoladas quanto as combinadas, foi o HDL baixo, em 45,9%, seguido pela hipertrigliceridemia, em 26,2% (GARCIA-DE LA PUENTE et al., 2021).

De um total de 4.280 estudos, Bertapelli e cols. incluíram 45 artigos de pesquisa originais publicados entre 1988 e 2015 e observaram que a prevalência combinada de sobrepeso e obesidade variou entre os estudos de 23% a 70% em jovens T21. Jovens com T21 tiveram taxas mais altas de sobrepeso e obesidade do que jovens sem T21 e as prováveis determinantes da obesidade incluíram aumento da leptina, diminuição do gasto energético em repouso, comorbidades, dieta desfavorável e baixos níveis de atividade física. A obesidade foi positivamente associada com apneia obstrutiva do sono, dislipidemia, hiperinsulinemia e distúrbio da marcha. As intervenções para prevenção e controle da obesidade foram baseadas principalmente em programas de exercícios e foram insuficientes para alcançar a perda de peso ou gordura (BERTAPELLI et al., 2016).

Em estudo recente, observou-se que adolescentes dos grupos controle e T21 relataram dietas de baixa qualidade e embora as do grupo T21 fossem mais próximas das dietas recomendadas, no grupo T21, a qualidade da dieta não foi significativamente associada aos fatores de risco cardiometabólicos. Embora mais pesquisas sejam necessárias, esses resultados sugerem que a dislipidemia em jovens com T21 pode não ter origem alimentar (ANAND et al., 2023).

Em outro estudo, Magge e cols. observaram diminuição dos níveis de hemoglobina A1c (HbA1c) entre os participantes com T21 no estudo e questionaram a renovação rápida das hemácias na T21, onde os glóbulos vermelhos têm tempo de vida reduzido, como um possível fator causal da diminuição a nos níveis de HbA1c. Este achado justifica uma investigação mais aprofundada para informar métodos de triagem apropriados em indivíduos com a trissomia (MAGGE et al., 2019). Neste estudo de jovens com T21 em comparação com seus pares com desenvolvimento típico, combinando testes metabólicos e de risco de doença

cardiovascular com medições de composição corporal usando a absorptometria de raio-X de dupla energia, um aparelho que mede a porcentagem de gordura corporal, massa magra de corpo inteiro, massa de gordura corporal total e área de gordura visceral, observou-se perfil lipídico e lipoproteico mais aterogênico nos indivíduos T21, particularmente níveis mais altos de LDL-C, após ajuste para dados demográficos, estado de puberdade e o escore índice de massa corpórea z (IMC). O escore z do IMC foi calculado expressando o IMC relativo à mediana do IMC em unidades da metade da distância entre os escores z 0 e +2, conforme recomendado pelo Centro de Controle de Doenças americano (CDC) (MAGGE et al., 2019).

2.3.4 ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS

O aumento da expressão da enzima cistationina- β -sintase (CBS), codificada por um gene no cromossomo 21, afeta o metabolismo da homocisteína, alterando a ressíntese de metionina a partir do folato e a disponibilidade do folato ativo (armadilha do folato) (BARONE et al., 2018). Os níveis reduzidos de folato levam à falha na síntese de DNA, enquanto poupam a síntese de RNA, levando ao formato desproporcional dos eritrócitos (HELM et al., 2017), aumentando o tamanho dos eritrócitos (macrocitose) (BARONE et al., 2018). O volume corpuscular médio dos eritrócitos em pessoas com T21 é maior que o normal na ausência de anemia e o tempo de sobrevivência dos glóbulos vermelhos parece ser menor do que o normal em muitos desses pacientes. O aumento do *turnover* (renovação) de hemácias nessa população pode indicar processo de envelhecimento acelerado das hemácias e pode contribuir para o aumento do ferro (Fe) redox-ativo no sangue, caso não seja compensado pelo funcionamento do transporte ou armazenamento (BARONE et al., 2018).

Roizen e Amarose compararam os parâmetros hematológicos de 18 crianças saudáveis com T21 na faixa etária de 2-6 anos com as de 18 controles pareados por idade e sexo e as crianças com T21 apresentaram volume corpuscular médio e hematócritos aumentados e glóbulos brancos diminuídos em comparação aos controles (ROIZEN; AMAROSE, 1993).

A maioria dos estudos em neonatos/bebês e crianças com T21 relata macrocitose, anomalias quantitativas e qualitativas de linfócitos, trombocitose e granulocitose. Trombocitopenia, leucocitose e neutrofilia estão comumente associados a mielopoiese anormal transitória. Resumindo, a hematopoiese alterada é frequentemente observada em T21 e há muitos fatores de risco que podem desempenhar um papel importante nessas alterações (MANG; VIZITIU; ANGHEL, 2019).

Acredita-se que a linfopenia associada à T21 seja devido à disfunção do timo

trissômico associada à desregulação grave na produção de citocinas. As anormalidades hematológicas associadas à T21 são específicas do tecido (fígado fetal e medula óssea) e da linhagem e resultam da triplicação de genes implicados na hematopoiese: CSTB, DYRK1A, ERG, ETS2, OLIG2, RUNX1, TIAM e mutação GATA1. Fatores de transcrição da família ETS, miR-125b, Runx1/2, DYRK1A e Hmgn1, também estão associados ao desenvolvimento de leucemia (MANG; VIZITIU; ANGHEL, 2019).

A ocorrência de distúrbio mieloproliferativo transitório em recém-nascidos com T21 e a ocorrência de leucemia megacarioblástica aguda em crianças com T21 é um processo leucêmico que se inicia no período fetal e evolui por vários anos. Aproximadamente 10–15% dos recém-nascidos com T21 apresentam distúrbio mieloproliferativo, com megacarioblastos circulantes, leucocitose, anemia, hepatomegalia e esplenomegalia (ANTONARAKIS, 2017). Notavelmente, na maioria das crianças com T21, o distúrbio mieloproliferativo tem remissão completa espontânea, no entanto, 20–30% dos casos com T21 e distúrbio mieloproliferativo regredido desenvolvem leucemia megacarioblástica aguda alguns anos depois, geralmente entre 1 e 4 anos de idade (ANTONARAKIS, 2017).

2.3.5 ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS

Anormalidades do trato gastrointestinal aparecem em 12% das crianças com T21, sendo as mais frequentes: atresia duodenal, doença de Hirschprung, fístula traqueo-esofágica, estenose pilórica, pâncreas anular e anomalia anorretal. Também estão presentes defeitos na cavidade oral como erupções dentárias atrasadas ou atípicas, ausência congênita de dentes e má oclusão (MAZUREK; WYKA, 2015).

Crianças T21 estão mais propensas ao risco de desenvolver doenças autoimunes como doença celíaca (DC), diabetes tipo 1, vitiligo e artrite idiopática juvenil (AVERSA et al., 2015).

A DC é considerada uma doença autoimune multiorgânica, desencadeada pelo glúten em indivíduos geneticamente susceptíveis. Sua fisiopatologia é complexa, envolvendo a ativação de células T intestinais após a exposição ao glúten que tem como alvo a transglutaminase tecidual autoantígeno no contexto de haplótipos específicos de antígeno leucocitário humano (HLA). O comprometimento hepático da DC pode ter variadas manifestações, desde alterações assintomáticas das transaminases até hepatite autoimune e cirrose. Cerca de 36-47% dos pacientes com diagnóstico estabelecido de DC têm transaminases elevadas, tipicamente alanina transaminase (ALT) mais do que aspartato transaminase (AST), embora ambas estejam na faixa de 2 vezes o limite superior da

normalidade. Por outro lado, a incidência de DC em pacientes que apresentam transaminases elevadas não diagnosticadas é de 10-12% (SAADAH et al., 2021)

Saadah e cols. realizaram um estudo de coorte com 132 pacientes com DC, com idade média de 9,5 anos (intervalo 1-18 anos) e observaram que as morbidades associadas mais comuns foram diabetes tipo 1 (DM1) (33%), doença da tireoide (15,7%) e T21 (7,6%). A anormalidade enzimática mais comum foi a elevação da AST, seguida pela elevação da ALT e um declínio no nível da ALT foi considerado a resposta mais robusta a uma dieta sem glúten. No entanto, a adesão à dieta sem glúten e os níveis de ALT, não parecem se correlacionar bem, especialmente 12 meses após o início. Os níveis de albumina parecem melhorar em uma dieta sem glúten, talvez devido a uma diminuição na inflamação intestinal, e não na inflamação hepática (SAADAH et al., 2021).

Na década de 1990, um painel de especialistas clínicos multidisciplinares em T21 recomendou que crianças com T21 fossem examinadas para DC entre 2 e 3 anos de idade (SHARR et al., 2016). Em 2011, a Academia Americana de Pediatria publicou novas diretrizes, recomendando triagem sorológica para DC apenas em crianças com T21 sintomáticas, em cada atendimento de rotina, a partir de 1 ano de idade para crianças em dieta contendo glúten (SHARR et al., 2016). Para adultos com T21, os especialistas recomendam a triagem em pacientes sintomáticos em cada consulta de cuidados preventivos (SHARR et al., 2016). A DC pode se desenvolver em qualquer idade, então pessoas com T21 que apresentem sintomas novos ou recorrentes, precisam repetir o teste, mesmo depois de um teste anterior negativo. Problemas de desenvolvimento ou comportamentais refratários ao tratamento, concomitantes com sintomas gastrointestinais (diarreia ou constipação prolongada, crescimento lento, incapacidade inexplicável de crescimento, anemia, dor abdominal ou distensão abdominal), podem justificar a triagem para DC nesta população (BULL; COMMITTE ON GENETICS, 2011).

Para pacientes sintomáticos, deve ser solicitada a dosagem de imunoglobulina A (IgA) de transglutaminase tecidual e IgA quantitativa simultânea. A IgA quantitativa é importante, porque um nível baixo de IgA resultará em um resultado de Ig de transglutaminase tecidual falso-negativo. Não há evidências que demonstrem que a triagem de rotina de indivíduos assintomáticos seja benéfica e não há dados nem consenso que indiquem se os pacientes com sintomas persistentes, que apresentaram valores laboratoriais normais na avaliação inicial devem realizar mais exames laboratoriais (BULL; COMMITTE ON GENETICS, 2011).

A calprotectina está presente no citoplasma de granulócitos polimorfonucleares, em monócitos e macrófagos e se relaciona à atividade inflamatória de citocinas, atuando como agente antibacteriano e antifúngico. Fisiologicamente, pode ser detectada no soro, líquido

amniótico, saliva e em outras secreções (LEŻYK-CIEMNIAK et al., 2021), sendo utilizado como marcador de atividade inflamatória em certas doenças, pois o nível sérico desta proteína se eleva em várias condições imunológicas e imunopatológicas. Os níveis séricos de calprotectina aumentam rapidamente como em resposta a infecções bacterianas nos rins, no coração, nos estágios iniciais da inflamação pulmonar, tumores e durante a rejeição de transplantes. Também parece ser útil para refletir a atividade da doença na inflamação das articulações (KHAKI-KHATIBI et al., 2020).

Entre outros fatores, os valores da calprotectina dependem também da idade do paciente. Os níveis de calprotectina fecal parecem ser mais elevados em bebês saudáveis e crianças menores de quatro anos de idade do que em adultos (KHAKI-KHATIBI et al., 2020; LI et al., 2015).

Concentrações aumentadas de calprotectina fecal podem indicar processo inflamatório no trato gastrointestinal. Entretanto, valor alto de calprotectina não pode ser usado para diagnóstico diferencial na doença de Crohn e na colite ulcerativa, pois a calprotectina fecal é caracterizada por alta sensibilidade, mas baixa especificidade em crianças com suspeita de doença inflamatória intestinal. A DC é outro exemplo de doença em que são observados níveis aumentados de calprotectina e o valor depende do estágio da doença, com os níveis mais elevados encontrados na DC recém-diagnosticada e níveis diminuídos observados após a aplicação de dieta sem glúten (LEŻYK-CIEMNIAK et al., 2021).

2.3.6 ALERGIAS ALIMENTARES

As alergias alimentares são respostas imunológicas adversas às proteínas alimentares, cada vez mais comuns na população. A alergia alimentar é distinta da intolerância alimentar, definida como uma reação não imunológica que inclui mecanismos metabólicos, tóxicos, farmacológicos e indefinidos (BOYCE et al., 2011).

As alergias alimentares podem ser agrupadas em duas categorias gerais: mediadas por imunoglobulina E (IgE) e não mediadas por IgE. As reações mediadas por IgE geralmente têm início rápido, com sintomas clínicos que se desenvolvem em minutos a algumas horas após a ingestão. A doença não mediada por IgE é tipicamente crônica e pode ser mais difícil de controlar do que a doença mediada por IgE apenas com a prevenção de alimentos (ANVARI et al., 2019).

A alergia alimentar gastrointestinal não mediada por IgE é caracterizada por sintomas gastrointestinais maciços supostamente induzidos por reações mediadas por células a um alimento específico na infância. Os alimentos mais causadores de alergia alimentar com

distúrbios gastrointestinais não mediados por IgE são: leite de vaca (65%), peixe, ovo, arroz, soja, aves, leite de cabra e milho (SOPO et al., 2012). Pacientes com T21 ocasionalmente apresentam alergia alimentar e a morbidade da alergia alimentar nesse grupo é relatada como maior do que a observado em indivíduos não trissômicas (SCHIEVE et al., 2009).

Há poucos relatos da associação entre alergia alimentar gastrointestinal não mediada por IgE e T21, dentre eles, o de Wakiguchi e cols., sobre duas crianças T21 japonesas. Estudos anteriores ao deles, evidenciaram que 52% dos pacientes adquiriram a tolerância até 1 ano de idade, 88% até 2 anos e 94% até 3 anos, mas no estudo citado, uma criança adquiriu tolerância com 10 anos de idade, tendo permanecido intolerante ao leite de vaca até os 7 anos de idade e a outra permaneceu intolerante até os 2 anos de idade, sugerindo que a aquisição de tolerância em alergia alimentar gastrointestinal não mediada por IgE pode ser atrasada na T21 (WAKIGUCHI et al., 2015).

As células T de pacientes com alergia alimentar gastrointestinal não mediada por IgE produzem uma quantidade significativa de IL-10, uma citocina regulatória, que presumivelmente leva a um início precoce de superação desta alergia. Na verdade, células T reguladoras CD4⁺ e CD25⁺ ou células T CD4⁺IL-10⁺ foram supostamente associadas à aquisição de tolerância em pacientes com alergia alimentar gastrointestinal não mediada por IgE. No entanto, os pacientes com T21 supostamente têm produção prejudicada de IL-10, sugerindo que tal comprometimento imunológico pode refletir nos sintomas graves e duradouros nessa população. Quatro genes receptores de citocinas estão localizados no cromossomo 21q22.11, codificando as subunidades α e β do receptor de interferon- α , a subunidade β do receptor de IL-10 e a segunda subunidade do receptor de interferon- γ . Especula-se que os níveis séricos de IFN- γ mais alto e IL-10 mais baixo podem estar envolvidos na fisiopatologia de alergias alimentares não mediadas por IgE em pacientes com T21 (WAKIGUCHI et al., 2015).

A rara associação de alergia alimentar com distúrbios gastrointestinais não mediados por IgE em dois pacientes com T21 sugere que a condição pode ser mais grave e precisar de mais tempo para estabelecer a tolerância do que a observada em pacientes sem a síndrome, porém, mais estudos são necessários para caracterizar o processo distinto de alergia alimentar gastrointestinal não mediada por IgE em pacientes com T21 (WAKIGUCHI et al., 2015).

2.3.7 ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS E INFECÇÕES

A glândula timo é um órgão primário de origem linfóide e o local do desenvolvimento

das células T e com papel crucial na tolerância imunológica (HUGGARD; DOHERTY; MOLLOY, 2020). Vários estudos indicaram alterações no estroma tímico e no sistema imune adaptativo em indivíduos T21, com defeitos tanto em células progenitoras imaturas quanto em linfócitos periféricos maduros no sangue periférico, contribuindo para o desenvolvimento de fenômenos autoimunes relatados nesses pacientes (MARCOVECCHIO et al., 2019).

O timo em indivíduos com T21 é menor e hipocelular, mesmo em bebês, contendo proporção diminuída de timócitos fenotipicamente maduros. A hipocelularidade característica presente na T21 também se reflete no número de receptores de células T, encontrados em números significativamente mais baixos nas células do sangue periférico em crianças T21 em comparação com as sem a trissomia (MARCOVECCHIO et al., 2019). Essas anormalidades podem alterar a seleção tímica de linfócitos T e da população T reguladoras, levando a maior propensão ao desenvolvimento de doenças autoimunes (HUGGARD; DOHERTY; MOLLOY, 2020).

Também foram observados números menores de linfócitos periféricos e um desequilíbrio nos seus subgrupos, com redução de CD4+ e CD8+, subconjuntos virgens de células T e, conseqüentemente, aumento da frequência de células de memória. Estes resultados podem ser interpretados como senescência precoce do sistema imunitário em pacientes com T21. De fato, os linfócitos T auxiliares (CD4+) e citotóxicos (CD8+) virgens, bem como os receptores de células T nas células do sangue periférico diminuem com o envelhecimento, enquanto os linfócitos T auxiliares de memória central e efetora e os linfócitos T citotóxicos terminalmente diferenciados aumentam, de forma semelhante ao encontrado em pacientes com T21 muito jovens (MARCOVECCHIO et al., 2019).

Em pessoas T21, o sistema imunológico declina rapidamente com a idade, com uma cinética mais rápida do que aquela que ocorre em pessoas de mesma idade sem a cromossomopatia, levando a aumento da suscetibilidade a infecções e a uma maior incidência de fenômenos autoimunes (KUSTERS et al., 2009; MARCOVECCHIO et al., 2019). Na verdade, os pacientes com T21 apresentam precocemente manifestações clínicas normalmente observadas com o envelhecimento (PELLEGRINI et al., 2012). Aparentemente, a maturação acelerada do compartimento das células epiteliais do timo, leva à diminuição prematura da funcionalidade deste órgão, que pode estar envolvida no estabelecimento de anormalidades imunológicas em pacientes com T21. Essas alterações podem afetar o processo de seleção tímica das células T convencionais e o estabelecimento do *pool* de células T reguladoras e determinar o aumento da suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças autoimunes típicas dos pacientes com T21 (MARCOVECCHIO et al., 2019).

Os linfócitos B são chave em todos os aspectos da resposta imune adaptativa, sendo

derivados de células-tronco hematopoiéticas e após a apresentação do antígeno sofrem proliferação, diferenciação e mudança de classe para produzir anticorpos específicos e também retêm memória para produzir rapidamente uma resposta de alta afinidade, encontro subsequente com o antígeno estimulante anterior (CORNELIUS; GRANTHAM-MCGREGOR; MULLER, 2000; LIANG; EATON-BASSIRI; BUGELSKI, 2007).

Há quatro subpopulações de células e na T21 há um defeito fundamental na diferenciação de células B, levando à diminuição significativa de um tipo delas, as células B de memória comutada, que são importantes porque representam a experiência anterior do indivíduo com antígenos e são imperativas para uma resposta adequada de anticorpos ao encontrar patógenos ou após a vacinação (HUGGARD; DOHERTY; MOLLOY, 2020).

As diferenças observadas no número e função dos linfócitos T e B podem ser devido a uma tendência à apoptose nestas células. A apoptose é importante na erradicação de linfócitos B pouco responsivos em centros germinativos e na eliminação de linfócitos T auto-reativos no timo. Há relatos de que a propensão à apoptose em linfócitos em crianças com T21 pode estar envolvida nas linfopenias (HUGGARD; DOHERTY; MOLLOY, 2020).

Neutrófilos são os principais fagócitos do sistema imunológico inato e são importantes na eliminação de microrganismos patogênicos. Estudos evidenciaram atividade fagocítica em crianças com T21 significativamente diminuída em comparação com controles e hiperresponsividade a endotoxinas, podendo levar a consequências inflamatórias deletérias (HUGGARD et al., 2018; LICASTRO et al., 1990).

A funcionalidade e o número geral de monócitos também parecem ser afetados na T21. Um estudo envolvendo pacientes com T21 e controles, evidenciou redução significativa na quimiotaxia de monócitos. Khocht et cols. encontraram aumento da capacidade de explosão oxidativa de neutrófilos e monócitos que se correlacionaram com evidências clínicas de inflamação crônica e periodontite (HUGGARD; DOHERTY; MOLLOY, 2020; KHOCHT et al., 2014).

Enfim, a extensão da desregulação imunológica na T21 é ampla, abrangendo os sistemas inato e adaptativo, anomalias nas células T e B, fenótipo anormal de monócitos, quimiotaxia de neutrófilos, citocinas circulantes e respostas de anticorpos abaixo do ideal que contribuem para um fenótipo com risco de aumento de infecções, piores resultados clínicos e inflamação crônica. Outros aspectos da imunidade inata também podem ser anormais e contribuir para o aumento da morbidade, tais como: função das células T gama delta ($\gamma\delta$), o inflamassoma, receptores *toll like* e suas vias (HUGGARD; DOHERTY; MOLLOY, 2020; KUSTERS et al., 2009).

Além disso, algumas considerações anatômicas podem contribuir para maior

predisposição à infecção. Crianças com T21 apresentam face média mais curta e macroglossia relativa, dificultando a eliminação de secreções, levando a aspiração e infecções do trato respiratório inferior. Além disso, eles têm trompas de Eustáquio relativamente curtas, o que facilita a migração de patógenos para o ouvido médio, resultando em otite média recorrente com efusão e perda auditiva neurossensorial (HUGGARD; DOHERTY; MOLLOY, 2020).

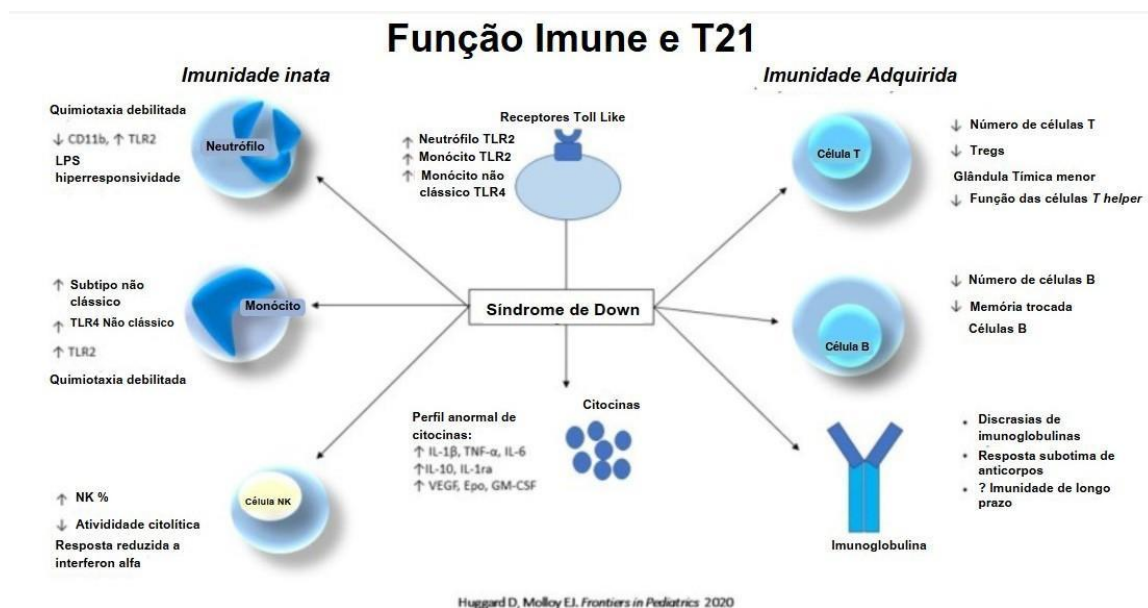


Figura 5: Anormalidades do sistema imunológico inato (neutrófilos, monócitos e células NK) e adquirido (células T e B e imunoglobulinas) na síndrome de Down. NK: célula *natural killer*; TLR: receptor *Toll-like*; TNF: fator de necrose tumoral; Tregs: células T reguladoras (HUGGARD; DOHERTY; MOLLOY, 2020).

2.3.8 DISTÚRBIOS NEUROCOMPORTAMENTAIS

A T21 causa alterações neuropatológicas na vida fetal e neonatal que modificam o desenvolvimento encefálico. Os encéfalos de pessoas com T21 apresentam anormalidades na morfogênese, como redução no volume cerebral (na substância cinzenta e branca cerebral e cerebelo) e histogênese, como disgenesia cortical, mielinização atrasada, redução neuronal, densidade e plasticidade sináptica anormais (RACHIDI; LOPES, 2011). A patogênese neurológica da T21 decorre de uma combinação de vários fatores que levam a alterações nos neurônios, incluindo neurogênese, neurotransmissão e neuroplasticidade. Disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e neuroinflamação, metabolismo alterado da glicose, comprometimento do metabolismo da homocisteína e proteostase e vias de sinalização de mensageiros secundários, são indicados como possíveis contribuintes nos comprometimentos da neurogênese e da neurodegeneração na T21 (VACCA et al., 2019).

Entre os supostos mecanismos que contribuem para o envelhecimento acelerado, disfunção cognitiva e neuronal na T21, a hipótese do estresse oxidativo foi reconhecida por afetar a neurogênese e diferenciação, conexão e sobrevivência no encéfalo. O aumento do estresse oxidativo tem sido implicado no desenvolvimento e progressão de doenças neurodegenerativas e vários estudos confirmaram o acúmulo de dano oxidativo nos encéfalos de indivíduos com doença de Alzheimer e T21 (BARONE et al., 2018). Quase toda a população com T21 evolui, na vida adulta, com envelhecimento precoce, demência senil e alterações neurológicas consistentes com o fenótipo da doença de Alzheimer, incluindo placas extracelulares e emaranhados intracelulares (ZIS; STRYDOM, 2018). Por estas razões, a T21 é considerada uma doença neurodegenerativa (VACCA et al., 2019).

Os níveis de superóxido dismutase 1 (SOD1) em células de pessoas com T21 são aproximadamente 50% maiores que o normal. Em geral, a SOD1 é responsável por converter o radical superóxido em peróxido de hidrogênio, que é subsequentemente neutralizado pela glutathione peroxidase ou catalase. Se a atividade da catalase ou da glutathione peroxidase nos encéfalos da T21 não for capaz de compensar o aumento da atividade da SOD, o peróxido de hidrogênio pode se acumular, levando ao aumento do dano oxidativo (CENINI et al., 2012).

Estas alterações são observadas clinicamente em vários aspectos. Os marcos de desenvolvimento para crianças com T21 são atrasados nas habilidades motoras e de linguagem, a idade média para andar de forma independente é de 24 meses, usar palavras isoladas é de 16 meses e usar frases de 2 palavras é de 28 meses. Como em todas as condições de aneuploidia, há grande variabilidade entre indivíduos com T21, e as faixas etárias para marcos podem se sobrepor ao que é visto no desenvolvimento típico. Pontuações cognitivas normalmente caem na faixa de deficiência intelectual leve a moderada, sendo o quociente de inteligência médio da T21 em torno de 50–55 (HUTAFF- LEE; CORDEIRO; TARTAGLIA, 2013). A linguagem expressiva é deficitária em comparação com habilidades de linguagem cognitiva e receptiva. Entre os pontos fortes estão inteligência social e aprendizagem processual com pontos fracos notáveis na memória explícita (NADEL, 2003).

Embora o diagnóstico de outros distúrbios neurocomportamentais, incluindo transtornos do espectro autista (TEA) e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) seja mais complexo em indivíduos com deficiência intelectual, crianças com T21 têm maior prevalência de TEA e TDAH em comparação com a população em geral. O TEA está presente em 5 a 10% das crianças rebaixando ainda mais as habilidades. Existem crianças que apresentam regressão de marcos semelhantes aos relatados em algumas crianças com autismo idiopático; no entanto, a regressão ocorre mais tarde aos 4-5 anos de idade em comparação com 15-20 meses em crianças com autismo idiopático (MOLLOY et al., 2009). Os sintomas de TDAH também são comuns e geralmente respondem a medicamentos

estimulantes em doses baixas. Outra comorbidade mais frequente nas crianças T21 é a síndrome de West, um distúrbio epiléptico raro que pode se desenvolver durante a infância (EISERMANN et al., 2003).

As taxas de outros transtornos psicológicos, incluindo depressão, comportamentos obsessivo-compulsivos, sintomas psicóticos e outros distúrbios comportamentais, também são aumentadas em adolescentes e adultos T21 (CAPONE et al., 2006; HUTAFF-LEE; CORDEIRO; TARTAGLIA, 2013).

2.3.9 ALTERAÇÕES METABÓLICAS

2.3.9.1 VITAMINAS E MINERAIS

As vitaminas e os minerais são micronutrientes necessários para realizar uma série de funções no corpo humano, mas por não serem produzidos por ele, devem ser obtidos pela ingestão de alimentos ou suplementos. Os principais minerais são utilizados e armazenados em grandes quantidades no corpo (cálcio, cloreto, magnésio, fósforo, sódio, potássio e enxofre), enquanto os oligoelementos são necessários em quantidades menores (1–100mg/dia). Os minerais nesta categoria incluem cromo, cobre (Cu), iodo, Fe, selênio (Se), zinco (Zn), fluoreto, manganês e molibdênio (SAVARINO; CORSELLO; CORSELLO, 2021). Os micronutrientes desempenham funções metabólicas complexas para preservar o equilíbrio metabólico, por exemplo, o Fe e os oligoelementos Zn, Cu e Se atuam como coenzimas, enquanto as vitaminas A, C e E atuam como antioxidantes (SAGHAZADEH et al., 2017).

Cada oligoelemento tem uma faixa de concentração ideal. Portanto, qualquer perturbação na sua homeostase, nomeadamente hipo(micro)elementose ou hiper(micro)elementose, contribui para o desenvolvimento de doenças.

Pessoas com T21 são bioquimicamente diferentes. Foram relatadas diferenças quantitativas nos níveis sanguíneos de cálcio, Se e Zn, bem como outros distúrbios no metabolismo dos elementos intracelulares e minerais e acredita-se que esses distúrbios podem contribuir para problemas no desenvolvimento de órgãos e disfunção neurológica da T21 (GOMBART; PIERRE; MAGGINI, 2020; HUGGARD; DOHERTY; MOLLOY, 2020).

Nos últimos anos, aumentou o interesse em estudos hormonais, bioquímicos e distúrbios nutricionais presentes na T21 e esforços têm sido feitos para elucidar os mecanismos envolvidos na fisiopatologia das doenças associadas a esta síndrome, bem como a fatores que contribuem para garantir o crescimento e o desenvolvimento das crianças e adolescentes T21.

2.3.9.2 VITAMINA A

A vitamina A e seus derivados retinoides são micronutrientes essenciais envolvidos na homeostase de processos biológicos importantes, como visão, crescimento, resposta imune, reprodução, oxidação, processos de oxirredução, regulação da expressão gênica e neurogênese (CHÁVEZ et al., 2010; TANUMIHARDJO, 2021).

A deficiência de vitamina A é um problema de saúde pública global, afetando mais de 190 milhões de pré-escolares a cada ano no mundo (FERRAZ et al., 2022). O estado nutricional relacionado à vitamina A deve ser monitorado, especialmente em populações de maior risco de deficiência, como pré-escolares, gestantes, mulheres lactantes e as crianças com T21 pela maior demanda de nutrientes. Chávez e cols. observaram prevalência de 18,4% de deficiência de vitamina A em pré-escolares com T21 de 2 a 6 anos, contra uma prevalência de 4% entre crianças sem a trissomia (CHÁVEZ et al., 2010). A deficiência de vitamina A acarreta redução da resposta imune, elevando a morbimortalidade por infecções e interferindo nos processos de crescimento e desenvolvimento (FERRAZ et al., 2022).

Há várias teorias para explicar a deficiência de vitamina A na T21. A presença de hipotonia, palato estreito, protusão da língua, problemas de coordenação motora da mandíbula e no controle do bolo alimentar da boca para a faringe, causam disfunção da deglutição e alimentação, circunstâncias que podem levar à deficiência de vitamina A (CHÁVEZ et al., 2010; FERRAZ et al., 2022). Paralelamente, crianças com T21 têm mais episódios infecciosos (RAM; CHINEN, 2011). A deficiência de vitamina A pode piorar a gravidade da infecção, o que, por sua vez, pode reduzir a ingestão e acelerar as perdas corporais de vitamina A. Além disso, o aumento das proteínas de fase aguda durante episódios infecciosos reduz as concentrações séricas de retinol (FERRAZ et al., 2022).

Dentre os genes triplicados na T21 está o que codifica a enzima SOD localizada, provocando aumento na atividade desta enzima em vários tecidos e conseqüentemente aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROS). O aumento das concentrações de SOD em indivíduos com T21 também constituiria um fator significativo na redução das concentrações de retinol sérico (FERRAZ et al., 2022).

Além disso, o estado nutricional do retinol e seus derivados favorece o desenvolvimento embriológico do SNC e a neurogênese *in vivo*, promovendo diferenciação neuronal precoce e sobrevivência do mesmo, de modo que ele intervém como um componente da plasticidade sináptica no adulto, necessário para os processos de aprendizagem e memória no hipocampo. Há vários estudos neuropatológicos realizados em

fetos com T21 relatando diminuição na densidade neuronal (CHÁVEZ et al., 2010). Portanto, o comprometimento nutricional da vitamina A pode causar danos neuronais em estágios iniciais do desenvolvimento do SNC, eventualmente alterando os processos de diferenciação e sobrevivência neuronal, contribuindo para o comprometimento da memória e de processos de aprendizagem, com provável impacto cognitivo e intelectual em indivíduos com T21 (JACOBS et al., 2006).

2.3.9.3 VITAMINA B E FOLATOS

Os membros da família das vitaminas B são comumente conhecidos como folatos e são nutrientes essenciais nos processos biossintéticos e epigenéticos de um carbono. Os folatos são derivados inteiramente de fontes dietéticas, principalmente do consumo de vegetais verdes, frutas, cereais, feijão e fígado. O ácido fólico é a forma sintética adicionada aos alimentos. Após a absorção intestinal, o ácido fólico é convertido em uma forma biológica natural da vitamina ao passar pela parede intestinal, com redução enzimática e metilação resultando na forma circulante da vitamina, 5-MTHF (MEGUID et al., 2010). O 5-MTHF é captado pela célula e usado para a síntese de precursores de DNA e RNA ou para a conversão de homocisteína (Hcy) em metionina, precursora do agente de metilação do DNA a S-adenosilmetionina (SAM) (MEGUID et al., 2010).

Vale a pena ressaltar que o ácido fólico atua junto com o Zn e a vitamina B12 e que requer vitamina C para ser absorvido adequadamente (MEGUID et al., 2010).

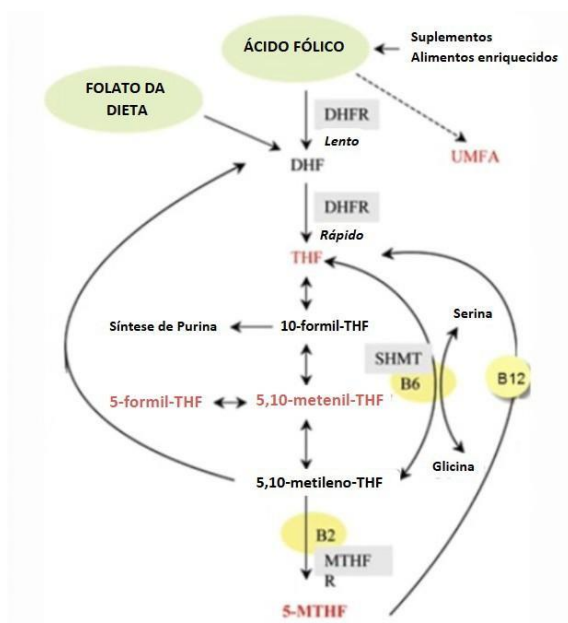


Figura 6: Baseada em <https://youtu.be/2QYId4wlkkmk?si=TJTdhlh28TLbAhTn>

O aumento da dosagem de genes localizados cromossomo 21 leva a um perfil alterado de metabólitos envolvidos na via do folato, podendo resultar em redução de folato e da vitamina B12, afetando vias bioquímicas relevantes (SONG et al., 2015).

Indivíduos com T21 têm anormalidades no ciclo da metionina devido à cópia adicional do gene da cistationina β -sintase (C β S) (POGRIBNA et al., 2001). O gene C β S codifica uma enzima que catalisa a condensação de homocisteína para formar cistationina na via de transsulfuração de homocisteína e a superexpressão de C β S aumenta a atividade dessa via. A hiperatividade da via de transsulfuração da homocisteína causa acúmulo de 5-metiltetrahydrofolato (5-MTHF) e redução na conversão de 5-MTHF em tetrahydrofolato, que é a forma metabolicamente ativa de folato, essencial para a síntese de novos nucleotídeos na síntese de RNA e DNA. Conseqüentemente, uma deficiência funcional de folato pode ser observada mesmo na presença de concentrações séricas normais ou elevadas de folato (POGRIBNA et al., 2001).

A triplicação da C β S em crianças T21 tende a inclinar o metabolismo da homocisteína para a transsulfuração às custas da via de metilação, levando a baixa homocisteína e hipometilação. A elevação da cisteína, por outro lado, geraria EROS induzindo estresse oxidativo, que poderia ser prejudicial a vários órgãos, incluindo o encéfalo (SONG et al., 2015; SUKLA et al., 2015).

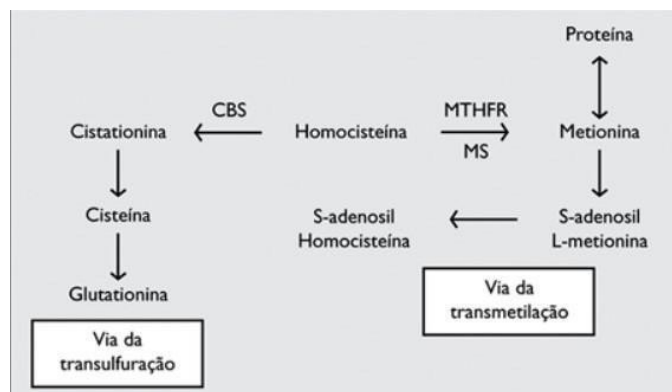


Figura 7: Vias de metabolismo da homocisteína e da metionina. MTHFR: metilenotetrahydrofolato redutase; CBS: cistationina β -sintetase; MS: metionina sintetase.(SONG et al., 2015)

Song e cols., assim como Meguid e cols. observaram que pessoas T21 apresentaram níveis séricos de vitamina B12 mais baixos em comparação com o controle. Além disso, Song e cols. demonstraram que os níveis séricos de ácido fólico e vitamina B12 diminuiram com o aumento da idade em pessoas T21, sendo os níveis mais baixos observados no grupo ≥ 6 anos. Juntos, esses resultados indicam que pessoas T21 não apenas apresentam anormalidades no ciclo do carbono, mas que as conseqüências dessas anormalidades

tendem a piorar com a idade. Importante lembrar que a homocisteína é neurotóxica. (MEGUID et al., 2010; SONG et al., 2015).

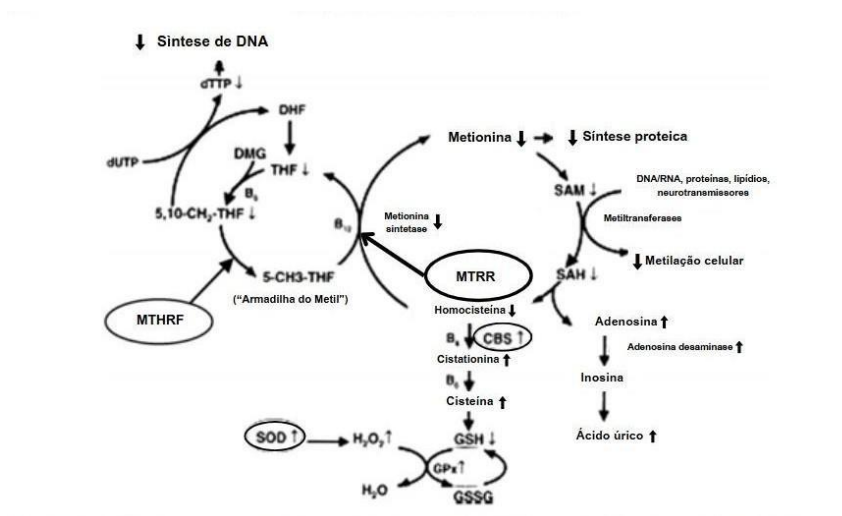


Figura 8: Baseada em “Visão geral das reações interativas e interdependentes envolvidas no metabolismo celular de um carbono”, com ênfase nas duas principais funções metabólicas dessas vias: síntese/reparo normal de DNA e reações normais de metilação celular. Essas duas principais funções se cruzam na reação da metionina sintase dependente de folato/B12, que regenera a metionina a partir da homocisteína e, ao mesmo tempo, gera THF metabolicamente ativo para a síntese de nucleotídeos de DNA/RNA. Dois genes (CBS e SOD) no cromossomo 21 que são superexpressos em indivíduos T21 são mostrados em círculos. As setas indicam alterações diretas e indiretas nos metabólitos, induzidas pela superexpressão de CBS em indivíduos T21 (POGRIBNA et al., 2001).

MTHFR – metileno tetrahidrofolato redutase; SAM: S-adenosil metionina; GSH: glutathione; MTRR: 5-metil tetrahidrofolato-homocisteína metiltransferase redutase; THF: ácido tetrahidrofólico; DHF: dihidrofolato; 5,10-CH₂-THF: ácido 5,10-metileno tetrahidrofólico; DNA: ácido desoxirribonucleico; RNA: ácido ribonucleico.

2.3.9.4 VITAMINA C

O ácido ascórbico, a forma reduzida da vitamina C, é uma vitamina hidrossolúvel presente em alguns alimentos, adicionada a outros e disponível como suplemento dietético. Os seres humanos, ao contrário da maioria dos animais, carecem da enzima funcional para a etapa final de sua síntese, os tornando dependentes de fontes exógenas de ácido ascórbico (COVARRUBIAS-PINTO et al., 2015). O ácido ascórbico é um importante antioxidante com múltiplas funções celulares, participa da desintoxicação de processos, atua como um cofator enzimático, modulador da atividade sináptica e metabolismo neuronal e é necessário para a biossíntese de colágeno e L-carnitina. Além disso, está envolvido no metabolismo de proteínas, na função imune e melhora da absorção de Fe.

O ácido ascórbico está concentrado no encéfalo, sendo este órgão, responsável por 25% da utilização de glicose do corpo (CASTRO et al., 2009); essa atividade elevada se correlaciona com alto metabolismo oxidativo e dependente da ação de antioxidantes para sua

proteção contra condições patológicas (HARRISON FE, MAY JM, 2009). O ácido ascórbico modula o metabolismo neuronal entre os períodos de repouso e ativação. O glutamato estimula a liberação de ácido ascórbico dos astrócitos e a entrada de ácido ascórbico nos neurônios pode inibir o consumo de glicose e estimular o transporte de lactato. Para que essa mudança ocorra, é necessário um fluxo de ácido ascórbico entre astrócitos e neurônios, que é impulsionado pela atividade neural e faz parte da reciclagem da vitamina C (CASTRO et al., 2009). O desequilíbrio redox e estresse oxidativo são observados durante o envelhecimento e em doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (COVARRUBIAS-PINTO et al., 2015), muito comum na T21.

A vitamina C também é um importante antioxidante fisiológico, capaz de regenerar outros antioxidantes dentro do corpo, incluindo o alfa-tocoferol (vitamina E). Parisotto e cols. avaliaram a suplementação diária com vitaminas antioxidantes E e C em crianças e adolescentes T21 por 6 meses e observaram atenuação dos marcadores de estresse oxidativo. Este efeito persistiu mesmo após a interrupção dessa suplementação antioxidante, mas não foi capaz de alterar significativamente os marcadores inflamatórios avaliados.(PARISOTTO et al., 2015).

2.3.9.5 VITAMINA D

A hipovitaminose D é muito frequente em indivíduos com T21, principalmente na presença de obesidade e doenças autoimunes (STAGI et al., 2015).

A vitamina D é lipossolúvel e origina-se principalmente da exposição à luz solar, sendo também encontrada em alguns alimentos, como óleos de fígado de peixe, peixes gordurosos, cogumelos, gemas de ovo e fígado (HOLICK, 2009, 2017). Existem duas formas fisiologicamente ativas de vitamina D chamadas de calciferol D2 e D3. A vitamina D2 (ou ergocalciferol) é sintetizada pelas plantas, enquanto a vitamina D3 (ou colecalciferol) é produzida por via subcutânea em humanos a partir do 7-desidrocolecalciferol após exposição à radiação ultravioleta B (UVB). A vitamina D em suplementos é encontrada como vitamina D2 ou D3. A D3 pode ser três vezes mais eficaz do que a D2 no aumento das concentrações séricas de vitamina D e na manutenção desses níveis durante mais tempo, principalmente durante os meses de inverno; além disso, seus metabólitos têm afinidade superior pelas proteínas de ligação à vitamina D no plasma (LOGAN et al., 2013). Como a vitamina D tem meia-vida curta, é necessária uma ingestão adequada da mesma para garantir níveis circulantes satisfatórios (PALACIOS; KOSTIUK; PEÑA-ROSAS, 2019). A síntese de vitamina

D na pele, que é a fonte mais importante desta vitamina, depende da intensidade da irradiação UV, que varia com a estação e a latitude (CHRISTAKOS; DELUCA, 2011) e o nível de vitamina D é definido de acordo com a concentração sérica de 25-hidroxivitamina D (25(OH) D).

As formas D2 e D3 possuem metabolismo semelhante. Elas são hidroxiladas no fígado para formar 25 hidroxivitamina D (25 (OH) D ou calcidiol) e depois no rim para formar 1,25 di-hidroxivitamina D (1,25 (OH) 2 D ou calcitriol) em resposta a níveis de hormônio da paratireoide (PTH). O calcitriol é considerado um importante pré-hormônio com metabólitos ativos envolvidos em processos metabólicos, incluindo integridade óssea e homeostase do cálcio (WAGNER; GREER, 2008).

Stagi e cols. observaram que, assim como crianças sem a trissomia, crianças e adolescentes obesos com T21 apresentavam maior risco de deficiência mais grave de vitamina D (STAGI et al., 2015). A explicação para essa deficiência, compartilhada com a população em geral, decorre da diminuição da biodisponibilidade de vitamina D de fontes cutâneas e dietéticas devido à sua deposição na gordura corporal e pelo estilo de vida mais sedentário e fechado (VIMALESWARAN et al., 2013; WORTSMAN et al., 2000).

Os principais locais de ação da vitamina D incluem pele, intestino, ossos, glândula paratireoide, sistema imunológico e pâncreas, bem como intestino delgado e cólon no feto humano. Além disso, a vitamina D ajuda a manter a glicemia, ligando-se e ativando o receptor de vitamina D nas células beta pancreáticas e regulando a liberação de insulina em resposta à glicose circulante. A vitamina D também afeta indiretamente o metabolismo da glicose através da regulação da homeostase do cálcio (PALACIOS; KOSTIUK; PEÑA-ROSAS, 2019; XUAN; ZHAO; LIU, 2013).

A deficiência de 25(OH) D tem se mostrado um fator de risco para várias doenças crônicas, além dos clássicos efeitos deletérios sobre o osso, como hiperparatireoidismo secundário e redução do acúmulo e massa óssea (CHRISTAKOS; DELUCA, 2011). A descoberta de que a maioria dos tecidos do corpo possui receptores de vitamina D e vários possuem uma enzima hidroxilase para converter 25(OH) D em sua forma ativa, forneceu novas visões sobre o papel pleiotrópico dessa vitamina (STAGI et al., 2015).

Estudos sugerem que a vitamina D é importante na regulação imunológica, pois o calcitriol regula negativamente a inflamação e o estresse oxidativo por meio de múltiplos mecanismos, principalmente pela supressão de citocinas inflamatórias. Os efeitos imunomoduladores da vitamina D incluem ativação de células imunes, como células T e B e macrófagos e células dendríticas, bem como aumento da produção de peptídeos antimicrobianos e anticorpos neutralizantes, que podem inativar vírus e suprimir a inflamação e, subseqüentemente, reduzir a gravidade das infecções (PALACIOS; KOSTIUK; PEÑA-

ROSAS, 2019; WIMALAWANSA, 2023). A deficiência de vitamina D também pode ser fator de risco para o desenvolvimento de doenças autoimunes (ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007), perda de massa muscular e fraqueza muscular (STAGI et al., 2015).

Além disso, a vitamina D pode conferir proteção contra diabetes mellitus tipo 1, hipertensão arterial, esclerose múltipla e câncer (STAGI et al., 2015). Estudos também relacionaram baixos níveis plasmáticos de vitamina D ao aumento das chances de natimortos (BIALY et al., 2020; LINDQVIST; GISSLER; ESSÉN, 2023).

Buczyńska e cols. encontraram níveis diminuídos de vitamina D entre mulheres grávidas de fetos T21, semelhantes aos resultados observados em indivíduos T21. Além disso, concentrações maternas diminuídas de vitamina D sugerem menor potencial antioxidante, podendo resultar em comorbidades fetais mais graves. Descobriu-se também que a diminuição da concentração de vitamina D observada em gestações T21 estava positivamente correlacionada com outra proteína antioxidante e anti-inflamatória - A1AT (BUCZYŃSKA et al., 2021). O estresse oxidativo aumentado na T21 pode resultar na oxidação de ácidos graxos poli-insaturados e, portanto, danificar membranas celulares. Este processo de oxidação tem sido sugerido como uma das principais causas das deficiências cognitivas observadas nesta trissomia. Estudos também indicaram que aumento de estresse oxidativo resulta em lesão do DNA, reorganização do citoesqueleto e da cromatina, defeitos na via celular apoptótica e função aberrante do ponto de verificação do ciclo celular (BUCZYŃSKA et al., 2021).

2.3.9.6 FERRO

O Fe é absorvido principalmente no duodeno e jejuno superior e age como co-fator em diversas enzimas (BARONE et al., 2018), sendo importante para a fisiologia do encéfalo, participando no transporte de oxigênio, produção de energia e síntese de DNA, mielina e neurotransmissores (GAO et al., 2023) O Fe heme, em particular, está envolvido na regulação de funções como respiração, proliferação e diferenciação celular (BARONE et al., 2018).

O gene *ITSN1* parece estar envolvido na homeostase do Fe, participando do transporte de Fe para dentro da célula. A transferrina (Tf) e sua carga de Fe são transferidos do sangue para as células pela formação de uma vesícula (fossa revestida de clatrina) que internaliza o complexo. Primeiro ocorre o recrutamento do complexo proteico adaptador 2 (AP2) para a membrana plasmática e, em seguida, a clatrina é recrutada para o citoplasma onde o AP-2 foi selecionado. Os receptores e a transferrina ligada são assim absorvidos pela célula. *ITSN1* está envolvido no recrutamento de AP-2 e na formação de fossetas revestidas de clatrina e

ter uma cópia extra do gene *ITSN1* na T21 poderia alterar o tráfego de receptores e, conseqüentemente, o transporte de Fe (MALAKOOTI et al., 2014). Foi observado aumento de Tf nos encéfalos de indivíduos com T21 em comparação com os controles, que aumenta com a idade, provavelmente devido à cópia extra do *ITSN1* na T21. Nível elevado de Tf também existe no líquido amniótico de mulheres grávidas de fetos T21 (PERLUIGI et al., 2011) sugerindo que os danos mediados pelo Fe começam durante a gravidez.

A ferritina, proteína de armazenamento de Fe, está disponível no citosol para se ligar ao Fe que foi endocitado na célula e o excesso de Fe pode ser transportado para fora da célula pela ferroportina. Para que isso ocorra, é necessária uma enzima ferroxidase. Na glia, a ceruloplasmina é a ferroxidase, mas a ceruloplasmina não é produzida pelos neurônios. A proteína precursora de amiloide (APP) tem sido implicada no processo de exportação de Fe nas células neuronais (DUCE et al., 2010).

A proteína reguladora de Fe (IRP-2) é uma proteína citoplasmática que regula a captação, armazenamento e uso de Fe em resposta à concentração de Fe celular. Em um estudo, observou-se que o nível de IRP-2 em todo o encéfalo foi o mesmo nos pacientes com doença de Alzheimer e nos controles, no entanto, o IRP-2 está colocalizado em áreas específicas com a neuropatologia desta doença, sugerindo a regulação da absorção, armazenamento e alterações no uso de Fe em partes específicas do encéfalo, ocasionando a doença de Alzheimer. O papel do IRP-2 e do Fe no Alzheimer foi bem estabelecido, mas não na T21 (MALAKOOTI et al., 2014).

A proteína Tau estabiliza os microtúbulos que estão envolvidos no transporte celular. No Alzheimer, o excesso de fosforilação da Tau causa a formação de aglomerados de Tau (emaranhados neurofibrilares), levando a uma quebra no transporte de nutrientes e à morte neuronal, o que se acredita ser o primeiro passo da perda de memória. A Tau pode ligar-se ao Fe e isso pode contribuir para a sua agregação (MALAKOOTI et al., 2014).

O encéfalo é o órgão com a maior atividade metabólica do corpo e sua concentração interna de Fe é excepcionalmente alta, especialmente durante as fases do desenvolvimento neurológico devido ao papel do Fe na mielinização. A deficiência de Fe impede a sinaptogênese e a síntese de neurotransmissores, levando a desenvolvimento neurológico atípico e sendo fator de risco para distúrbios neuropsiquiátricos (BEARD, 2003; GAO et al., 2023). Em contraste, quantidades excessivas de Fe podem desencadear, através da reação de Fenton, a formação de EROS altamente tóxicos e levar à oxidação de proteínas, peroxidação lipídica e danos ao DNA, comprometendo a viabilidade celular e promovendo a apoptose. Esses eventos são característicos de processos neurodegenerativos, como doença de Alzheimer, doença de Parkinson e acidente vascular cerebral (BARONE, ARENA, HEAD, BUTTERFIELD, 2018; GAO; CHANG, 2023).

Durante a infância, quando a barreira hematoencefálica ainda não está completamente formada, acredita-se que o Fe entre diretamente no encéfalo. Em adultos, a captação cerebral ocorre principalmente na microvascularização cerebral e depende do receptor de transferrina 1 e ferroportina 1 (GAO et al., 2023). A anemia por deficiência de Fe em bebês, que se estima afetar 3% das pessoas abaixo de 6 meses, contribui para uma série de distúrbios neurológicos e se manifesta clinicamente como deficiências cognitivas, motoras e sociais (BARONE et al., 2017). Por outro lado, a elevação dos níveis de Fe no encéfalo pode resultar da ingestão de fórmulas infantis excessivamente fortificadas com Fe, alterando assim a trajetória da captação deste mineral no encéfalo e amplificando o risco de degeneração neurológica associada ao Fe mais tarde na vida. O aumento gradual no Fe cerebral parece ser uma característica fisiológica do envelhecimento (BARONE, ARENA, HEAD, BUTTERFIELD, 2018).

Manna e cols. observaram que pessoas com T21 apresentaram níveis aumentados de ferritina sérica, mas níveis diminuídos de Tf, redução no teor total de Fe e níveis aumentados de Fe redox-ativo livre no plasma e nos eritrócitos. O aumento dos níveis de Fe foi significativamente associado ao aumento dos produtos de peroxidação lipídica, como o F2-isopropano e à piora das funções neurológicas (MANNA et al., 2016). Um estudo comparativo entre indivíduos com T21 e com T21/Alzheimer evidenciou aumento da concentração plasmática de ferritina no segundo grupo, sendo aventada a relação entre o início de demência semelhante ao Alzheimer na T21 ao aumento da captação e deposição de Fe após alteração no transporte de Fe plasmático (BARONE, ARENA, HEAD, BUTTERFIELD, 2018).

Além da alteração na homeostase do Fe, o aumento da renovação dos glóbulos vermelhos nesta população pode indicar um processo de envelhecimento acelerado dos glóbulos vermelhos, que contribui para o aumento do Fe redox-ativo no sangue, caso não seja compensado pelo transporte ou armazenamento funcional (BARONE, ARENA, HEAD, BUTTERFIELD, 2018).

2,3,9.7 ZINCO

O Zn tem participação no metabolismo energético e na regulação da expressão gênica. Além disso, atua como um cofator de enzimas que participam do sistema antioxidante (por exemplo, SOD), contribuindo para a estabilidade da membrana e diminuição da peroxidação lipídica. A contribuição do Zn para o metabolismo hormonal e sistema antioxidante aumentou o interesse no estudo deste mineral nas alterações metabólicas e fisiológicas presentes na T21 (MARQUES et al., 2007).

A deficiência de Zn pode estar envolvida em algumas das comorbidades associadas à

T21, como infecções e o mau funcionamento da glândula tireoide (BJÖRKSTÉN et al., 1980; KADRABOVÁ et al., 1996; MARQUES et al., 2007a). Estudos mostram baixos níveis de Zn em crianças T21 e que a suplementação oral pode ser útil na correção de alguns dos distúrbios imunológicos e endocrinológicos associados à desregulação da tireoide nessas crianças (FRANCESCHI et al., 1988; KADRABOVÁ et al., 1996; LICASTRO et al., 1994).

Saghazadeh e cols., em uma meta-análise e revisão sistemática da literatura, encontraram evidências de que o perfil de micronutrientes é diferente em pessoas com T21 para os oligoelementos Cu, Se e Zn e também para os minerais cálcio e sódio e as anormalidades de aminoácidos e altos níveis de hormônio paratireoideano, podem estar implicados em alterações de micronutrientes em pessoas com T21. As consequências destas deficiências estão entre as comorbidades mais comuns em pessoas com T21, como por exemplo, a disfunção da tireoide, distúrbios imunológicos e anormalidades do crescimento (SAGHAZADEH et al., 2017).

Pessoas com T21 apresentam perfil de aminoácidos alterado desde a gestação (SAGHAZADEH et al., 2017). O metabolismo anormal de aminoácidos pode predispor os indivíduos a sérios problemas neuropsiquiátricos, sendo uma das hipóteses para a demência precoce na T21. A histidina está entre os aminoácidos que contribuem para a formação do complexo aminoácido-metal e estudos demonstraram diminuição de histidina nos tecidos cerebrais de pessoas com T21. Anormalidades nos aminoácidos podem aumentar a excreção urinária de Zn e causar a deficiência de Zn em pessoas com T21 e a deficiência de Se pode exacerbar as anormalidades dos aminoácidos relacionados à T21 e também causar deficiência de Zn (SAGHAZADEH et al., 2017).

Existem outros fatores que interferem na biodisponibilidade do Zn reduzindo a concentração do mineral no plasma. Por exemplo, a presença de aminoácidos como a cisteína e a histidina, já citada, aumenta a solubilidade deste mineral, enquanto o fitato presente no alimento reduz sua biodisponibilidade. As proteínas da refeição têm efeito positivo na absorção do Zn, mas algumas proteínas (por exemplo, a caseína) têm efeito inibidor (MARQUES et al., 2007). A absorção de metais nos glóbulos vermelhos parece aumentar à medida que aumentaram os níveis de Zn e Cu nos glóbulos vermelhos, porém, a elevação desses metais implica no aumento da atividade da Cu/Zn SOD em glóbulos vermelhos de pessoas com T21, exacerbando seu *status* pró-oxidante (SAGHAZADEH et al., 2017).

O Zn também é cofator de várias enzimas que participam de sistema imune e reduzidas concentrações séricas desse elemento são apontadas como possível causa da deficiência na quimiotaxia observada na T21, uma vez que esse mineral atua como um cofator na resposta das células T (MARQUES; MARREIRO, 2006). A deficiência persistente de Zn pode levar à inflamação, agravando o estado clínico de pacientes que sofrem de doenças inflamatórias e

autoimunes (BONAVENTURA et al., 2015).

Além de todas as funções supra citadas, o Zn também interfere no sistema osteomuscular, uma vez que está envolvido na atividade osteogênica e sua deficiência pode causar ou agravar anormalidades de crescimento em pessoas com T21 (SAGHAZADEH et al., 2017).

2.3. 9.8 MAGNÉSIO

O magnésio (Mg) é o cátion divalente intracelular mais abundante e essencial para manter a fisiologia e o metabolismo normal das células, atuando como cofator de inúmeras enzimas, regulando canais iônicos e a geração de energia. No coração, o Mg é fundamental na modulação da excitação neuronal, na condução intra-cardíaca e na contração miocárdica; O Mg também atua na regulação do tônus vascular, aterogênese e trombose, calcificação vascular e proliferação e migração de células musculares lisas endoteliais e vasculares. Desta forma, tem uma grande influência na patogênese das doenças cardiovasculares. O rim é um regulador da homeostase do Mg e os distúrbios renais podem levar à depleção e sobrecarga deste íon, aumentando o risco de doenças cardiovasculares. Dados observacionais mostraram associação entre baixas concentrações séricas de Mg e aumento de aterosclerose, doença arterial coronariana, arritmias e insuficiência cardíaca (TANGVORAPHONKCHAI; DAVENPORT, 2018).

Além disso, o Mg regula a resposta ao estresse (PICKERING et al., 2020) O Mg é um componente essencial do líquido extracelular e do líquido cefalorraquidiano (LCR) no SNC. A concentração de Mg é maior no LCR do que no plasma e em condições de deficiência, os níveis de Mg diminuem no LCR mais lentamente quando comparados às alterações observadas nos níveis plasmáticos (PICKERING et al., 2020). A depleção de Mg aumenta a excitabilidade do sistema nervoso e pode causar convulsões, bem como outros tipos de crises epilépticas, e níveis mais baixos deste mineral têm sido correlacionados com a gravidade da epilepsia (BENGA et al., 1985).

Indivíduos não asiáticos com T21 são mais propensos a desenvolver epilepsia do que indivíduos sem T21. Enquanto estudos ocidentais têm mostrado aumento na incidência de convulsões em T21, estudos orientais não o fizeram; crianças chinesas com T21, comparadas a outras raças, eram intelectualmente deficientes, mas tinham menos probabilidade de desenvolver epilepsia, porém, a base dessa diferença asiática/não asiática permanece inexplicada (THIEL; FOWKES, 2004).

Um estudo descobriu que os níveis de Mg em eritrócitos e trombócitos, mas não em

neutrófilos, foram menores em crianças com T21 (ANNERÉN; JOHANSSON; LINDH, 1985), enquanto outro estudo observou níveis mais baixos de Mg nos glóbulos vermelhos no grupo com T21 em comparação com o grupo sem T21 (THIEL; FOWKES, 2004). Desta forma, sendo a T21 uma doença neurodegenerativa, o interesse no estudo do Mg nestes pacientes tem aumentado bastante.

2.3.9.9 MANGANÊS

O manganês (Mn) atua como co-fator para várias enzimas envolvidas no metabolismo energético, nos sistemas enzimáticos antioxidantes, na produção de neurotransmissores, no desenvolvimento do SNC, no funcionamento cognitivo e na regulação dos hormônios reprodutivos. Para a maioria das pessoas, o consumo alimentar geralmente supre a demanda por Mn (BAJ et al., 2023; BALACHANDRAN et al., 2020). O Mg e Mn compartilham semelhanças em suas propriedades físico-químicas e a grande maioria das enzimas pode usar Mg ao invés vez de Mn para sua ativação. O Mn também atua exclusivamente em alguns processos que não podem ser substituídos por outros metais, como em enzimas dependentes de Mn, incluindo arginase (que catalisa a conversão de arginina em ureia e ornitina, um dos cinco membros das enzimas do ciclo da ureia que convertem amônia em ureia como principal produto da excreção de nitrogênio), agmatinase (que hidrolisa agmatina em putrescina, o precursor para a biossíntese de poliaminas superiores, espermidina e espermina), glutamina sintetase e Mn superóxido dismutase (MnSOD) (HYUNG et al., 2004). Como resultado, sua presença em níveis ideais para apoiar essas funções é necessária e a falta desse micronutriente essencial pode causar déficits cognitivos (BALACHANDRAN et al., 2020).

Associações foram observadas entre o acúmulo de Mn e doenças neurodegenerativas, como manganismo, Alzheimer, Parkinson, Huntington e esclerose lateral amiotrófica. Pessoas com doenças genéticas associadas a uma mutação no gene associada à excreção prejudicada de Mn, doença renal, deficiência de Fe ou dieta vegetariana correm um risco particular de exposição excessiva ao Mn (BAJ et al., 2023).

Estudos também observaram níveis mais baixos de Mn em eritrócitos e trombócitos e no cabelo em crianças com T21 em relação aos controles (ANNERÉN; JOHANSSON; LINDH, 1985; THIEL; FOWKES, 2004), aumentando o desequilíbrio oxidativo.

2.3.9.10 SELÊNIO

O Se é um componente essencial das selenoproteínas e importante na defesa

antioxidante, formação de hormônios tireoidianos, síntese de DNA, fertilidade, reprodução e como agente antimutagênico (ALMONDES et al., 2010; MEHDI et al., 2013). No sistema imunológico, estimula a formação de anticorpos e atividade de células T auxiliares, citotóxicas e *Natural Killer* (NK) (MEHDI et al., 2013). O Se com a vitamina E; atuam na função muscular, melhorando a resistência e a recuperação e atrasando o processo de envelhecimento (MEHDI et al., 2013).

As glutatona peroxidases (GPx) tem como principal função, neutralizar o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e os hidroperóxidos orgânicos nos compartimentos intra e extracelulares. Existem oito formas de GPx com diferentes formas químicas, modos e locais de ação, mas todas protegem as células, em sinergia com a vitamina E, do acúmulo de H_2O_2 ou hidroperóxidos orgânicos e garantem a integridade contínua das membranas celulares. Portanto, há uma forte ligação entre a deficiência de Se e um estado pró-oxidativo (MEHDI et al., 2013).

A GPx-1 encontra-se em níveis elevados nos eritrócitos, fígado, rins e pulmões. É a primeira enzima a ser afetada na deficiência de Se. A GPx-2 predominantemente nos tecidos gastrointestinais e no fígado. A GPx-3 encontra-se no líquido extracelular e no plasma, representando 10 a 30% do Se encontrado no plasma. Localiza-se no fígado, rins, coração, pulmões, tireoide, trato gastrointestinal, mamas, placenta e sistema reprodutor masculino. A GPx-4 está amplamente difundida no corpo humano, com muita atividade nos testículos. Encontra-se no citosol, mitocôndrias e núcleo. Além de sua atividade antioxidante, protege as membranas da degradação peroxidativa (com papel importante no encéfalo), pode converter colesterol e éster de colesterol hidroperóxidos em derivados menos tóxico e protege contra danos ao DNA por oxidação. Ela regula as vias 15-lipoxigenase e 5-lipoxigenase. A GPx-5 está presente no embrião e no epitélio olfatório e seu papel permanece desconhecido. As GPx 6, 7 e 8 são menos conhecidas. Existe uma relação inversa entre GPx-7 e a proliferação de células cancerígenas, o GPx-7 está localizado no lúmen do retículo endoplasmático e sua função antioxidante é provavelmente envolvida no envelhecimento de proteínas, bem como a GPx-8, que é uma proteína de membrana do retículo endoplasmático e a última da família das glutatona peroxidases a ser descoberta (BRIGELIUS-FLOHÉ; MAIORINO, 2013; MEHDI et al., 2013).

A deficiência de Se pode estar envolvida em distúrbios reprodutivos em humanos e animais e na maior susceptibilidade a doenças virais e bacterianas, comuns em crianças com T21. Acredita-se que a falta de Se impacte negativamente nas concentrações de IgG2 e IgG4 no soro, que participam da resposta imune a antígenos bacterianos (ANNEREN; MAGNUSSON; NORDVALL, 1990). Além disso, a deficiência de Se ou Zn pode levar ao comprometimento do metabolismo do hormônio tireoidiano, clinicamente reconhecido como

hipotireoidismo, um dos diagnósticos mais comuns na T21. A glândula tireoide é o órgão com a maior quantidade de Se por grama de tecido e, por ser incorporado na iodotironina desidrodinase (tipos 1, 2 e 3), o Se é importante no metabolismo do hormônio tireoideano (HUANG; ROSE; HOFFMANN, 2012; VENTURA; MELO; CARRILHO, 2017). Quando o suprimento de Se é suficiente, a GPx intracelular e o sistema tireoideano protegem a célula tireoideana do peróxido e minimizam o dano oxidativo (BARIŠIĆ et al., 2023).

As alterações genéticas na T21 causam distúrbios enzimáticos e metabólicos, os tornando mais propensos a desenvolver várias formas de epilepsia do que aqueles sem a trissomia (THIEL; FOWKES, 2004). Descobriu-se que a deficiência de Se é fator desencadeante em convulsões intratáveis e vários relatos de casos descrevem o tratamento bem-sucedido de convulsões na primeira infância com a suplementação do mesmo. As crianças avaliadas apresentavam deficiência de Se e na atividade da GPx, sugerindo que a depleção deste mineral no encéfalo pode desencadear convulsões e dano neural devido ao seu importante papel na defesa das células neuronais contra o desequilíbrio oxidativo (THIEL; FOWKES, 2004). Pacientes com T21 talvez tenham baixos níveis de Se (KADRABOVÁ et al. 1996) devido ao aumento da incorporação de Se na GPx, que é induzida para níveis acima do normal pela produção excessiva de H_2O_2 mediada por SOD. Além disso, um estudo observou que a suplementação com Se reduziu em 50% a elevação de Cu em células mononucleares em T21 (THIEL; FOWKES, 2004).

2.3. 9.11 ALUMÍNIO

O alumínio (Al) é o metal mais comum na crosta terrestre e está amplamente distribuído em nosso ambiente (KAWAHARA et al., 2007) e apesar de não ser um elemento essencial para os organismos vivos e nenhuma reação enzimática o requerer, influencia mais de 200 reações biológicas importantes e causa vários efeitos adversos no SNC dos mamíferos. Estas incluem reações cruciais para o desenvolvimento do encéfalo, como transporte axonal, síntese de neurotransmissores, transmissão sináptica, fosforilação ou desfosforilação de proteínas, degradação proteica, expressão genética e respostas inflamatórias (KAWAHARA; KATO-NEGISHI, 2011).

O ser humano está exposto aos compostos de Al ocupacionalmente ou ambientalmente, incluindo água potável, alimentos, uso de utensílios de cozinha, produtos dermo-cosméticos e medicamentos (AHMAD RATHER et al., 2019). As evidências sugerem que o Al pode potencializar o estresse oxidativo e os eventos inflamatórios e levar à morte celular (MAYA et al., 2016); No SNC, altera a permeabilidade da barreira hematoencefálica e seu acúmulo no encéfalo pode levar à disfunção cognitiva, perda de memória, ansiedade e

depressão (AHMAD RATHER et al., 2019; KAWAHARA; KATO-NEGISHI, 2011).

Em várias doenças neurodegenerativas observa-se acúmulo de Al no encéfalo, como nas doenças de Alzheimer, Parkinson, Huntington e na esclerose lateral amiotrófica (MAYA et al., 2016). As funções colinérgicas do SNC dependem principalmente do neurotransmissor acetilcolina e o cloreto de Al danifica a neurotransmissão colinérgica e noradrenérgica. Além disso, o Al afeta a expressão gênica alterando a expressão de proteases encefálicas e ativando isotipos de monoamina oxidase (MAYA et al., 2016).

O excesso de Al também interfere na homeostase de metais como o Mg, Ca e Fe, imitando suas funções biológicas e desencadeando muitas alterações bioquímicas (MAYA et al., 2016). O Al tem características semelhantes ao Fe e liga-se a proteínas de ligação ao mesmo, como ferritina, transferrina, proteína reguladora de Fe ou a quelantes de Fe (KAWAHARA; KATO-NEGISHI, 2011). O cloreto de Al acelera a peroxidação lipídica mediada pelo Fe, elevando a concentração de Fe redox ativo no encéfalo, aumentando os radicais oxí e a perda da homeostase celular, que induz à neurotoxicidade (MAYA et al., 2016). Al também induz lesão neuronal ao interferir na homeostase do Ca, pois atrasa o fechamento dos canais de Ca dependentes de voltagem e bloqueiam Ca/Mg-ATPase dependente de calmodulina, que é responsável pelo mecanismo de proteção contra excitotoxicidade (KAWAHARA; KATO-NEGISHI, 2011).

Estudos evidenciaram que o Al eleva as citocinas pró-inflamatórias, TNF- α e IL-1 α , induzindo respostas inflamatórias no encéfalo e anormalidades nas proteínas do citoesqueleto, como neurofilamentos e/ou Tau, levando à formação de emaranhados neurofibrilares e neurodegeneração de neurônios motores na esclerose lateral amiotrófica. Emaranhados neurofibrilares são agregados de proteína Tau fosforilada e encontrados como marcadores de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e esclerose lateral amiotrófica (MAYA et al., 2016). Outros estudos observaram aumento de prostaglandina E2 (PGE2), prostaglandina A1 (PGA1) e tromboxano A2 (TXA2) no hipocampo de ratos, induzido pelo Al (MAYA et al., 2016).

Como na T21 há um estado pró-oxidativo e neurodegeneração precoce, é importante a dosagem de Al nesta população para excluir mais esta agressão epigenética ao SNC.

2.4 SUPLEMENTOS

O uso de suplementos dietéticos é comum pela população geral visando a promoção da saúde e bem-estar. É importante observar que suplementos dietéticos não seguem as regras de registro para medicamentos frente às agências reguladoras. Os alimentos

medicinais foram definidos em 1988 como uma categoria especial de produtos destinados ao tratamento dietético específico de uma doença ou condição que tem requisitos nutricionais distintos, estabelecidos por avaliação médica e baseados em princípios científicos reconhecidos. Isso pode ser particularmente verdadeiro ao considerar suplementos que são frequentemente confundidos com alimentos medicinais, deixando os pacientes e suas famílias potencialmente vulneráveis a alegações não comprovadas. Os suplementos não são regulamentados como medicamentos pelas agências reguladoras, são destinados a indivíduos saudáveis e não se destinam a diagnosticar, tratar ou controlar doenças ou sintomas de doenças. Alimentos medicinais e, em menor extensão, os suplementos, não são substitutos para medicamentos prescritos; no entanto, usados conjuntamente com abordagens farmacológicas sob a supervisão de um médico, podem melhorar o atendimento ao paciente (THAIPISUTTIKUL; GALVIN, 2012).

Os polifenóis são metabólitos secundários produzidos pelas plantas em resposta ao estresse ou dano ambiental e são constituintes importantes da dieta humana, uma vez que estão presentes em muitos alimentos e bebidas derivados de plantas, incluindo frutas, vegetais, cereais, azeitona, legumes, chocolate, chá, café e vinho (TSAO, 2010).

A literatura disponível sugere que a disfunção mitocondrial e o consequente aumento dos níveis de EROS prejudicam criticamente o SNC, levando à perda da função neuronal e da sobrevivência, que são suscetíveis a déficits de energia mitocondrial e radicais livres altamente reativos (RUGARLI; LANGER, 2012; XAVIER; RODRIGUES; SOLÁ, 2016). A disfunção mitocondrial tem papel fundamental na patogênese de doenças neurodegenerativas e do neurodesenvolvimento associadas à deficiência intelectual (GRIMM; FRIEDLAND; ECKERT, 2016; VALENTI et al., 2014). Curiosamente, alguns compostos polifenólicos vegetais produzem efeitos neuroprotetores potentes devido à sua capacidade de agir sobre uma variedade de proteínas sinalizadoras que afetam a homeostase mitocondrial, diminuem a produção de EROS, reduzem o acúmulo de A β , reduzindo a neuroinflamação e diminuindo o declínio cognitivo em várias doenças do neurodesenvolvimento e neurodegenerativas, incluindo a T21 (REVILLA; MARTÍNEZ-CUÉ, 2020). Alguns polifenóis foram investigados como potenciais ferramentas terapêuticas na T21: epigallocatequina-3-galato (EGCG), resveratrol, hidroxitirosol e curcumina, mas a literatura sobre seu uso como uma terapia antioxidante em T21 ainda é controversa (VACCA et al., 2016).

A epigallocatequina-3-galato (EGCG) é a catequina mais abundante no chá verde (VACCA et al., 2016). Embora a biodisponibilidade de EGCG seja baixa devido à degradação que ocorre durante a digestão, má absorção e rápido metabolismo e excreção, ela é uma substância promissora no tratamento de distúrbios neurodegenerativos, pois atravessa a

barreira hematoencefálica e placentária (LI et al., 2012; LIN et al., 2007; SCALA et al., 2021). Além disso, é um potente antioxidante, promove a biogênese mitocondrial e inibe a hiperatividade de cinase 1A regulada por fosforilação de tirosina de especificidade dupla (DYRK1A). Scala e cols., avaliaram o uso de EGCG associado a ômega 3 em crianças T21 e o mesmo se revelou seguro e eficaz na reversão do déficit das atividades do complexo mitocondrial I e V, porém inconclusivo sobre a melhoria do desempenho do desenvolvimento. Além disso, condizente com dados da literatura, foi observado declínio dos folatos plasmáticos em 21% dos pacientes, supostamente devido à inibição competitiva da enzima diidrofolato redutase (DHFR) (SCALA et al., 2021). Vacca e cols., em um estudo de caso, demonstraram que o tratamento por 6 meses de uma criança T21 de 10 anos com uma combinação de EGCG e ômega-3, melhorou a biodisponibilidade de EGCG e aprimorou as funções mitocondriais, atenção e concentração sem efeitos adversos (VACCA; VALENTI, 2015). Assim, a combinação de EGCG com outros nutracêuticos pode aumentar sua eficácia.

O nutracêutico é um alimento ou parte de um alimento que proporciona benefícios médicos e de saúde, incluindo a prevenção e/ou tratamento da doença. Tais produtos podem abranger desde os nutrientes isolados, suplementos dietéticos na forma de cápsulas e dietas até os produtos benéficamente projetados, produtos herbais e alimentos processados tais como cereais, sopas e bebidas (MORAES; COLLA, 2006).

A ação mais estudada do EGCG na T21 é sua capacidade de inibir DYRK1A, a proteína quinase hiperativa na T21 que afeta muitas vias ligada à neurogênese e à neuroplasticidade. O tratamento com EGCG de camundongos Ts65Dn e adultos jovens com T21 provou normalizar a atividade DYRK1A, resgatar a plasticidade cerebral e melhorar parcialmente algumas funções cognitivas ligadas à memória e à aprendizagem (VACCA et al., 2019), no entanto, algumas questões devem ser resolvidas antes da introdução do EGCG na dieta do indivíduo T21, como o modo ideal de administração, a relação dose-resposta e a combinação do EGCG com outros nutracêuticos para melhorar sua biodisponibilidade (VACCA et al., 2019).

O chá verde é uma bebida fabricada há milhares de anos, com ampla aceitação em todo o mundo e acredita-se popularmente que tenha vários benefícios para a saúde, incluindo prevenção do câncer, redução do colesterol, redução da inflamação e retardo do envelhecimento (LI et al., 2019). O extrato de chá verde é muito utilizado na perda de peso, no entanto, lesões hepáticas induzidas por suplementos fitoterápicos e dietéticos respondem por 20% dos casos de hepatotoxicidade nos Estados Unidos e o agente único mais comum nesta categoria é o chá verde (*Camellia sinensis*), que tende a causar uma lesão aguda semelhante à hepatite (NAVARRO et al., 2017).

Outro suplemento muito estudado e utilizado é a cúrcuma, um polifenol presente na *Curcuma longa* L. cujo principal constituinte funcional é a curcumina (KOCAADAM; ŞANLIER, 2017). A cúrcuma possui grande potencial terapêutico, incluindo atividade antioxidante, antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória, anti-alérgica, depressora do SNC e analgésica (MITRA et al., 2019). A curcumina é classificada como um composto “geralmente reconhecido como seguro” pela FDA, e afirma-se que não tenha nenhum efeito tóxico. De acordo com os relatórios do *Joint Expert Committee on Food Additives* (JECFA) e *European Food Safety Authority* (EFSA), o valor de ingestão diária adequada de curcumina é de 0–3 mg/kg (KOCAADAM; ŞANLIER, 2017).

Existem algumas preocupações sobre a relação entre a ingestão de curcumina e a inibição de algumas enzimas que atuam no metabolismo de fármacos, potencial comprometimento do DNA, quelatação de Fe, no entanto, mais estudos precisam ser realizados para examinar essas relações (DEVASSY; NWACHUKWU; JONES, 2015).

Além das propriedades acima mencionadas, a curcumina possui atividades antiproliferativa e anti-angiogênica. Estudos mostraram que a curcumina e o derivado bisdemetoxicurcumina (BDMC) prolongaram significativamente o tempo de tromboplastina parcial ativado e o tempo de protrombina e inibiram as atividades da trombina e do fator X ativado. Portanto, esses resultados sugerem que a curcumina e o BDMC possuem atividades antitrombóticas e o consumo diário de açafrão-da-terra pode ajudar a manter o *status* anticoagulante (KIM; KU; BAE, 2012), o que deve ser lembrado e mencionado em certas situações, como no preparo pré-operatório.

Foi também observado que a curcumina atenua o estresse oxidativo e alivia a disfunção cognitiva em pacientes com Alzheimer, bem como reduz o acúmulo de amiloide entre os tecidos neuronais em modelos animais de DA. A suplementação de curcumina também foi considerada uma terapia eficaz para neutralizar os efeitos deletérios da lesão cerebral traumática sobre a função cognitiva (VACCA et al., 2016).

Outros suplementos muito utilizados, os ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) são cruciais para manutenção da saúde e bem-estar; porém, a maioria das dietas ocidentais inclui uma quantidade significativa de ácidos graxos saturados e ômega-6 (ω -6) e quantidade insuficiente de ômega-3 (ω -3), ocasionando um desequilíbrio na formação de lipídios pró- e anti-inflamatórios.

Investigações nutricionais indicam que o conteúdo de PUFA ω -3 das dietas ocidentais é muito baixo para fornecer ao encéfalo um suprimento ideal de ácido docosahexaenóico (DHA), o principal PUFA ω -3 nas membranas celulares e o DHA cerebral insuficiente tem sido associado ao comprometimento da memória, distúrbios emocionais e processos

cerebrais alterados em roedores. Estudos em humanos sugerem que ingestão alimentar adequada de PUFA ω -3 pode atrasar o declínio cognitivo relacionado à idade e também pode proteger contra o risco de demência senil, pois o *status* de DHA influencia a neurogênese, as funções neuronais e astrogliais que governam e protegem a transmissão sináptica, particularmente a neurotransmissão glutamatérgica no hipocampo, fundamenta a formação da memória e a manutenção cognitiva ao longo da vida (DENIS et al., 2013). Embora ainda existam lacunas sobre a forma a atuação dos PUFA ω -3, talvez eles auxiliem no atraso da neurodegeneração da Doença de Alzheimer e da T21.

Durante a suplementação dietética é importante atentar-se aos efeitos dos ácidos graxos nas plaquetas uma vez que eles podem predispor a sangramentos. Larson e cols. estudaram os efeitos separados e combinados da aspirina e do produto dos ácidos graxos ω -3 na função plaquetária em indivíduos saudáveis e observaram que, embora os ácidos graxos ω -3 não sejam antitrombóticos sozinhos, eles podem aumentar os efeitos antitrombóticos da aspirina (LARSON et al., 2008), portanto, recomenda-se cautela no uso com anticoagulantes e em doses mais altas antes de um procedimento cirúrgico (SARRIS et al., 2022).

Mais um suplemento utilizado, o resveratrol é um composto polifenólico natural encontrado em uma ampla variedade de espécies de plantas. Observou-se que ele induz a expressão de genes envolvidos na biogênese mitocondrial, fosforilação oxidativa e defesa antioxidante endógena por modulação de vias de sinalização celular que controlam a homeostase celular. Recentemente, foi relatada a eficácia neuroprotetora do resveratrol (VALENTI et al., 2016). Valenti e cols. observaram que os polifenóis EGCG e resveratrol podem melhorar as funções mitocondriais e promover a proliferação de precursores neurais de camundongos Ts65Dn, neutralizando algumas das características clínicas observadas na T21. O camundongo Ts65Dn é utilizado no estudo da T21 por carregar uma triplicação parcial do cromossomo 16, porção análoga a 21q21–21q22.3 (VALENTI et al., 2016).

Outro suplemento consumido, a melatonina é uma indolamina secretada principalmente pela glândula pineal, com uma ampla gama de efeitos reguladores e protetores, como a sincronia do ritmo circadiano, atividade antioxidante, regulação do metabolismo energético, modulação do sistema imunológico e atraso no processo de envelhecimento (VACCA et al., 2019). A melatonina protege contra o estresse oxidativo, regulando enzimas anti e pró-oxidantes, agindo como um potente eliminador de EROS e reparando moléculas danificadas pela supergeração de EROS. Assim, a melatonina tem sido proposta como uma ferramenta poderosa no tratamento de neuropatologias nas quais o estresse oxidativo é potencializado (PARISOTTO et al., 2016). Ademais, essa indolamina é aprovada para uso humano, é normalmente bem tolerada em adultos, não causa eventos adversos significativos e já é usada no tratamento de outras doenças neurodegenerativas nos

quais o estresse oxidativo está aumentado. Portanto, futuros ensaios clínicos devem avaliar a eficácia da melatonina para reduzir o estresse oxidativo, restaurar a função neuronal e atrasar a progressão relacionada à idade das alterações cognitivas na população com T21 (REVILLA; MARTÍNEZ-CUÉ, 2020).

Outro suplemento bastante estudado, a coenzima Q10 (CoQ10) é um antioxidante solúvel em gordura e naturalmente produzido em nosso corpo, presente em todas as células humanas, com a maior concentração dentro das mitocôndrias. A CoQ10 é fundamental na produção de energia e sua baixa produção acelera o declínio cognitivo. Mutações genéticas, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e envelhecimento são fatores que reduzem a capacidade de produção de CoQ10, havendo correlação entre os baixos níveis de CoQ10 e maior inflamação e prejuízo no neurodesenvolvimento (ZAKI et al., 2017). É importante observar que, assim como a curcumina e o EGCG, dosagens altas de CoQ10 também podem alterar enzimas hepáticas.

Apesar dos resultados promissores (i.e., redução no dano ao DNA em leucócitos do sangue periférico) após tratamento prolongado com CoQ10 (4 mg/kg/dia durante 20 meses) administrado a crianças e adolescentes com T21 (TIANO et al., 2012), a longo prazo (4 anos) o uso desta coenzima não afetou a oxidação do RNA ou DNA (LARSEN et al., 2018). Os diferentes resultados relatados entre esses estudos podem ser devido aos diferentes biomarcadores usados para quantificar o estresse oxidativo e a atividade antioxidante, ou às diferentes células ou tecidos usados para cada estudo (REVILLA; MARTÍNEZ-CUÉ, 2020) e portanto, novas pesquisas devem ser realizadas para elucidar a efetividade da suplementação com CoQ10.

Além dos suplementos citados, há famílias de pessoas com T21 que realizam suplementação com fórmulas industrializadas não individualizadas, como o Nutrivene-D™ (International Nutrition, Inc, Middle River, Maryland), uma fórmula com múltiplos ingredientes criada por uma bioquímica para sua filha adotiva com T21. Segundo o site da empresa, o suplemento diário *Nutrivene-D Advanced Antioxidant* contém mais de 40 vitaminas, minerais e antioxidantes, incluindo Zn, Se, CoQ10, ácido alfa-lipóico, glutatona, bioflavonoides, vitaminas A, C e E. Ainda de acordo com a empresa, um estudo conduzido com Nutrivene-D™ em crianças com T21 observou redução de infecções, melhora no crescimento e nos exames laboratoriais (como vitaminas A, E e Se). Pais e terapeutas envolvidos no estudo relataram melhorias consideráveis no comportamento, cooperação e desenvolvimento das crianças que receberam Nutrivene™ (<https://www.nutrivene.com/product/nutrivene-d-daily-supplement-powder-new-formula/>).

Outra fórmula industrializada utilizada é o Bioray™, nome comercial de uma série de suplementos vegetais líquidos, produzidos nos Estados Unidos, com várias funções

restauradoras e que, segundo a empresa produtora, pode ser consumido por lactentes, crianças, adolescentes e adultos. O de lactente refere equilibrar a flora intestinal e melhorar a agitação, enquanto que o Bioray™ infantil possui muitas fórmulas, entre elas para melhora da motilidade intestinal, do equilíbrio emocional, melhora na função gastrointestinal e imunológica, função cognitiva e concentração, sono, irritação nas vias aéreas e cansaço. O de adolescentes e adultos seguem a mesma linha.

Mais um suplemento utilizado, a glutathiona (GSH) tem sido consumida visando uma restauração no desequilíbrio pró-oxidante da T21. O GSH possui papel central na biotransformação e eliminação de xenobióticos e na defesa das células contra estresse oxidativo (HUBER; ALMEIDA; FÁTIMA, 2008).

A produção de EROS é consequência natural da respiração aeróbica. Estas espécies podem causar danos estruturais a muitas biomoléculas, como lipídeos de membrana, DNA, proteínas e carboidratos e para combatê-los, a célula utiliza um sistema antioxidante que compreende as enzimas SOD, catalase e GPx além de agentes antioxidantes como α -tocoferol, ácido ascórbico, bilirrubina entre outros (HUBER; ALMEIDA; FÁTIMA, 2008). O GSH está presente em alguns alimentos, como carne crua ou mal-passada, leite e produtos lácteos não pasteurizados, frutas e vegetais recém colhidos. Além disso, o GSH contém moléculas de enxofre e alimentos ricos em enxofre podem aumentar o nível de GSH, como brócolis, couve de Bruxelas, alho, cebola, ovos, carnes magras como peixe e frango, nozes, leguminosas e semente de linhaça, entre outros.

Meguid e cols. observaram aumento nas atividades de SOD e GPx em pessoas com T21, enfatizando a existência de um desequilíbrio antioxidante nessas pessoas que pode ser usado como uma ferramenta útil para orientar a intervenção antioxidante. No entanto, nem as atividades de SOD nem de GPx mostraram correlação com as manifestações clínicas da T21 ou com os vários campos de desenvolvimento (MEGUID; KHOLOUSSI; AFIFI, 2001).

Outro suplemento utilizado, a Huperzina A (HupA) é um alcaloide encontrado no musgo *Huperzia serrata*, usado há séculos na medicina popular chinesa para tratar demência. Os efeitos deste alcaloide foram atribuídos à sua capacidade de inibir a enzima acetilcolinesterase. As funções biológicas da HupA foram estudadas tanto *in vitro* quanto *in vivo* e parece ser uma boa candidata como neuroprotetor no Alzheimer (FRIEDLI; INESTROSA, 2021). A HupA é aprovada como o medicamento de escolha para o tratamento da Alzheimer na China e como um suplemento alimentar nos Estados Unidos.

Como já citado anteriormente, quase toda a população com T21 evolui, na vida adulta, com envelhecimento precoce, demência senil e alterações neurológicas consistentes com o fenótipo da doença de Alzheimer, incluindo placas extracelulares e emaranhados

intracelulares (ZIS; STRYDOM, 2018). Por estas razões, embora ainda seja uma prática controversa, devido à inexistência de estudos controlados randomizados em humanos, há especialistas em T21 que prescrevem diversos suplementos alimentares para a pessoa com T21.

2.5 PROBIÓTICOS

O termo probiótico surgiu em 1974 e a atual definição é a de microrganismos vivos benéficos à saúde quando consumidos em quantidades adequadas, sugerido pela Organização Mundial da Saúde em 2002 (SUEZ et al., 2019). As cepas probióticas têm efeito direto sobre os microrganismos comensais e patogênicos que colonizam o intestino, auxiliando no tratamento e prevenção de infecções intestinais e restaurando o equilíbrio microbiológico no organismo do hospedeiro. Os probióticos podem atuar na ligação de toxinas produzidas por microrganismos patogênicos e inativá-las, o que permite a desintoxicação do hospedeiro ((KATKOWSKA; GARBACZ; KUSIAK, 2021).

Estudos sugerem múltiplas indicações profiláticas e terapêuticas, como prevenção ou tratamento de diarreia aguda, associada a antibióticos e ao *Clostridium difficile*; auxílio no tratamento da doença inflamatória intestinal e da síndrome do intestino irritável, redução do risco de sepse neonatal tardia e enterocolite necrosante. Outras indicações incluem a erradicação do *Helicobacter pylori*, a redução da incidência e gravidade das infecções respiratórias, alívio da depressão, a prevenção ou tratamento da dermatite atópica, proteção contra doenças urogenitais e a redução dos fatores de risco cardiovasculares associados à síndrome cardiometabólica. Entretanto, existem, também, vários estudos que apresentam resultados negativos ou opostos, conduzindo a conclusões globais contraditórias, ambíguas e discutíveis (KATKOWSKA; GARBACZ; KUSIAK, 2021; SUEZ et al., 2019)

Em geral, os probióticos são muito bem tolerados por indivíduos saudáveis e os efeitos colaterais associados são leves e não ameaçam a saúde. Por outro lado, no grupo de maior risco, como em lactentes e neonatos com muito baixo peso ao nascer, gravemente enfermos, hospitalizados, pós-operatórios e imunocomprometidos, os probióticos podem causar efeitos colaterais graves. As diretrizes da Organização para a Alimentação e Agricultura das Nações Unidas/Organização Mundial da Saúde (FAO/OMS) distinguem os efeitos adversos associados ao uso de probióticos em quatro categorias: infecções sistêmicas, efeitos metabólicos adversos, estimulação imunológica excessiva em pessoas suscetíveis e transmissão de genes de resistência a antibióticos (KATKOWSKA; GARBACZ; KUSIAK, 2021; SUEZ et al., 2019).

Enfim, os probióticos possuem suas indicações terapêuticas, porém, seu uso deve ser individualizado. A terapia probiótica eficiente exigirá o desenvolvimento de meios para combater a resistência à colonização, com base nas características basais do hospedeiro e do microbioma, permitindo uma melhor estratificação dos pacientes para a terapia. Abordagens adicionais poderão incluir a coadministração racional de “prebióticos”, agentes modificadores da colonização ou aqueles adaptados para apoiar uma cepa administrada ou neutralizar mecanismos inibitórios de comensais (SUEZ et al., 2019).

Como na T21 há elevada incidência de transtornos do sistema digestório, o uso de probióticos tem sido estudado nesta população.

3.OBJETIVOS

3.1 Geral

Descrever dados sócio-demográficos, comorbidades, hábitos de vida e principais alterações observadas em exames laboratoriais em uma amostra de crianças e adolescentes brasileiros T21 com suporte privado ou público de saúde.

3.2 Específicos

- a) Descrever dados sociodemográficos e identificar a porcentagem de diagnóstico pré-natal da T21 na população estudada;
- b) Descrever o uso de suplementos nutricionais, adoção de hábitos alimentares específicos e principais alterações em exames laboratoriais em crianças e adolescentes T21 com suporte privado de saúde antes da primeira consulta com um pediatra ou nutricionista especialista em T21;
- c) Descrever o uso de suplementos nutricionais, adoção de hábitos alimentares específicos e principais alterações em exames laboratoriais em crianças e adolescentes T21 com suporte privado de saúde após a consulta de retorno com um pediatra ou nutricionista especialista em T21;
- d) Descrever o uso de suplementos nutricionais e adoção de hábitos alimentares específicos em crianças e adolescentes T21 com suporte público de saúde

4. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo descritivo transversal foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina (CEP/UEL, parecer nº 3.637.165/2019) e a coleta de dados foi realizada no período de janeiro de 2020 a janeiro de 2022.

4.1 ARTIGOS CIENTÍFICOS 1 E 2

Participantes do estudo

As famílias brasileiras com crianças e adolescentes T21 com suporte privado de saúde foram convidadas a participar do estudo através de grupos de *WhatsApp* por um dos pesquisadores que integra diferentes grupos T21 em todo o país.

Os critérios de inclusão foram ser membro T21 menor de 18 anos e ter coletado exames de sangue e fecais para consulta com pediatra ou nutricionista com experiência em T21. Este último critério de inclusão se justifica porque, pelo menos no Brasil, os especialistas em T21 costumam investigar um número maior de exames laboratoriais do que os médicos da atenção primária. Não houve contato com nenhuma associação.

Os critérios de exclusão foram a não assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ausência de resposta à pesquisa ou a não submissão dos exames de sangue.

As famílias que se dispuseram a participar foram contatadas de forma privada e receberam um link para o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) criado no *Google Forms*. Após consentimento, as famílias receberam um link para uma pesquisa que incluía questionamentos sobre dados sócio-demográficos, comorbidades, uso de suplementos nutricionais, medicamentos e hábitos de vida. Foi também solicitado aos participantes que partilhassem os resultados dos exames laboratoriais que o seu membro T21 coletou para a primeira consulta e/ou consulta de acompanhamento, os quais foram compilados em uma planilha de Excel. O estudo foi desenhado para considerar os exames de acompanhamento em um período de 12 meses, contudo, a pandemia de COVID-19 interferiu

profundamente na rotina médica dos participantes e os exames de acompanhamento submetidos variaram de 7 a 21 meses após a consulta inicial.

Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais foram de laboratórios analíticos diferentes, por isso utilizamos os valores de corte de cada laboratório para classificar o resultado de cada teste como diminuído (ou seja, abaixo da faixa normal), normal ou aumentado (ou seja, acima da faixa normal).

Análise dos dados

Os dados foram descritos como frequências e porcentagens. As associações entre variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste Qui-quadrado. As comparações entre os valores iniciais e de acompanhamento foram avaliadas pelo teste t de Student pareado, após verificação da distribuição normal da diferença entre os dois valores pelo teste de Shapiro-Wilk. Em caso de desvio da distribuição normal, foi realizado o teste t de Student pareado com bootstrapping (reamostragem de 1000: intervalos de confiança de 95% [IC] BCa). O tamanho do efeito foi estimado pelo d de Cohen e interpretado de acordo com os benchmarks de Cohen 2. O IBM-SPSS Windows versão 28 foi utilizado para análises estatísticas.

4.2 ARTIGO CIENTÍFICO 3

Participantes do estudo

Os critérios de inclusão foram ser um paciente T21 da pediatria do Ambulatório de Especialidades do Hospital das Clínicas e/ou do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina – UEL/PR e possuir exames laboratoriais. Os critérios de exclusão foram a não assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ausência de resposta à pesquisa ou a não submissão dos exames de sangue.

Após assinatura do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) por um representante legal, foi apresentado à família um questionário e solicitada autorização para uso dos resultados dos exames.

As perguntas foram referentes às condições sócio-demográficas (cidade de moradia, sexo, raça/etnia, tipo de T21, renda familiar, idade materna ao nascimento da criança e grau de escolaridade, diagnóstico antenatal da T21), comorbidades (cardiopatia, alteração auditiva,

visual, tireoidiana, doença celíaca, hiperatividade das vias aéreas, artrite reumatóide, diabetes, epilepsia, TEA, TDAH, anemia, leucemia, alopecia, alergias alimentares e cirurgia cardíaca), uso de suplementos antioxidantes, vitamínicos (A, B12, C e D), minerais (zinco, magnésio, selênio), uso de medicamentos e hábitos alimentares (ingestão de glúten, laticínios, azeite diário, castanhas, frutas antioxidantes, açúcar, peixe, uso de panelas de alumínio, consumo de bebidas em embalagem tetra-pack).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme as normas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, os Resultados e a Discussão são apresentados na forma de artigos científicos.

Artigo 1

Artigo publicado no Jornal de Pediatria (Qualis A3), 2023; 99(6): 610-616.




Blood tests and use of nutritional supplements in a cohort of Brazilian children with trisomy 21



ORIGINAL ARTICLE

Blood tests and use of nutritional supplements in a cohort of Brazilian children with trisomy 21



Andrea M.M. Miyasaki^{a,b}, Julia M. Radigonda ^c, Rodrigo M. Klein ^b,
Estefania G. Moreira ^{b,*}

^a Universidade Estadual de Londrina (UEL), Departamento de Pediatria, Londrina, PR, Brazil

^b Universidade Estadual de Londrina (UEL), Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Londrina, PR, Brazil

^c Universidade Estadual de Londrina (UEL), Curso de Medicina, Londrina, PR, Brazil

Received 25 February 2023; accepted 12 May 2023

Available online 20 June 2023

KEYWORDS

Down syndrome;
Dietary
supplements; Blood
test; Hypothyroidism

Abstract

Objective: To describe the use of nutritional supplements and blood status (hemogram, lipidogram, hepatic function, inflammatory markers, minerals, and homocysteine) in a sample of Brazilian T21 children with private health support before their first consultation with a T21 expert. **Method:** This descriptive cross-sectional study enrolled 102 participants. Brazilian families with a T21 member under 18 years old were contacted and those that consented answered a survey regarding socio-demographics and the use of nutritional supplements and shared the blood tests that their T21 members have collected for the first consultation with a T21 expert.

Results: Frequencies and percentages were used to describe the variables. The most used supplements included vitamins (A, C and D), minerals (zinc and iron), omega-3, and antioxidants (curcumin). Hypothyroidism was observed in 56.9% of the participants. Hemogram alterations (increased hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin and red cell distribution width, leukopenia, and lymphocytopenia), dyslipidemia, altered hepatic and inflammatory blood markers were frequently found.

Conclusions: Nutritional supplements (mainly vitamins, minerals, omega-3 and antioxidants) are frequently used by Brazilian T21 children independently of professional counseling and/or supervision and should be a question to be raised during the clinical anamnesis since some of them may impact medical conduct. Moreover, many blood tests are altered in this population and clinicians should be aware of them in order to warrant an appropriate screening and the implementation of risk management measures as soon as possible and improve the general health of these persons.

© 2023 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Pediatria. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Corresponding author.

E-mail: egmoreira@uel.br (E.G. Moreira).

<https://doi.org/10.1016/j.jped.2023.05.009>

0021-7557/© 2023 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Pediatria. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Down syndrome or trisomy 21 (T21) is the most common genetic disorder with a prevalence ranging from 1:600 to 1:800 live births in Brazil.¹ The decreased life expectancy is attributed to associated risk factors but it has greatly increased with improved health care in the past decades. Despite this, many Brazilian families report that primary care clinicians usually do not follow the basic recommendations regarding health assistance for persons with T21 published by the Brazilian Ministry of Health.¹ To avoid inappropriate health monitoring, many families that have resources consult with one of the few specialized clinicians with knowledge in T21, and those who do not, seek information on social networks.

In the last 10 years, social networks have become popular for caregivers to exchange information. On the one hand, these networks increase awareness about educational, health, and social issues related to the T21 population. On the other hand, the exchange of information on medication, nutritional supplements, and dietetic interventions may lead to decision-making without professional counseling and monitoring, bringing risks to the health of these persons.

To have data regarding the use of supplements, adoption of special feeding habits, and altered blood tests for Brazilian T21 children and teenagers the authors invited Brazilian families that consult with a pediatrician or nutritionist with expertise in T21 to participate in a research project. In the present study, the authors are reporting on the use of nutritional supplements and results from blood tests (hemogram, lipid profile, hepatic function, inflammatory markers, minerals, and homocysteine) obtained for the participant's first consultation with the expert. In this way, data being presented reflect habits adopted by the family without expert counseling and/or supervision.

Methods

This descriptive cross-sectional study conducted with a sample of convenience was approved by the Ethics Committee on Human Research from UEL (3.637.165/2019) and data was collected from January 2020 to January 2022. Brazilian families were invited to participate through Whatsapp groups by one of the researchers that is a member of different Whatsapp T21 groups nationwide. The inclusion criteria were having a T21 member under 18 years old and having blood exams collected for their first consultation with a pediatrician or nutritionist with expertise in T21. This later inclusion criterion stands because, at least in Brazil, experts usually investigate a greater number of blood tests than do primary care clinicians. Families that fulfilled the inclusion criteria and that were willing to participate were contacted in private and received a link to the informed consent. After consenting, the families received a link to a survey including queries regarding socio-demographics and the use of nutritional supplements and were also asked to share the results of blood tests, which were compiled in an Excel worksheet.

Blood exams were from different analytical laboratories, so the authors have used the cut-off values from each laboratory to categorize the results as decreased (i.e., below normal range), normal, or increased (i.e., above normal

range). Frequencies and percentages were used to describe the variables.

Results

After the invitation, 189 families demonstrated interest to participate in the study and were contacted privately. Of those, 109 signed the informed consent. However, 7 families were excluded because they did not answer the survey ($n = 1$) or did not submit the blood exams ($n = 6$). The results reported represent 102 participants from 13 out of 26 Brazilian states.

Participants aged from 3 months to 16 years and data are presented in the Tables by age category, i.e., infants (≤ 24 months, $n = 47$), children (from 25 months to ≤ 12 years, $n = 50$), and teenagers (>12 years, $n = 5$).

Most participants (80.4%) listed their ethnicity as Caucasian followed by mixed Caucasian/African (14.7%). Four participants declared themselves as Asiatic (3.9%) and 1 as African. Regarding mother scholary, 60.8% reported having concluded a post-graduation course, 27.5% graduation, 7.8% high school and 3.9% did not conclude the fundamental cycle (i.e., primary and middle school). Family income was reported to be lower than 2 Brazilian minimum wages by 6.9% of the families; between 2 and 4 by 14.7% of the families; between 4 and 10 by 37.3% of the families and higher than 10 by 40.7% of the families. The monthly Brazilian minimum wage is approximately \$242 US dollars (conversion rate 5.0 BRL:1 USD).

A question regarding prenatal diagnosis of T21 was inserted in the questionnaire and 71% reported a post-partum diagnosis (Table 1).

As presented in Table 1, vitamin use was frequent among participants: 16.7% used vitamin A, 28.4% vitamin C, 60.8% vitamin D, 4.9% E and 9.8% B12. Vitamin D (72.3%) and iron supplementation (46.8%) were the most frequently used among infants. Zinc was the most supplemented mineral (35.3%) and curcumin was the most supplemented antioxidant (11.8%). Probiotics were reported by 7.8% and omega-3 by 28.4%.

The reported comorbidities are shown in Table 2. Hypothyroidism was computed if the caregiver informed this condition or the use of levothyroxine. This condition was present in 56.9% of the participants and, noteworthy, it was already present in 59.6% of the infants.

Not all the blood tests have been provided by all the participants, but the available data indicated several alterations in a considerable percentage of participants. In Table 3 the reader can find the distribution by categories (i.e., decreased, normal, increased) among age classes (i.e., infants, children, and teenagers). In infants and children, there were frequent and multiple hemogram alterations. Dyslipidemia was frequent in the three age categories and could be categorized as isolated or combined dyslipidemias as presented in Figure 1. Increased inflammatory markers such as erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, and ferritin were present in some participants. Iron, magnesium, and manganese levels were not altered in most of the participants. Decreased zinc was observed in 10/85 participants. Increased concentration of vitamin A was present in 19/64 participants whereas decreased concentration of vitamin D in 30/95. Most of the participants presented normal or

Table 1 Sociodemographic data and reported use of supplements by Brazilian families before their first consultation with a T21 expert.

	Infants (<i>n</i> = 47)	Children (<i>n</i> = 50)	Teenagers (<i>n</i> = 5)
Sex (female/male)	22/25	21/29	4/1
Prenatal diagnosis of T21 (yes/no)	11/36	18/32	1/4
Vitamin A (yes/no)	10/37	6/44	1/4
Vitamin C (yes/no)	15/32	11/39	3/2
Vitamin D (yes/no)	34/13	25/25	3/2
Vitamin E (yes/no)	3/44	2/48	0/5
Vitamin B12 (yes/no)	6/41	3/47	1/4
Iron (yes/no)	22/29	3/47	1/4
Selenium (yes/no)	2/45	2/48	0/5
Magnesium (yes/no)	3/44	3/47	1/4
Zinc (yes/no)	15/32	19/31	2/3
Curcumin (yes/no)	4/43	7/43	1/4
EGCG (yes/no)	0/47	2/48	0/5
Resveratrol (yes/no)	0/47	2/48	0/5
Glutathione (yes/no)	2/45	2/48	0/5
CoQ10 (yes/no)	2/45	3/47	0/5
Probiotics (yes/no)	1/46	7/43	0/5
Omega-3 (yes/no)	12/39	14/36	3/2
Nutrivene [®] (yes/no)	2/45	1/49	0/5
Melatonin (yes/no)	0/47	1/49	0/5
Methylfolate (yes/no)	0/47	1/49	0/5

Infants: :S2 years (*n* = 47); children: >2 and :S12 years (*n* = 50); teenagers: >12 and :S16 years (*n* = 5); EGCG, epigallocatechin gallate; CoQ10, coenzyme Q10.

higher levels of vitamin B12 whereas homocysteine was decreased in 22 participants.

Discussion

In the present study, the supplements frequently used by the participants included vitamins (A, C, and D), minerals (zinc and iron), omega-3, and antioxidants (curcumin).

A survey, from which families mainly from the US participated,² reported over 150 supplements used by T21 children/teenagers including antioxidants (25.8%), especially curcumin and green tea extract/epigallocatechin gallate; vitamins (18.9%); proprietary products (15.8%) and fatty acids (10.8%).

Dietary supplements are commonly used by the general population to promote health and wellness but in T21, supplements use is a point of intense debate possibly because

Table 2 Frequency of comorbidities reported to be present in a sample of Brazilian T21 children and teenagers.

	Infants (<i>n</i> = 47)	Children (<i>n</i> = 50)	Teenagers (<i>n</i> = 5)
Hypothyroidism* (yes/no)	28/19	26/24	4/1
Hyperopia (yes/no)	7/40	12/38	1/4
Myopia (yes/no)	3/44	7/43	1/4
Astigmatism (yes/no)	6/41	11/39	0/5
Strabismus (yes/no)	5/42	7/43	0/5
Cataract (yes/no)	1/46	0/50	0/5
Atrial septal defect at birth (yes/no)	13/34	13/37	1/4
Ventricular septal defect at birth (yes/no)	9/38	9/41	1/4
Atrioventricular septal defect at birth (yes/no)	2/45	8/42	2/3
Fallot's tetralogy	0/47	1/49	0/5
Cardiac surgery (yes/no)	7/40	14/36	2/3
Alopecia (yes/no)	1/46	2/48	0/5
Autism spectrum disorder (yes/no)	1/46	1/49	0/5
Attention deficit hyperactivity disorder (yes/no)	0/47	3/47	0/5
West's syndrome (yes/no)	1/46	1/49	0/5

Infants: :S2 years (*n* = 47); children: >2 and :S12 years (*n* = 50); teenagers: >12 and :S16 years (*n* = 5); F: female; M: male.
* Computed if the caregiver informed the condition or the use of levothyroxine.

Table 3 Blood tests in a sample of Brazilian T21 children and teenagers before their first consultation with a T21 expert.

	Infants	Children	Teenagers
Erythrocytes (D/N/I)	0/46/1	1/42/1	0/4/0
Hemoglobin (D/N/I)	1/37/9	0/27/17	0/4/0
Hematocrit (D/N/I)	1/37/9	0/24/20	0/3/1
Mean corpuscular volume (D/N/I)	1/36/10	0/22/22	0/3/1
Mean corpuscular hemoglobin (D/N/I)	5/36/6	0/27/16	0/4/0
Mean corpuscular hemoglobin concentration (D/N/I)	3/41/3	1/39/4	0/4/0
Red cell distribution width (D/N/I)	2/35/10	1/39/4	0/4/0
Leukocytes (D/N/I)	13/33/1	9/34/1	0/4/0
Lymphocytes (D/N/I)	9/38/0	4/40/0	0/4/0
Platelets (D/N/I)	0/41/5	0/39/4	0/5/0
Total cholesterol (D/N/I)	0/23/7	0/35/10	0/4/1
Low density lipoprotein (D/N/I)	0/20/9	0/38/6	0/4/1
High density lipoprotein (D/N/I)	16/13/1	22/22/0	4/1/0
Triglycerides (D/N/I)	0/14/9	0/22/11	0/0/2
Glucose (D/N/I)	6/28/1	2/41/0	0/4/0
Alanine transaminase (D/N/I)	1/38/6	6/36/5	0/5/0
Aspartate transaminase (D/N/I)	0/31/14	0/41/6	0/4/0
Glutamate pyruvate transaminase (D/N/I)	6/38/0	3/40/2	0/4/1
Urea (D/N/I)	3/34/4	0/39/3	0/4/1
Creatinine (D/N/I)	14/27/0	8/33/2	0/5/0
Erythrocyte sedimentation rate (D/N/I)	0/21/6	0/32/12	0/3/2
C-reactive protein (D/N/I)	0/27/2	0/37/7	0/2/0
Ferritin (D/N/I)	3/33/0	1/39/5	0/3/0
Transferrin (D/N/I)	0/19/0	0/18/0	0/1/0
Iron (D/N/I)	3/28/3	2/32/2	1/3/0
Magnesium (D/N/I)	0/21/3	0/35/5	0/4/1
Manganese (D/N/I)	2/17/0	0/39/0	0/5/0
Zinc (D/N/I)	5/32/0	5/33/6	0/4/0
Vitamin A (D/N/I)	0/11/11	2/32/8	0/5/0
Vitamin C (D/N/I)	0/18/3	5/21/5	0/3/0
Vitamin D (D/N/I)	9/34/0	19/27/1	2/3/0
Vitamin B12 (D/N/I)	1/38/2	1/39/7	2/3/0
Homocystein (D/N/I)	9/26/1	13/32/1	0/3/2

Infants: :S2 years (n = 47); children: >2 and :S12 years (n = 50); teenagers: >12 and :S16 years (n = 5). D, decreased values; N, normal values; I, increased values. This classification was based on each laboratory cut off/reference values.

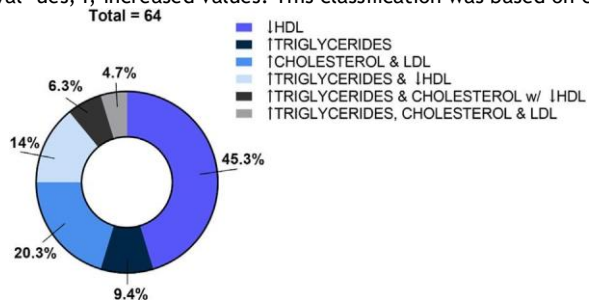


Figure 1 Characteristics of the dyslipidemia presented by 64 out of 79 participants.

the main focus of the researchers is the intellectual disability and supplements have failed to offer a significant effect on this so far.³ However, it should be taken into consideration that some supplements are used to improve general health by counteracting some deficits that may occur in T21 such as decreased absorption of vitamins,^{4,5} presence of a

prooxidant status,^{6,7} altered one-carbon metabolism^{3,8} and decreased levels of some minerals.⁹

One point that should be highlighted is that Lewanda's study with T21 children and teenagers reported that most parents learned about supplements through a parent group or a friend and in 20% of the cases, the pediatrician was unaware of the supplements being used by their patients.² In the present study, the authors do not have this data, but we can assume that many parents were using supplements without specialized supervision as well since the questionnaire reflects the moment before the first consultation with an expert. This may be of concern for three main reasons. Firstly, the supplement and its dose should be individualized. Secondly, some supplements may have adverse effects that should be monitored (e.g., hepatic monitoring for persons using epigallocatechin gallate) or avoided in some situations (e.g., increased risk of bleeding posed by curcumin or fish oil when a person will go through surgery).^{10,11} And thirdly, some supplements may interact with some drugs and both families and clinicians must be aware of these possibilities

to prevent unnecessary risks. One example would be the interaction between metallic cations (zinc, magnesium, iron) and some antibiotics (quinolones and tetracyclines) leading to therapeutic failure of the antibiotics.¹²

Thyroid dysfunction is the most common endocrine disorder in T21 and abnormalities include subclinical hypothyroidism, congenital hypothyroidism, and autoimmune diseases. Prevalence reported in the literature is 4-8% for hypothyroidism in children¹³ and 25-60% for subclinical hypothyroidism.¹⁴ Congenital hypothyroidism is estimated to be 28-35 times higher than in the general population.¹³ Luton et al. studied the development of 13 human fetal T21 thyroid glands between 23 and 33 weeks of gestation and found thyroid glands to be smaller and with fewer follicles compared to controls,¹⁵ indicating thyroid dysfunction in T21 already in the prenatal period.

In the present study, hypothyroidism was computed if the caregiver informed this condition or the use of levothyroxine and this approach resulted in 56.9% of the participants being categorized as having hypothyroidism, including 60% of the infants. The present study's approach was not sensitive to discriminate between hypothyroidism and subclinical hypothyroidism but there is no consensus among clinicians if subclinical hypothyroidism should or should not be treated in T21.^{14,16}

The American Academy of Pediatrics and the Brazilian Health Ministry recommend screening thyroid function at birth, 6 months, and then annually with an increased frequency in those with subclinical hypothyroidism.^{1,17} Despite these recommendations, up to 25% of patients over 1 year of age do not receive the recommended screening in the United States.¹⁸

Regarding blood tests, the present data indicated several alterations in a considerable percentage of the participants. In hemogram, alterations included increased hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin and red cell distribution width, leukopenia, and lymphocytopenia corroborating previous studies from the literature.^{6,19} Increased expression of the enzyme cystathionine- β -synthase (CBS), encoded by a gene in chromosome 21, affects homocysteine metabolism, altering methionine resynthesis from folate and the availability of active folate (folate trap), increasing the size of the erythrocyte (macrocytosis). The mean corpuscular volume of erythrocytes in persons with T21 is larger than normal in the absence of anemia and red blood cell survival half-time seems to be shorter, suggesting that erythrocytes have a younger mean age in persons with T21. The increased red blood cell turnover may indicate an accelerated aging process of red blood cells and can increase redox-active iron whether not compensated by functioning transport or storage contributing to the impaired redox homeostasis observed in T21 persons.⁶ Lymphopenia in T21 is thought to be due to dysfunction of the trisomic thymus associated with severe dysregulation in cytokine production.¹⁹ There are many genes encoded in chromosome 21 that are implicated in hematopoiesis and their triplication seems to play a role in the hematological abnormalities observed in T21.¹⁹ Most of the studies on neonates/infants and children with T21 report macrocytosis, quantitative and qualitative anomalies of lymphocytes, thrombocytosis, and granulocytosis. Thrombocytopenia, leukocytosis, and neutrophilia are commonly associated with transient abnormal myelopoiesis. Moreover, hypothyroidism

is associated with various degrees of anemia, eosinophilia, structural anomalies of neutrophils, monocytosis, and hypoplasia of all myeloid lineages.¹⁹

Summing up, altered hematopoiesis is frequently observed in T21 and there are many risk factors that may play a role in these alterations.

Regarding lipid profile, dyslipidemia occurred in the three age categories (64/79 participants, i.e., 81%) and it presented mainly as decreased HDL and/or elevated triglycerides. Even though dyslipidemia is often related to obesity, visceral adiposity, and insulin resistance, which are common in T21 teenagers and adults,²⁰ these are not common in T21 children, who usually have low birth weight and slow weight gain and growth velocity. Despite normal or low weight, dyslipidemia is still reported to be frequent in T21 children. Adelekan et

al. reported in T21 children aged 4-10 years abnormal lipid profiles independent of weight status when compared to siblings.²¹ Garcia de la Puente et al. evaluated the lipid profile of T21 children and teenagers (2-18 years) and, similarly to us, found an unfavorable lipid profile, especially low HDL cholesterol, and high triglycerides in 45.9% and 26.2% of the participants, respectively.²² A significant association was found

between dyslipidemia and obesity but, in general, there was a low prevalence of obesity and a high prevalence of dyslipidemia. Interestingly, a study carried out on T21 fetuses found that they presented increased cholesterol and apolipoprotein compared to non-T21 fetuses.²³ There are some other studies describing abnormal lipid profiles in T21 children and teenagers but, despite this, there is no recommendation for screening for dyslipidemia in this population in some countries.²⁴ In Brazil, the Ministry of Health does recommend screening but just in case of obesity.¹ Considering the recognized role of dyslipidemias as a risk factor for diseases, lipid screening should be included in routine health checkups in T21 children independently of overweight or obesity so preventive strategies could be implemented earlier. The mechanisms hypothesized to play a role in dyslipidemias in T21 children may involve hypothyroidism, leptin resistance, and the pro-inflammatory status observed in this population.

In the present study, increased levels of hepatic (AST, ALT), as well as inflammatory (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, and ferritin) blood markers, were observed in some participants. Studies have also reported elevated inflammatory biomarkers in apparently healthy T21 children, i.e., without acute febrile or diarrheic episodes.²⁵ T21 people, even non-obese, tend to develop fatty liver. Valentini et al. observed that non-obese T21 children exhibited mean TNF- α levels greater than those reported in the general population and showed an inexplicable elevation of AST levels, thus suggesting an increased risk for systemic inflammation of unknown origin that could explain their susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease.²⁶ In addition, liver dysfunction can also be triggered by obstructive sleep apnea, which is commonly observed in T21 children. Chronic intermittent nocturnal hypoxia induces oxidative stress in the liver.²⁷ Other factors commonly present in T21 that can pose a risk to hepatic function and inflammatory markers include myeloproliferative disorder/abnormal myelopoiesis, celiac disease and other autoimmune diseases, gallstone formation due to gallbladder hypomotility, pre-disposition to major hepatotropic viral infections and chronic diseases.²⁷ In the databank, there were only 2 children confirmed for

celiac disease and 1 was positive for IgA gliadin (unpublished results).

With respect to the blood concentration of minerals, most of the participants presented normal values for iron, magnesium, and manganese. Decreased zinc was observed in 10 out of 85 participants.

The Brazilian Pediatric Society recommends prophylactic iron supplementation in exclusively breastfed infants, without risk factors, from 180 days of life to the end of the second year.²⁸ For premature or low-born weight newborns, the onset must occur at 30 days. This recommendation is because iron deficiency anemia is estimated to occur in 3% of infants and contributes to a range of neurological disorders. Possibly because of this guideline, 46.8% of the infants from the present study were using iron supplementation but T21 has some specificities that must be taken into consideration by the pediatrician assisting these infants when deciding to follow or not the mentioned recommendation.

T21 children have a similar risk for iron-deficiency anemia as the neurotypical population, but it may be missed because of macrocytosis, which is present in up to one-third of T21 patients. The American Academy of Pediatrics suggests obtaining a complete blood cell count with differential and either a combination of ferritin and C-reactive protein, or a combination of serum iron and total iron-binding capacity (TIBC), beginning at 1 year of age and annually thereafter to detect anemia or iron deficiency in this population.²⁹ Empiric iron supplementation should be avoided in T21 in the absence of anemia because increased brain iron levels trigger the formation of oxidative species and increase the production of beta-amyloid proteins increasing the risk for neurodegeneration⁶ and T21 is already a risk factor for early-onset neurodegeneration. Moreover, it should be considered that infants who are fed infant formula do not need iron supplementation since formulas are excessively fortified and can, per se, result in undesirable iron intake.⁶

Studies have reported decreased zinc blood levels in T21³⁰ which has been explained by an increased consumption due to the triplicated enzyme superoxide dismutase (SOD-1). In this study, only 11.7% of the participants presented zinc levels below the reference value and this may be partially explained by the fact that 35.7% of them were being supplemented with zinc.

The few studies that investigated vitamin blood concentration in T21 reported deficiencies when T21 kids/teenagers were compared with non-T21 groups.^{4,5} The results from the present study did not find vitamin concentration below the limit values except for vitamin D, which was decreased in 31.6% of the participants even though it was the most used supplement (60.8%). However, vitamin D deficiency/insufficiency is a global health issue that afflicts more than one billion children and adults worldwide, regardless of the trisomy presence.³¹ For vitamin A, only 1.4% of the participants were below the normal range values and for vitamin B12, 4.3%. This low frequency of deficiency was unrelated to supplementation because only 16.7% of the participants were supplementing vitamin A and 9.8% of vitamin B12.

Homocysteine is an amino acid formed from the demethylation of methionine and metabolized through two pathways: remethylation (dependent on vitamin B12 and folic acid) and transsulfuration (dependent on vitamin B6 and catalyzed by CBS). Most of the participants presented normal or

higher levels of vitamin B12. Homocysteine was decreased in 26% of children and adolescents and apparently increased in teenagers. In earlier studies involving T21 patients, some investigators showed lower levels of plasmatic homocysteine³² which could be explained by the triplicated CBS gene.⁸ Even though the data being presented are important for understanding the use of supplements and blood exams altered in T21 Brazilian children and teenagers, this study has some limitations. Firstly, the participants were a sample of convenience from children with private health support which may have introduced selection bias. The authors do not know the differences between Brazilian children with public and private support. Moreover, considering the family income and the mother's scholasticity, the participants do not express a sample of the Brazilian population. Another limiting factor was the very low number of teenagers which prevented broad conclusions for this age group. Moreover, blood exams were from different laboratories countrywide, and the authors relied on the report on their techniques and classifications without the authors' scrutinization.

In conclusion, nutritional supplements (mainly vitamins, minerals, omega-3, and antioxidants) are frequently used by Brazilian T21 infants, children, and teenagers independently of professional counseling and/or supervision and should be a question to be raised during the clinical anamnesis since some of them may impact medical conduct. Moreover, many blood tests are altered in this population and clinicians should be aware of them in order to warrant an appropriate screening and the implementation of risk management measures as soon as possible and improve the general health of these persons.

Funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgments

The authors would like to thank all the families that kindly shared the information used in this study.

References

1. Brasil, Ministério da Saúde. Diretrizes de atendimento à pessoa com síndrome de Down; 2013.
2. Lewanda AF, Gallegos MF, Summar M. Patterns of dietary supplement use in children with Down syndrome. *J Pediatr*. 2018;201:100-5. e-30.
3. Vacca RA, Valenti D, Caccamese S, Daglia M, Braidy N, Nabavi SM. Plant polyphenols as natural drugs for the management of Down syndrome and related disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;71:865-77.
4. Chavez CJ, Ortega P, Leal J, D'Escrivan A, Gonzalez R, Miranda LE. Vitamin A deficiency and nutritional status in patients with Down's syndrome. *An Pediatr*. 2010;72:185-90.

5. Stagi S, Lapi E, Romano S, Bargiacchi S, Brambilla A, Giglio S, et al. Clinical study determinants of Vitamin D levels in children and adolescents with Down syndrome. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:896758.
6. Barone E, Arena A, Head E, Butterfield DA, Perluigi M. Disturbance of redox homeostasis in Down Syndrome: role of iron dysmetabolism. *Free Radic Biol Med*. 2018;114:84-93.
7. Ani C, Grantham-McGregor S, Muller D. Nutritional supplementation in Down syndrome: theoretical considerations and current status. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:207-13.
8. Fillon-Emery N, Chango A, Mircher C, Barbe F, Blehaut H, Herbeth B, et al. Homocysteine concentrations in adults with trisomy 21: effect of B vitamins and genetic polymorphisms. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1551-8.
9. Saghazadeh A, Mahmoudi M, Dehghani Ashkezari A, 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;12:e01754372017.
10. Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology*. 2017;65:363-73.
11. Kim DC, Ku SK, Bae JS. Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. *BMB Rep*. 2012;45:221-6.
12. Seedher N, Agarwal P. Effect of metal ions on some pharmacologically relevant interactions involving fluoroquinolone antibiotics. *Drug Metabol Drug Interact*. 2010;25:17-24.
13. Amr NH. Thyroid disorders in subjects with Down syndrome: an update. *Acta Bio Medica*. 2018;89:132-9.
14. Pepe G, Corica D, de Sanctis L, Salerno M, Faienza MF, Tessaris D, et al. Prospective evaluation of autoimmune and non-autoimmune subclinical hypothyroidism in down syndrome children. *Eur J Endocrinol*. 2020;182:385-92.
15. Lyton D, Azria E, Polak M, Carr A, Vuillard E, Delezoide AL, et al. Thyroid function in fetuses with Down syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2012;78:88-93.
16. Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, de Luca F. Subclinical hypothyroidism in childhood-current knowledge and open issues. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:734-46.
17. Bull M, Saal H, Braddock S, Enns G, Gruen J, Perrin J, et al. Clinical report - health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2011;128:393-406.
18. Whooten R, Schmitt J, Schwartz A. Endocrine manifestations of Down syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25:61-6.
19. Mang N, Vizitiu AC, Anghel A. Changes in the peripheral blood cell count in pediatric patients with Down syndrome. *J Int Med Res*. 2019;47:3757-62.
20. Bertapelli F, Pitetti K, Agiovlasis S, Guerra-Junior G. Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome — prevalence, determinants, consequences, and interventions: a literature review. *Res Dev Disabil*. 2016;57:181-92.
21. Adelekan T, Magge S, Shults J, Stallings V, Stettler N. Lipid profiles of children with Down syndrome compared with their siblings. *Pediatrics*. 2012;129:6-11.
22. García-de la Puente S, Flores-Arizmendi KA, Delgado-Montemayor MJ, Vargas-Robledo TT. Lipid profile of Mexican children with Down syndrome. *BMC Pediatr*. 2021;21:4-9.
23. Bocconi L, Nava S, Fogliani R, Nicolini U. Trisomy 21 is associated with hypercholesterolemia during intrauterine life. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:540-3.
24. de la Piedra MJ, Alberti G, Cerda J, Cardenas A, Paul MA, Lizama CM. High frequency of dyslipidemia in children and adolescents with Down syndrome. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88:595-601.
25. Gutierrez-Hervas A, Gomez-Martinez S, Izquierdo-Gomez R, Veiga OL, Perez-Bey A, Castro-Pinero J, et al. Inflammation and fatness in adolescents with and without Down syndrome: UP & DOWN study. *J Intellect Disabil Res*. 2020;64:170-9.
26. Valentini D, Alisi A, di Camillo C, Sartorelli MR, Crudele A, Bartuli A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Italian children with Down syndrome: prevalence and correlation with obesity-related features. *J Pediatr*. 2017;189:92-7. e1.
27. de Matteo A, Vajro P. Down syndrome and pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a causal or casual relationship? *J Pediatr*. 2017;189:11-3.
28. Weffort VR, Maranhão HS, Mello ED, Barretto JR, Fisberg M, Moretzsohn MA, et al. Consenso sobre anemia ferropriva: atualização. *Dir- etrizes. Departamentos Científicos de Nutrologia e Hematologia. Sociedade Brasileira de Pediatria*. 2021: 1-7.
29. Bull MJ, Trotter T, Santoro SL, Christensen C, Grout RW. AAP updates guidance for care of children and adolescents with Down syndrome. *Pediatrics*. 2022;149:e2022057010.
30. Domingues NT. Avaliação do estado nutricional, do consumo alimentar e do nível sérico de zinco de crianças com a síndrome de Down. *Dissertação de Mestrado. UNESP-Botucatu*; 2019.
31. Antonucci R, Locci C, Clemente MG, Chicconi E, Antonucci L. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31:247-60.
32. Pecze L, Randi EB, Szabo C. Meta-analysis of metabolites involved in bioenergetic pathways reveals a pseudohypoxic state in Down syndrome. *Mol Med*. 2020;26:102.

Artigo 2

Artigo a ser submetido para publicação.

FOOD ALLERGIES, CELIAC DISEASE AND ALUMINUM CONTAMINATION IN A COHORT OF BRAZILIAN CHILDREN WITH T21

Short title: Health screening in trisomy 21

Julia M. Radigonda ^a, Andrea M. M. Miyasaki ^{b,c}, Erica R. Coelho ^d, Rodrigo M. Klein ^{c,e}, Estefânia G. Moreira ^{c,e*}

^a Curso de Medicina, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil.

^b Departamento de Pediatria, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil.

^c Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil.

^d Pediatra, Volta Redonda, RJ, Brasil.

^e Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil.

*Corresponding author

ABSTRACT

Objective: To describe in a sample of Brazilian T21 children with private health support: 1) food allergies, celiac disease, and adoption of some lifestyle habits (gluten or dairy-free diet, avoidance of aluminum cookware/packaging); 2) the frequency of alterations in blood (aluminum, immunoglobulins for food allergy and celiac disease) and fecal (calprotectin) tests requested by a T21 expert for the initial and/or follow-up consultation.

Method: For this descriptive observational study, Brazilian families with a T21 member under 18 years old and willing to participate answered a survey on health issues, use of nutritional supplements and lifestyle habits. They also shared the results of laboratorial exams collected for the first (n=102 participants) as well as follow-up (n=73 participants) consultation with the expert.

Results: Use of probiotics, adoption of gluten and/or dairy-free diets and avoidance of aluminum-containing cookware or food package were reported by some families before the initial consultation, but the frequency increased in the follow-up. Among the participants with increased calprotectin (n=13) or aluminum (n=10) levels at the initial consultation, there was a significant decrease in the follow-up. Milk and egg allergies were reported by 14% and 7.4% of the participants whereas blood tests indicated positivity for 7 and 9.7%, respectively. Celiac disease was reported by 2% of the participants and 1 participant was positive for anti-gliadin IgA.

Conclusion: The present study sheds light on the importance of monitoring fecal calprotectin and seric aluminum in T21 children as well as intervening when necessary to improve the general health of these persons.

Keywords: Down syndrome, laboratory tests, diet

INTRODUCTION

Down Syndrome or trisomy of chromosome 21 (T21) is the most common genetic disorder with a prevalence ranging from 1:600 to 1:800 live births in Brazil. Life expectation of this population has greatly increased over the last years in response to improved health assistance and correction of congenital heart defects as well as reduced institutionalization ¹.

T21 is a risk factor for many diseases/disorders including autoimmune diseases, recurrent infections, hematological disorders, hypothyroidism, dyslipidemia, insulin resistance, food allergies as well as celiac disease ¹.

In the latest 5-10 years, groups in social medias became a popular space for caregivers to exchange information. These groups are important for increasing awareness about educational, health and social issues related to T21, as well as building a supporting network among families. On the other hand, the exchange of information on medication, nutritional supplements, and dietetic interventions may bring some risks if adopted without a specialized supervision.

Among the dietetic habits commonly discussed are the adoption of gluten- and dairy-free diets as well as the avoidance of aluminum cookware and consumption of food or beverages packed in laminated paperboard packages.

The aim of this study was to describe, in a sample of Brazilian children and teenagers attended by a pediatrician or nutritionist with expertise in T21, occurrence of food allergies and celiac disease as well as adoption of some lifestyle habits (i.e., adoption of gluten- and/or dairy-free diet, avoidance of aluminum cookware). Moreover, we also describe the frequency of alterations in some blood (i.e., aluminum concentration, immunoglobulins for food allergy and celiac disease) and fecal (i.e., calprotectin concentration) tests requested by the expert for the initial and/or the follow-up consultation.

METHODS

This descriptive observational study, conducted with a sample of convenience, was approved by the Ethics Committee on Human Research from the State University of Londrina (CEP/UEL, 3.637.165/2019) and data collection occurred from January 2020 to January 2022.

Participants and study design

Brazilian families were invited to participate through *WhatsApp* groups by one of the researchers that is a member of different T21 groups nationwide. The inclusion criteria were having a T21 member under 18 years old and having blood/fecal exams collected for their consultation with a pediatrician or nutritionist with expertise in T21. This later inclusion criteria stands because, at least in Brazil, experts in T21 usually investigate a great number of lab exams than do primary care clinicians. Families that were willing to participate were contacted in private and received a link to the informed consent. After consenting, families received a link to a survey including queries regarding lifestyle habits, diagnosis of celiac disease or food allergies. Participants were also asked to share the results of lab exams that their T21 member have collected for the first and/or the follow up consultation, which were compiled in an Excel worksheet. The study was designed to consider the 12-month follow up exams. However, COVID-19 pandemics has deeply interfered with medical routine from the participants and the submitted follow-up exams ranged from 7 to 21 months after the initial consultation.

Laboratory exams

Laboratory exams were from different analytical labs, so we have used the cut-off values from each laboratory to classify the result of each test as decreased (i.e., below normal range), normal or increased (i.e., above normal range).

Data analysis

Data are described as frequencies and percentages. Associations between categorical variables were evaluated by the Chi-squared test. Comparisons between initial and follow-up values were evaluated by Student's t paired test after checking for normal distribution of the difference between both values using Shapiro-Wilk test. In case of deviation from normal distribution, Student's t paired test was conducted with bootstrapping (1000 resampling: 95% confidence intervals [CI] BCa). Effect size was estimated by Cohen's d and interpreted according to Cohen's benchmarks ². IBM-SPSS Windows version 28 was used for statistical analyses.

RESULTS

After invitation, 189 families demonstrated interest to participate from the study and were contacted in private. 109 signed the informed consent but 7 families were excluded because they did not answer the survey (n=1) or did not submit lab exams (n=6). The results representing the first consultation are from 102 participants from 13 out of 26 Brazilian states. From these, 73 families submitted the exams collected for the follow-up consultation. However, it is important to note that some exams were missing for a considerable number of participants at least at one time point.

Sociodemographic data (ethnicity, family income and mother's level of education) are reported elsewhere ³.

Some families reported use of probiotics (7.8%) and adoption of gluten-free (33%), dairy-free (32%) as well as no use of aluminum cookware (35%) nor consumption of food or beverages packed in laminated paperboard packages (55%) before the initial consultation. These percentages increased after the follow-up consultation: 84% for probiotics use, 66.7% for gluten-free, 82.6% for dairy-free, 57% and 74% for not using aluminum cookware or laminated paperboard containers, respectively. These results are presented in Table 1, where they are split by age range.

Fecal calprotectin concentration was available for 73 participants: 39 presented normal values (i.e., < 50 ug/g), 23 presented intermediate increased values (between 50 and 200 ug/g) and 13 presented highly increased values (> 200 ug/g). These results were not associated with ingestion of gluten and/or dairy as indicated by Chi squared test ($p > 0.05$). For 27 participants, data from both initial and follow-up consultations were available and bootstrapped Student's paired t-test indicated a marginally significant decrease in calprotectin concentration at the follow-up consultation ($t(26) = 2.05$, $p = 0.075$) with a small effect size (0.39 and 95% CI [-0.14-0.44]) (Figure 1A). If from these 26 participants we consider only the ones that presented calprotectin values > 50 ug/g at the initial consultation (i.e., 13 participants), the difference becomes more robust [$t(12) = 2.37$, $p = 0.036$] with a large effect size (1.40 and 95% CI [0.44-2.32]) (Figure 1B). The follow-up consultation from these 13 participants varied from 7.5 to 19.5 months and their age at the initial consultation varied from 8 to 49 months.

Increased seric aluminum concentration (i.e., > 10 ug/L) was observed in 21 out of 84 participants that provided this analysis at the initial and/or the follow-up consultation. Chi squared test indicated no association ($p>0.05$) between the frequencies of increased seric aluminum levels and the reported use of aluminum cookware and/or ingestion of tetra-packaged-contained food or beverages. 46 participants provided aluminum quantification for both the initial and follow-up consultation and Student's paired t-test indicated no difference between the time points ($t(45)=1.04$, $p=0.304$) (Figure 2A). However, if we take into consideration only the participants that had seric aluminum levels ≥ 10 ug/L at the initial consultation ($n=10$), Student's paired t-test indicated a significant decrease [$t(9)= 3.67$, $p=0.005$] in the follow-up consultation with a very large effect size (1.40 and 95% CI [0.44-2.32]) even though 3 of them were still above the acceptable level (Figure 2B). The time gap between the initial and follow-up consultation for these 10 participants varied from 8.5 to 19.5 months and their age at the initial consultation varied from 11 to 69 months.

Data from food allergies and celiac disease are presented in Table 2. Milk allergy was reported by 14.6% (13/89) of the participants including the ones who were reagent to milk IgE. Egg allergy was reported by 7.4% (7/95) of the participants including 1 who was reagent to egg white. There were 2 participants who were reagent to egg white that did not report egg allergy. One participant who was reagent in the IgE Fx5 has also been reagent for milk and egg. Celiac disease was reported by 2 out of 53 participants older than 2 years and another participant was reagent for anti-gliadin IgA.

Table 1. Reported use of probiotics, aluminum cookware, food/beverages packed in laminated paperboard containers and adoption of gluten- or dairy- free diets by families before and after their first consultation with a T21 expert.

	:< 2 years old at the initial consultation		> 2years old at the initial consultation	
	Initial (n=47)	Follow-up (n=33)	Initial (n=55)	Follow-up (n=40)
Sex (Female/Male)	22/25	14/19	25/30	18/22
Use of probiotics (Yes/No)	1/46	28/5	7/48	30/6
Gluten-free diet (Yes/No)	22/25	27/6	12/43	19/17
Dairy-free diet (Yes/No)	13/34	30/3	21/34	27/9
Aluminum-free cookware (Yes/No)	15/32	29/5	20/33	11/25
Laminated paperboard containers-free diet (Yes/No)	31/16	28/6	25/30	24/12

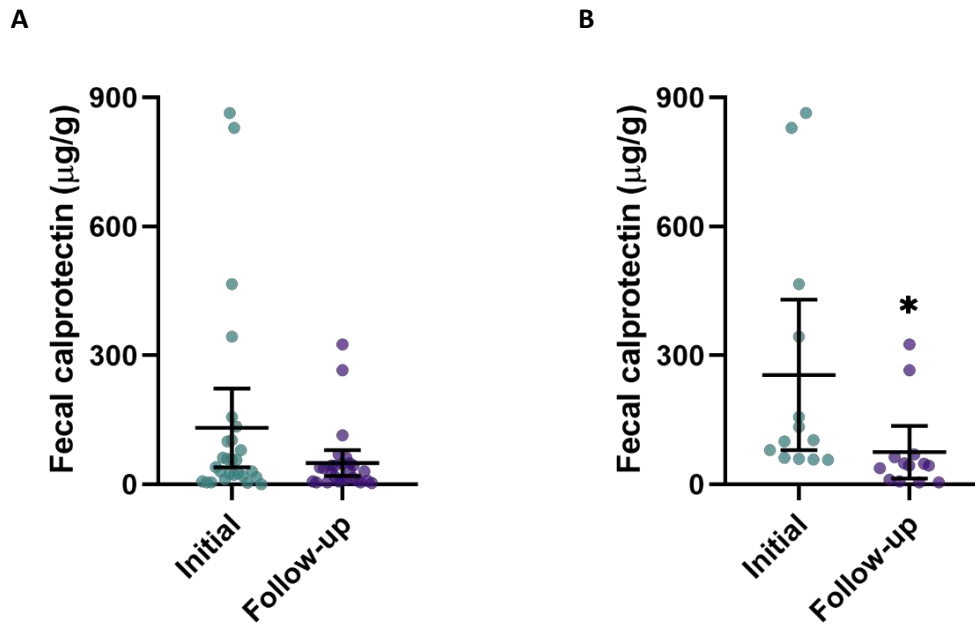


Figure 1. Fecal calprotectin concentration in T21 children and teenagers. Data from panel A represents the mean and 95% CI from 27 participants that provided calprotectin quantification for the initial and the follow-up consultation (i.e., 7.5-19.5 months later). Data from panel B represents the mean and 95% CI from 13 participants that provided calprotectin quantification for the initial and the follow-up consultation and that had values > 50 ug/g at the initial consultation. *p=0.04, Student's t paired test.

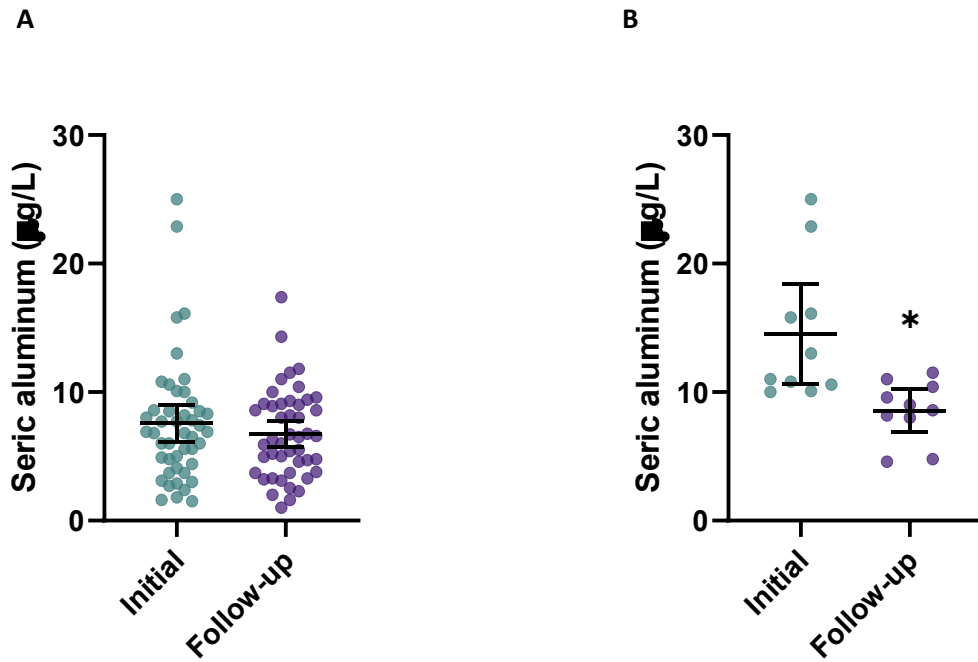


Figure 2. Seric aluminum concentration in T21 children and teenagers. Data from panel A represents the mean and 95% CI from 46 participants that provided aluminum quantification for the initial and the follow-up consultation (i.e., 8.5 to 19.5 months later). Data from panel B represents the mean and 95% CI from 10 participants that provided aluminum quantification for the initial and the follow-up consultation and that had values above the accepted level (i.e., > 10 ug/L) at the initial consultation. *p=0.005, Student's t paired test.

TABLE 2. Reported occurrence of food allergies and celiac disease and immune blood markers in T21 children.

	:< 2 years old	> 2 years old
REPORTED FOOD ALLERGIES/CELIAC DISEASE		
Milk allergy (Yes/No)	8/39	5/50
Egg allergy (Yes/No)	4/43	3/52
Other foods allergy (Yes/No)	2/45	1/54
Celiac disease (Yes/No)	0/47	2/53
BLOOD MARKERS		
IgE Fx5-multiple food allergens (R/NR)	0/25	1/37
IgE egg white (R/NR)	0/13	3/18
IgE egg yolk (R/NR)	0/11	0/21
IgE milk (R/NR)	1/11	1/19
IgE lactalbumin (R/NR)	0/6	0/16
IgE casein (R/NR)	0/8	0/17
IgE gluten (R/NR)	0/14	0/22
IgA endomysium (R/NR)	0/30	0/47
IgA gliadin (R/NR)	1/31	0/49
IgG gliadin (R/NR)	0/32	0/49
IgA transglutaminase (R/NR)	0/31	0/48
Total IgG (D/N/I)	2/13/4	0/30/5
Total IgM (D/N/I)	1/18/0	1/35/0
Total IgE (D/N/I)	1/14/2	1/37/1
Total IgA (D/N/I)	0/18/3	0/35/4

R: reagent; NR: not reagent; D: decreased; N: normal; I: increased.

DISCUSSION

The first interesting finding from the present study was the high number of families that adopt special diets/lifestyle habits including dairy- and gluten-free diets and avoidance of aluminum cookware and laminated paperboard containers for their T21 members. Roughly 35-50% of the families already had some of these habits before the consultation with a T21 expert and the number increased in the follow-up consultation suggesting that they were oriented towards these habits.

T21 is a risk factor for celiac disease and food allergies as well as for decreased ability to digest more complex proteins such as gluten and casein ⁴. Celiac disease, an autoimmune condition and a common cause of intestinal inflammation, is estimated to affect about 1% of

general population and in Brazil, the prevalence in T21 is estimated in 5.6%⁵. Our sample had a low prevalence of diagnosed celiac disease (~2%) as well as of alterations in the blood biomarkers, which may be explained by the early age of the participants. Both the North American and the European societies for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition recommend screening all children with T21 for celiac disease after 3 years of age or earlier if there are suggestive symptoms. But in T21, symptom-based inkling may be tricky because many of the classic symptoms (e.g., constipation, short stature, and behavioral alterations) can be present in the natural history of T21⁶. According to the North American society, screening includes serologic testing for anti-tissue transglutaminase IgA and total IgA (because a low IgA level will result in a false-negative transglutaminase IgA result), which are highly sensitive for celiac disease; anti-endomysium IgA and anti-gliadin IgA/IgG and are valid for children who belong to risk groups and were consuming gluten for at least 1 year before testing. However, small bowel biopsy is still considered the gold standard to confirm the diagnosis. In the absence of screening or a definitive diagnosis, avoiding or at least reducing gluten consumption could benefit individuals with negative serology, once it was observed that different patients may tolerate a higher or lower amount of gluten in their diets⁷. Moreover, it should be taken into consideration that non-celiac gluten sensitivity (NCGS) has a higher incidence (~10%) in the population and is characterized by the presence of celiac disease symptoms in patients who do not present a positive serologic antibody test⁸. T21 is considered a risk factor for NCGS as well⁹.

Another rationale for avoiding gluten and milk in T21 is that some studies indicate the association of gluten and casein with inflammatory responses and deterioration of the mutualistic relationship between the individual and the gut microbiota^{10,11}. This would lead to a higher passage of undigested food components, which is usual in T21 due to inefficient chewing, through the intestinal barrier, as well as microbes, toxins, and immunologic cells, increasing systemic inflammation in these individuals.

Despite the rationale behind the discussion on the benefit of a gluten- and/or casein-free diets for T21, there are some experts who consider this approach to be associated with a poorer diet and even cause nutritional deficits and should only be adopted if a person has a diagnosed condition that demands these restrictions and not as a prophylactic approach

unless the person is regularly accompanied by a nutritionist to warrant a healthy nutritional balance.

Calprotectin is a product of neutrophil activation that is significantly increased in feces when there is an ongoing bowel inflammation. Calprotectin levels are reduced when a gluten-free diet is applied for celiac disease patients ¹². Additionally, infants with milk allergy presented elevated fecal calprotectin compared to non-allergic infants and dietary interventions reduced its levels ¹³. In our study, increased fecal calprotectin (i.e., ≥ 50 ug/g) was not directly associated with the ingestion of gluten and/or dairy but for the 13 participants who presented increased fecal calprotectin at the initial consultation a significant decrease was observed in the follow-up consultation. This data could suggest that the set of recommendations made by the expert, which may include adoption of special diets as well as use of probiotics have positively impacted the decrease in calprotectin concentration. However, other factors may increase calprotectin levels, such as infections, polyps, use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, age (declines from the first months to infancy) ^{14,15} as well as severe constipation and since we have a small sample without the control for confounding variables, this data needs to be further verified.

Probiotics intake is effective in treating some gastrointestinal problems, reducing intestinal inflammation and intestinal permeability. Moreover, great attention has been given to the role of microbiota in regulating various complex host responses, including immunity ¹⁶, cognition and neurodegeneration ¹⁷. The use of probiotics is disseminated on the internet, and it is generally considered safe, but opportunistic infections caused by these agents have already been reported, especially when immune system is disturbed, and intestinal barrier is compromised ¹⁸. Considering the inflammatory phenotype, the increased susceptibility to infections and the leaky gut characteristics linked to T21, use of probiotics should only be initiated if recommended and monitored by a physician or nutritionist ¹⁸. In our study, use of probiotics was reported by 10% of the participants at the initial consultation and increased to around 40% on the follow-up consultation, after individualized recommendations from the expert.

Food allergies contribute to gastrointestinal problems in T21, especially in young children, tending to become less frequent with aging ¹⁹. The reports of food allergies may be

more frequent than blood test confirmation ²⁰. In the present study, milk and egg allergies were reported by 14% and 7.4% of the participants whereas blood tests indicated positivity for 7 and 9.7%, respectively. Differences between reported food allergies and blood tests could be attributable to non-IgE mediated reactions or food intolerance which is frequent in T21 ²¹.

Aluminum is a non-essential and neurotoxic metal whose absorption was reported to be increased in T21 possibly due to the triplicated expression of amyloid- β precursor protein ²². Elevated blood aluminum concentration has been reported in a Brazilian T21 cohort of children and adolescents ²³. Increased encephalic aluminum concentration has been reported in T21 adults, as well as in Alzheimer's-like dementia T21 ²⁴. Aluminum accumulates in the central nervous system and may cause neurotoxicity by inducing oxidative stress and NF κ B-mediated immune-inflammatory response, and by altering DNA conformation, all of which can result in cell apoptosis and subsequent cognitive disorder ²⁵. Additionally, there are reports of aluminum-induced intestinal dysfunction by similar pro-oxidant and pro-inflammatory mechanisms ²⁶.

In the present study, blood aluminum levels were above the accepted limit in 10 participants, and they significantly decreased in the follow-up consultation. Increased aluminum levels were not associated with the use of aluminum-containing cookware or containers probably because these are secondary sources of exposure. Aluminum main sources of exposure are ingestion of drinking water and unprocessed food, which are unavoidable sources ²⁷. When we consider avoidable sources such as cookware or containers, the amount of aluminum transferred to food depends on the integrity of cookware or package, time of storage and acidity of food and it can become important when using damaged cookware/packages ²⁸, or when acidic food is stored for longer time ²⁹.

Considering the increased aluminum absorption and encephalic deposition observed in T21, the neurotoxic potential of this metal which mode of action involves increased synthesis of a neurotoxic protein that is already increased in T21 (i.e., amyloid beta) and the difficulty for controlling exposure since the main sources are unavoidable, seric aluminum should be routinely checked from infancy and detoxification protocols should be adopted when needed

in order to prevent an additional factor cooperating with the accelerated neurodegeneration observed in this population.

In conclusion, the present study sheds light on the importance of monitoring fecal calprotectin and seric aluminum in T21 children as well as intervening when necessary to improve the general health of these persons. There are two major limitations in this study. Firstly, our participants were a sample of convenience that do not reflect a sample of the Brazilian population since most of them belong to higher-income families and have mothers with higher scholaryty than the Brazilian average³. This fact could facilitate adhesion to special diets, use of aluminum-free cookware and regular lab testing. Moreover, laboratory exams were from different laboratories countrywide, and we relied our report on their techniques and classifications without our scrutinization.

REFERENCES

1. Bull MJ, Trotter T, Santoro SL, Christensen C, Grout RW. Health supervision for children and adolescents with Down syndrome. *Pediatrics*. 2022;149(5):e2022057010.
2. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2 ed. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1988. 579 p.
3. Miyasaki AMM, Radigonda JM, Klein RM, Moreira EG. Blood tests and use of nutritional supplements in a cohort of Brazilian children with trisomy 21. *J Pediatr (Rio J)*. 2023; epub ahead of print.
4. Nygaard E, Reichelt KL, Fagan JF. The relation between the psychological functioning of children with Down syndrome and their urine peptide levels and levels of serum antibodies to food proteins. *Downs Syndr Res Pract*. 2001;6(3):139–45.
5. Brasil, Ministério da Saúde. *Diretrizes de atenção à pessoa com síndrome de Down*. 2013. 62 p.
6. Sharr C, Lavigne J, Elsharkawi IMA, Ozonoff A, Baumer N, Brasington C, et al. Detecting celiac disease in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016;170(12):3098–105.
7. Roncoroni L, Bascuñán K, Vecchi M, Doneda L, Bardella M, Lombardo V, et al. Exposure to different amounts of dietary gluten in patients with non-celiac gluten sensitivity (NCGS): An exploratory study. *Nutrients*. 2019;11(1):136.
8. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity. *JAMA*. 2017;318(7):647–56.

9. Gomes RC, Maia JC, Arrais RF, Jatobá CAN, Rocha MAC, Brito MEF, et al. The celiac iceberg: from the clinical spectrum to serology and histopathology in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and Down syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(2):178–85.
10. Riccio P, Rossano R. Undigested food and gut microbiota may cooperate in the pathogenesis of neuroinflammatory diseases: A matter of barriers and a proposal on the origin of organ specificity. *Nutrients*. 2019;11(11):2714.
11. Biagi E, Candela M, Centanni M, Consolandi C, Rampelli S, Turrone S, et al. Gut microbiome in Down syndrome. *PLoS One*. 2014;9(11):e112023.
12. Balamtekin N, Baysoy G, Uslu N, Orhan D, Akçören Z, Özen H, et al. Fecal calprotectin concentration is increased in children with celiac disease: relation with histopathological findings. *Turk J Gastroenterol*. 2012;23(5):503–8.
13. Qiu L, Wang J, Ren F, Shen L, Li F. Can fecal calprotectin levels be used to monitor infant milk protein allergies? *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):132.
14. Pathirana GW, Chubb SP, Gillett MJ, Vasikaran SD. Faecal calprotectin. *Clin Biochem Rev*. 2018;39(3):77–90.
15. Rodríguez-Belvis MV, Bris JFV, Fernández CP, García-Salido A, Antón JA, Ortega GD, et al. Normal fecal calprotectin levels in healthy children are higher than in adults and decrease with age. *Paediatr Child Health*. 2020;25(5):286–92.
16. Forbes JD, Van Domselaar G, Bernstein CN. The gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases. *Front Microbiol*. 2016;7:1081.
17. Marizzoni M, Provasi S, Cattaneo A, Frisoni GB. Microbiota and neurodegenerative diseases. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(6):630–8.
18. Katkowska M, Garbacz K, Kusiak A. Probiotics: Should all patients take them? *Microorganisms*. 2021;9(12):2620.
19. Schieve LA, Boulet SL, Boyle C, Rasmussen SA, Schendel D. Health of children 3 to 17 years of age with Down syndrome in the 1997 – 2005 National Health Interview Survey. *Pediatrics*. 2009;123(2):e253–60.
20. Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-mediated food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(2):244–60.
21. Nallapeta N, Clarke K, Puri S. Audit on cow's milk protein intolerance in children with Down syndrome. *Arch Dis Child*. 2018;(G421(P)):A171.
22. Moore PB, Edwardson JA, Ferrier IN, Taylor GA, Lett D, Tyrer SP, et al. Gastrointestinal absorption of aluminum is increased in Down's syndrome. *Biol Psychiatry*. 1997;41:488–492.

23. Rosa ACG, Zanoni LZ. 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. *PECIBE*. 2016;1:5–12.
24. McLachlan DRC, Alexandrov PN, Walsh WJ, Pogue AI, Percy ME, Kruck TPA, et al. Aluminum in neurological disease - a 36 year multicenter study. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. 2018;8(6):1–5.
25. Skalny A V., Aschner M, Jiang Y, Gluhcheva YG, Tizabi Y, Lobinski R, et al. Molecular mechanisms of aluminum neurotoxicity: Update on adverse effects and therapeutic strategies. *Adv Neurotoxicol*. 2021;5:1–34.
26. Hao W, Hao C, Wu C, Xu Y, Wu S, Lu X, et al. Aluminum impairs cognitive function by activating DDX3X-NLRP3-mediated pyroptosis signaling pathway. *Food Chem Toxicol*. 2021;157:112591.
27. Stahl T, Falk S, Rohrbeck A, Georgii S, Herzog C, Wiegand A, et al. Migration of aluminum from food contact materials to food—a health risk for consumers? Part I of III: exposure to aluminum, release of aluminum, tolerable weekly intake (TWI), toxicological effects of aluminum, study design, and methods. *Environ Sci Eur*. 2017;29(19):1–8.
28. Weidenhamer JD, Fitzpatrick MP, Biro AM, Kobunski PA, Hudson MR, Corbin RW, et al. Metal exposures from aluminum cookware: An unrecognized public health risk in developing countries. *Sci Total Environ*. 2017;579:805–13.
29. Rodushkin I, Magnusson A. Aluminium migration to orange juice in laminated paperboard packages. *J Food Compos Anal*. 2005;18(5):365–74.

Artigo 3

Artigo a ser submetido para publicação no formato de Short Communication para o periódico Revista de Saúde Pública.

DADOS LABORATORIAIS E SÓCIO-DEMOGRÁFICOS DE CRIANÇAS COM TRISSOMIA DO 21 ACOMPANHADAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE EM LONDRINA – PARANÁ

Autores: Andréa Morgato de Mello Miyasaki ^{1,2}, Estefânia Gastaldello Moreira²

1. Universidade Estadual de Londrina (UEL), Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica, Londrina, PR, Brasil

2. Universidade Estadual de Londrina (UEL), Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Londrina, PR, Brasil

Resumo: Familiares de crianças T21 acompanhadas no Sistema Único de Saúde (SUS), responderam um questionário com perguntas sócio-demográficas, comorbidades e hábitos de vida e consentiram acesso aos exames laboratoriais. Os suplementos mais utilizados foram vitaminas (A, C e D) e ferro. Observaram-se alterações no hemograma, nos marcadores hepáticos e níveis de HDL. Conclusão: A T21 está associada a diversas condições clínicas passíveis de diagnóstico com exames disponíveis no SUS e para um acompanhamento adequado desta população, os médicos devem conhecer as comorbidades e os exames complementares necessários.

Palavras-chave: trissomia do 21, crianças, Sistema Único de Saúde

Abstract: Family members of T21 children followed by the SUS answered a questionnaire about sociodemographic data, comorbidities and lifestyle habits and consented to access laboratory tests. The most used supplements were vitamins (A, C and D) and iron. Changes in blood count, liver markers and HDL levels were observed. Conclusion: T21 is associated with several clinical conditions that can be diagnosed with tests available in the SUS and for adequate monitoring of this population, physicians must be aware of the comorbidities and the necessary complementary tests.

Keywords: trisomy 21, children, Unified Health System

INTRODUÇÃO

A trissomia do cromossomo 21 (T21) é uma alteração genética com várias comorbidades associadas. A expectativa de vida das pessoas com T21 tem aumentado bastante com a melhoria dos cuidados multidisciplinares. Em 2012, o Ministério da Saúde instituiu normas para a assistência multiprofissional das pessoas T21 (MS, 2013) e, apesar do conhecimento sobre os fatores de risco para diversas doenças associados à T21, muitos médicos, incluindo os da rede pública de saúde, não seguem as diretrizes básicas, mesmo com exames gratuitos e disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS).

Recentemente, publicamos um estudo sobre alterações laboratoriais e hábitos de vida em pessoas T21 atendidas na rede privada (MIYASAKI et al., 2023) e, para avaliar se o perfil se repetia no SUS, convidamos famílias de crianças T21 acompanhadas no Ambulatório de Especialidades do Hospital das Clínicas (AEHC) e Universitário (HU) da Universidade Estadual de Londrina (UEL) para participar desse estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal descritivo, realizado com amostra de conveniência, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UEL (3.637.165/2019).

Os critérios de inclusão foram ser um paciente T21 da pediatria e possuir exames laboratoriais. Após assinatura do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) por um representante legal, foi apresentado à família um questionário e solicitada autorização para uso dos resultados dos exames.

As perguntas foram referentes às condições sócio-demográficas (cidade de moradia, sexo, raça/etnia, tipo de T21, renda familiar, idade materna ao nascimento da criança e grau de escolaridade, diagnóstico antenatal da T21), comorbidades (cardiopatia, alteração auditiva, visual, tireoidiana, doença celíaca, hiperatividade das vias aéreas, artrite reumatoide, diabetes, epilepsia, transtornos do neurodesenvolvimento, anemia, leucemia, alopecia, alergias alimentares e cirurgia cardíaca), uso de suplementos antioxidantes, vitamínicos (A, B12, C e D), minerais (zinco, magnésio, selênio), uso de medicamentos e hábitos alimentares (ingestão de glúten, laticínios, alimentos antioxidantes, açúcar, peixe, uso de panelas de alumínio, consumo de bebidas em embalagem tetra-pack).

RESULTADOS

Após o convite e assinatura do TCLE, familiares de 14 crianças, de 2 meses a 10 anos responderam o questionário e autorizaram a análise dos exames laboratoriais do prontuário. 92,8% relataram ser caucasianos. Duas mães concluíram o terceiro grau, 21,4% o ensino médio e 7,14% o fundamental. A renda era inferior a 2 salários mínimos em 78,5% das famílias, 2-4 em 7,14% e de 4-10 em 14,2%. A média da idade materna ao nascimento da criança foi de 36,2 anos.

O diagnóstico de T21 foi pós-natal em 71,4% das famílias. Nenhum participante usava suplementos além de polivitamínicos (vitaminas A, C e D) e ferro, prescritos pelo pediatra. A maioria não ingeria alimentos antioxidantes (78,6%) e não restringia a ingesta de açúcares (92,8%), laticínios (85,8%), nem glúten (100%) e 71,4% utilizavam panela de alumínio.

Nem todos dispunham dos exames laboratoriais em análise, mas observou-se anemia em 35,8%, valores elevados de HCM em 14,2 % e linfocitose em 42,8% dos participantes. 92,8% com HDL abaixo dos valores de referência e restante do lipidograma normal. Marcadores hepáticos alterados (ALT reduzida em 1/12 e aumentada em 4/12 e AST diminuída em 3/11 e aumentada em 1/11 participantes). A maioria (8/14) apresentava dosagem sérica de creatinina abaixo do normal. Três participantes com baixa concentração de ferro, um com ferritina bastante elevada (i.e., 1675,56, ref.: 5-204 ng/ml) e 45,4% dos 11 pacientes com níveis insuficientes de vitamina D. TSH aumentado com dosagem normal de T4 em 3 lactentes, sendo dois em reposição hormonal. 14,2% relataram hipotireoidismo, 21,4% alergia à proteína do leite e 92,8%, cardiopatia.

DISCUSSÃO

A maioria dos participantes possuía renda familiar reduzida e baixa escolaridade materna, diferentemente do estudo com crianças da rede privada, no qual 60,8% das mães concluíram pós-graduação e 40,7% possuíam renda familiar acima de 10 salários-mínimos. Em comum, 71% do diagnóstico T21 foi pós-natal (MIYASAKI et al., 2023).

A suplementação vitamínica ocorria em 50% dos participantes, de ferro em 35%, nenhuma com antioxidantes e poucas famílias com hábitos alimentares visando diminuir fatores pró-oxidantes, contrariamente ao estudo anterior, no qual havia suplementação com vitaminas, zinco, ferro, ômega-3 e antioxidantes. Medidas visando compensar o estado pró-oxidante da T21 são controversas, mas recomendadas em vários estudos, pois o estresse

oxidativo implica na progressão de doenças neurodegenerativas, frequentes na T21 (BARONE et al., 2018). Não houve variação significativa no hemograma, apesar da indução de anormalidades hematológicas pela triplicação dos genes codificados no cromossomo T21 (MIYASAKI et al., 2023).

A dislipidemia na infância é fator de risco para aterosclerose e coronariopatias na idade adulta e tanto neste estudo (92,8%) quanto no da rede privada (53,1%), a maioria dos participantes apresentou HDL abaixo da referência. Isto pode estar relacionado ao hipotireoidismo, resistência à leptina e ao estado pró-inflamatório observado nesta população. Os marcadores hepáticos (28,5% ALT e 14,2% AST) também estavam alterados em ambos os estudos. Crianças T21 apresentam níveis aumentados de TNF- α , AST e adipocitocinas sugerindo maior risco de inflamação sistêmica e suscetibilidade à doença hepática não alcoólica como revisado no trabalho que publicamos anteriormente (MIYASAKI et al., 2023).

Dos participantes, 92,8% apresentavam dosagem sérica de creatinina abaixo do normal, diferentemente do estudo anterior no qual 26% apresentavam. Valores menores de creatinina podem estar associados a cardiopatia, hepatopatia, distrofia muscular, doença tireoidiana e obesidade. Ainda mais, discute-se que a T21 deveria possuir um gráfico específico de referência, pois os níveis em crianças T21 apresentaram trajetórias diferentes para sexo, idade e comprimento/altura quando comparados com os níveis padrão (NISHINO et al., 2021).

Uma criança com sepse apresentava dosagem elevada de ferritina, sem dosagem de ferro. Este dado seria importante, porque o acúmulo de ferro no cérebro desencadeia a formação de EROS e proteínas beta-amiloides, em um indivíduo já propenso a neurodegeneração precoce (BARONE et al., 2018).

O hipotireoidismo subclínico, definido por concentrações séricas de TSH levemente elevadas e níveis normais de hormônios tireoidianos, é a anormalidade tireoidiana mais comum na T21 e foi observado em 1 paciente, sem dosagem de controle. O diagnóstico se faz após duas medições de TSH acima da referência e embora ainda exista controvérsias quanto a indicação de reposição hormonal para crianças assintomáticas, necessita-se de avaliação cardiovascular (SALERNO et al., 2016).

Todos os participantes possuíam cariótipo confirmando a T21 e possibilitando o encaminhamento para acompanhamento multidisciplinar.

Este estudo tem limitações. Os participantes são uma amostra de conveniência de um hospital universitário, não refletindo exatamente a realidade heterogênea de atendimento do

SUS e sendo um viés de seleção. Por exemplo, a maioria dos participantes (92,8%) era cardiopata, quando a incidência na T21 é de 50%, porém, foi útil para conhecer as diferenças entre o suporte público e privado, estudado anteriormente. Outro fator foi o número reduzido de participantes devido à pandemia de Covid-19 e a ausência de adolescentes, impedindo conclusões sobre essa faixa etária.

CONCLUSÕES:

A T21 está associada a diversas condições clínicas passíveis de diagnóstico e acompanhamento com exames disponíveis no SUS, porém o mesmo é deficiente em relação à rede privada quanto aos exames solicitados, orientação de hábitos alimentares e suplementação. Para uma assistência adequada desta população, além do reforço na inclusão biopsicossocial, se faz urgente a atualização de protocolos do Ministério da Saúde e sociedades médicas e treinamento dos profissionais responsáveis pela mesma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

BARONE, E.; ARENA, A.; HEAD, E.; BUTTERFIELD, AD; PERLUIGI, M. Disturbance of redox homeostasis in Down Syndrome: Role of iron dysmetabolism. **Free Radical Biology and Medicine**, [S. l.], v. 114, n. July 2017, p. 84–93, 2018. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.07.009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes de Atenção à Pessoa com Síndrome de Down**. [s.l: s.n.]. v. 1 Disponível em: www.saude.gov.br.

MIYASAKI, AMM; RADIGONDA, JM; KLEIN, RM; MOREIRA, EG. Blood tests and use of nutritional supplements in a cohort of Brazilian children with trisomy 21. **Jornal de Pediatria**, [S. l.], v. 99, n. 6, p. 610–616, 2023. DOI: 10.1016/j.jped.2023.05.009.

NISHINO, T. et al. Reference serum creatinine levels according to sex, age, and height in children with Down syndrome. **European Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 180, n. 9, p. 2977–2983, 2021. DOI: 10.1007/s00431-021-04078-z.

SALERNO, M.; CAPALBO, D.; CERBONE, M.; DE LUCA, F. Subclinical hypothyroidism in childhood-current knowledge and open issues. **Nature Reviews Endocrinology**, [S. l.], v. 12, n. 12, p. 734–746, 2016. DOI: 10.1038/nrendo.2016.100.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Tabela 1: Dados sociodemográficos e uso relatado de suplementos.

	Lactentes n= 9	Crianças n= 5
Sexo (F/M)	5/4	1/4
Diagnóstico pré-natal de T21 (S/N)	3/6	1/4
Vitamina A (S/N)	6/3	1/4
Vitamina C (S/N)	6/3	1/4
Vitamina D (S/N)	9/0	1/4
Vitamina B12 (S/N)	6/3	1/4
Ferro (S/N)	7/2	0/5

Lactentes: 0-24 meses, Crianças: 25 meses-10anos e 11meses, F: feminino, M: masculino, S: sim, N: não

Tabela 2: Exames de sangue em uma amostra de lactentes e crianças T21.

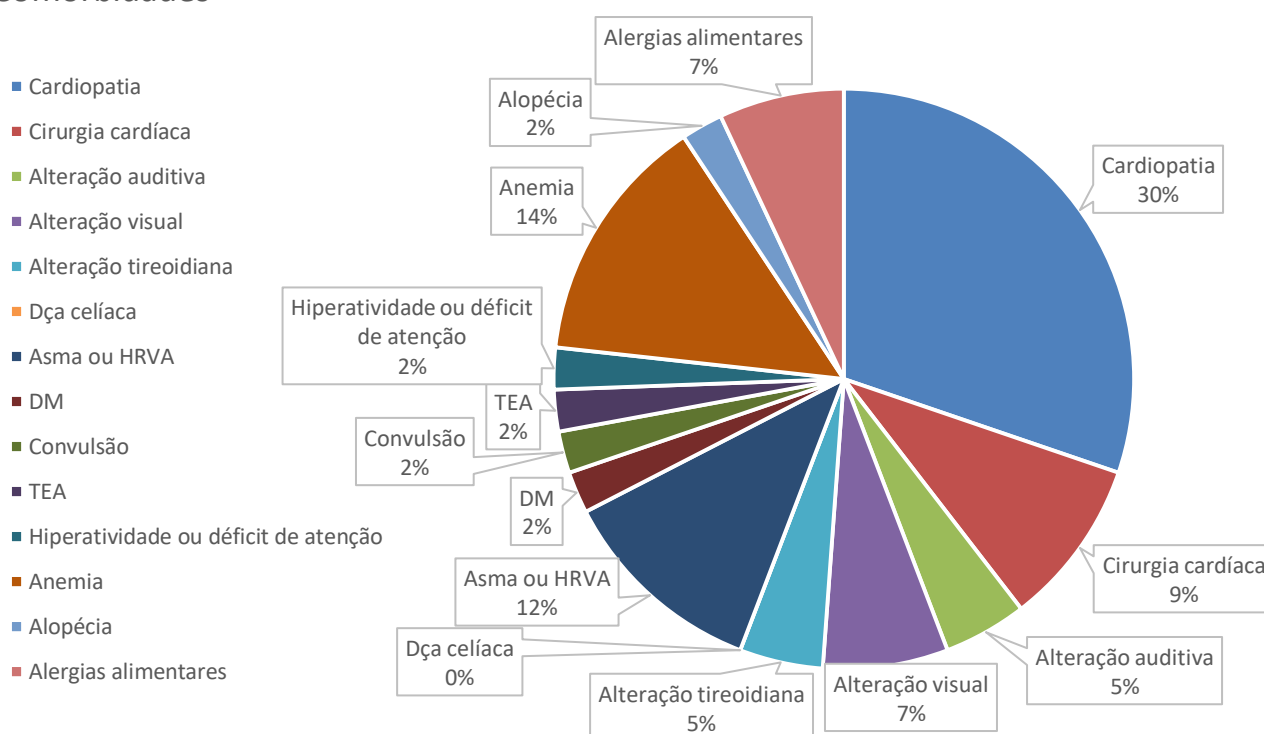
	Lactentes (D/N/A)	Crianças (D/N/A)
Eritrócitos	2/7/0	0/5/0
Hemoglobina	4/4/1	0/5/0
Hematócrito	3/5/1	0/5/0
Volume corpuscular médio	1/8/0	0/5/0
Hemoglobina corpuscular média	1/6/2	0/5/0
Concentração média de hemoglobina corpuscular	0/8/1	0/5/0
Leucócitos	0/8/1	0/5/0
Linfócitos	2/4/3	0/2/3
Plaquetas	2/4/3	1/4/0
Colesterol total	0/6/0	0/5/0
Lipoproteína de baixa densidade – LDL	0/6/0	0/5/0
Lipoproteína de alta densidade – HDL	6/0/0	4/1/0
Alanina aminotransaminase	1/5/1	0/2/3
Aspartato aminotransaminase	1/4/2	2/2/0
Ureia	2/3/0	0/5/0
Creatinina	5/0/0	3/2/0
Ferritina	0/3/1	0/5/0
Ferro	3/2/0	1/4/0
Vitamina D	2/4/0	3/2/0

Lactentes: 0-24 meses, Crianças: 25 meses-10anos e 11meses, D: diminuído, N: normal, A: aumentado

Tabela 3: Frequência de comorbidades relatadas em uma amostra de lactentes e crianças T21.

	SIM	NÃO
Cardiopatia	13	1
Cirurgia cardíaca	4	10
Alteração auditiva	2	12
Alteração visual	3	11
Alteração tireoidiana	2	12
Doença celíaca	0	14
Asma ou hiper-reatividade das vias aéreas	5	9
Diabetes melitus	1	13
Convulsão	1	13
Transtorno do espectro autista	1	13
Hiperatividade com deficiência de atenção	1	13
Anemia	6	8
Alopecia	1	13
Alergias alimentares confirmadas	3	11
Alimentação sem glúten	0	14
Alimentação sem leite animal ou fórmulas infantis	2	12
Uso diário de alimentos antioxidantes	2	12
Uso diário de gorduras saudáveis	1	13
Alimentação com restrição de açúcar	1	13
Preparo dos alimentos em panela de alumínio	10	4
Uso de bebidas acondicionadas em embalagem Tetrapack	3	11
Ingestão frequente de peixe	2	12

Comorbidades



CONCLUSÕES

- a) No estudo da rede privada de saúde, a maioria dos participantes era de etnia caucasiana, com renda familiar superior a 10 salários mínimos e escolaridade materna de nível superior completo, sendo 60,8% com pós-graduação, enquanto que na rede pública de saúde, observamos que a maioria dos participantes também era de etnia caucasiana, com renda familiar reduzida, inferior a 2 salários mínimos em 78,5% das famílias e baixa escolaridade materna (21,4% concluíram o ensino médio). Em comum, 71% do diagnóstico T21 foi pós-natal.
- b) Os dados obtidos referentes ao momento anterior à primeira consulta dos participantes com suporte privado de saúde com um especialista em T21 mostraram que muitas famílias faziam uso de suplementos alimentares (principalmente vitaminas A, C e D; minerais Zn e Fe; ômega-3 e antioxidantes como a curcumina) e adotavam alimentação sem glúten ou laticínios sem supervisão profissional ou indicação individualizada. Alterações no hemograma, dislipidemias (HDL diminuído e/ou triglicérides elevados), marcadores hepáticos (AST e ALT elevados) e inflamatórios (taxa de hemossedimentação, proteína C reativa, ferritina e calprotectina fecal) foram frequentemente encontradas, sugerindo risco aumentado de inflamação sistêmica e intestinal. A homocisteína era baixa em 26% das crianças e adolescentes.
- c) Após a consulta de acompanhamento com especialista em T21, houve aumento da frequência de famílias que relataram uso de probióticos, adoção de dietas sem glúten e/ou laticínios e a não utilização de utensílios de cozinha ou embalagens de alimentos contendo alumínio. Entre os participantes com níveis aumentados de calprotectina (n=13) ou alumínio (n=10) na consulta inicial, houve uma diminuição significativa durante o seguimento.
- d) Na rede pública de saúde, mostrou-se frequente o uso de suplementos vitamínicos (A, C e D) e ferro. Nenhuma família utilizava suplementação antioxidante e poucas adotavam hábitos alimentares específicos. Os principais exames laboratoriais alterados foram valores elevados de HCM, linfocitose, baixo HDL, marcadores hepáticos aumentados, diminuição da creatinina sérica.
- e) Na rede pública de saúde, o acompanhamento da população T21 é deficiente em relação ao da rede privada quanto aos exames laboratoriais solicitados, orientação de hábitos alimentares e suplementação. É necessária a atualização de manuais e protocolos do Ministério da Saúde e de sociedades médicas no cuidado desta população o mais rápido possível.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Suplementos nutricionais (principalmente vitaminas, minerais, ômega-3 e antioxidantes) e probióticos, são frequentemente consumidos por bebês, crianças e adolescentes brasileiros com T21, independentemente de orientação e/ou supervisão profissional e nem sempre citados pelos pais durante a anamnese. Isto pode impactar na conduta médica, pois certos suplementos podem causar efeitos adversos ou interagir com alguns medicamentos. Ainda, probióticos já foram associados a infecções oportunistas causadas por esses agentes.

Várias comorbidades foram observadas recentemente nesta população, sem atualização oficial das orientações de organizações e entidades responsáveis pelo atendimento destes pacientes, como por exemplo, investigação cardiovascular em neonatos, crianças e adultos sem sinais ou sintomas cardiológicos; alerta do aumento da suscetibilidade a infecções e do risco de desenvolver doenças autoimunes; análise mais detalhada de alergias alimentares com longa evolução e/ou de difícil controle; dosagem de vitaminas e minerais e suplementação quando necessária; avaliação rigorosa dos níveis séricos de ferro em neonatos e crianças; lipidograma anual mesmo na ausência de obesidade; avaliação periódica de marcadores hepáticos (AST e ALT), dosagem de rotina de marcadores inflamatórios (taxa de hemossedimentação, proteína C reativa, ferritina e calprotectina fecal) e dosagem sérica de alumínio periodicamente desde a infância, com implementação de protocolos de desintoxicação quando necessário.

Também é importante salientar que não há gráfico de dosagem sérica de creatinina específico para T21, sendo necessária a criação do mesmo para adequado acompanhamento.

De mesma importância, deve-se reforçar a pesquisa da doença celíaca caso a criança apresente sintomas gastrointestinais, considerando que tanto a doença celíaca quanto a sensibilidade ao glúten não celíaca (SGNC) tem maior incidência na população T21.

Enfim, o cuidado à saúde da pessoa com T21 deve ser apoiado por uma equipe multiprofissional contendo médico, dentista, enfermeiro, psicólogo, nutricionista, assistente social, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, fonoaudiólogo, educador físico e pedagogo, com fácil acesso às demais especialidades médicas, quando necessárias. A atenção à saúde na T21 exige um olhar integralizador de cuidado e uma conversa constante com diferentes especialidades.

Faz-se urgente a revisão e inclusão de condutas e protocolos de seguimento da população com T21, com ampla divulgação entre as entidades e sociedades médicas e multidisciplinares, a fim de garantir um rastreio adequado e a implementação de medidas o mais rapidamente possível para melhorar a saúde geral destas pessoas.

O treinamento das equipes deve ocorrer em todos os níveis de atenção à saúde. Em cada ciclo, o atendimento multidisciplinar deverá focar nas principais comorbidades e,

juntamente com a família, instituir condutas e hábitos saudáveis e desenvolvimento das potencialidades da pessoa T21, visando sua qualidade de vida e inserção social e econômica.

O aperfeiçoamento das equipes pode ser instituído como disciplina obrigatória na grade curricular dos cursos técnicos e universitários de ciências da saúde e nos programas de residência médica em Clínica Médica e Saúde da Comunidade, que se tornarão co-responsáveis na divulgação de conhecimentos para as equipes complementares e aos níveis primários de atenção à saúde.

O aperfeiçoamento em todos os níveis poderá ocorrer através de educação continuada obrigatória no âmbito público, multidisciplinar, como pré-requisito na ascensão de nível e promoções. No âmbito privado, como requisito na aquisição de certificados de qualidade hospitalar e credenciamento de atendimento terapêutico na área da saúde.

Visando manter o conhecimento atualizado, todos os aperfeiçoamentos deverão ser revalidados a cada cinco anos ou menos, de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde e entidades responsáveis pelo atendimento desta população. Desta forma o acompanhamento das pessoas T21 será atualizado, equalizado e eficiente.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELRAHMAN, EG.; KAMAL, NM.; ALHARTHI, S.; ALBALAWI, M.; ASSAR, E. Down syndrome patients with normal hearts: are they really normal? **Medicine (United States)**, [S. l.], v. 102, n. 6, 2023. DOI: 10.1097/MD.00000000000032886.

ACOG COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. **Obstetrics & Gynecology**, [S. l.], v. 136, n. 4, p. e48–e69, 2020. Disponível em: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/07/diagnosis-and-management-of-vulvar-skin-disorders>.

AHMAD RATHER, M.; JUSTIN-THENMOZHI, A.; MANIVASAGAM, T.; SARAVANABABU, C.; GUILLEMIN, GJ; ESSA, MM. Asiatic Acid Attenuated Aluminum Chloride-Induced Tau Pathology, Oxidative Stress and Apoptosis Via AKT/GSK-3 β Signaling Pathway in Wistar Rats. **Neurotoxicity Research**, [S. l.], v. 35, n. 4, p. 955–968, 2019. DOI: 10.1007/s12640- 019-9999-2.

ALLDRED, SK; TAKWOINGI, Y.; GUO, B.; PENNANT, M.; DEEKS, JJ; NEILSON, JP; ALFIREVIC, Z. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down’s syndrome screening. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 2017, n. 3, 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD012600.

ALMONDES, KGS; LEAL, GVS; COZZOLINO, SMF; PHILIPPI, ST; RONDÓ, PHC. O papel das selenoproteínas no câncer. **Revista Da Associação Médica Brasileira**, [S. l.], v. 56, n. 4, p. 484–488, 2010.

AMR, NH. Thyroid disorders in subjects with down syndrome: An update. **Acta Biomedica**, [S. l.], v. 89, n. 1, p. 132–139, 2018. DOI: 10.23750/abm.v89i1.7120.

ANAND, NS.; ZEMEL, BS.; PIPAN, M.; KELLY, A.; MAGGE, SN. Diet Quality and Cardiometabolic Risk Factors in Adolescents with Down Syndrome. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, [S. l.], v. 123, n. 2, p. 253–262, 2023. DOI: 10.1016/j.jand.2022.07.017.

ANNERÉN, G.; JOHANSSON, E.; LINDH, U. Trace Element Profiles in Individual Blood Cells from Patients with Down’s Syndrome. **Acta Pædiatrica**, [S. l.], v. 74, n. 2, p. 259–263, 1985. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1985.tb10961.x.

ANNEREN, G.; MAGNUSSON, C. G. M.; NORDVALL, S. L. Increase in serum concentrations of IgG2 and IgG4 by selenium supplementation in children with Down’s syndrome. **Archives of Disease in Childhood**, [S. l.], v. 65, n. 12, p. 1353–1355, 1990. DOI: 10.1136/adc.65.12.1353.

ANTONARAKIS, SE. Down syndrome and the complexity of genome dosage imbalance. **Nature Reviews Genetics**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. 147–163, 2017. DOI: 10.1038/nrg.2016.154.

ANVARI, S.; MILLER, J.; YEH, CY; DAVIS, CM. IgE-Mediated Food Allergy. **Clinical Reviews**

in **Allergy and Immunology**, [S. l.], v. 57, n. 2, p. 244–260, 2019.

ARNSON, Y.; AMITAL, H.; SHOENFELD, Y. Vitamin D and autoimmunity: New aetiological and therapeutic considerations. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S. l.], v. 66, n. 9, p. 1137–1142, 2007. DOI: 10.1136/ard.2007.069831.

AVERSA, T.; LOMBARDO, F.; VALENZISE, M.; MESSINA, MF; SFERLAZZAS, C.; SALZANO, G.; DE LUCA, F.; WASNIEWSKA, M. Peculiarities of autoimmune thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome: An overview. **Italian Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 41, n. 1, p. 1–5, 2015. DOI: 10.1186/s13052-015-0146-2.

BAJ, J. et al. Consequences of Disturbing Manganese Homeostasis. **International Journal of molecular sciences**, [S. l.], v. 24, n. 19, p. 1–55, 2023. DOI: 10.3390/ijms241914959. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37834407>
www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC10573482.

BALACHANDRAN, RC; MUKHOPADHYAY, S.; MCBRIDE, D.; VEEVERS, J.; HARRISON, FE; ASCHNER, Mi; HAYNES, EN.; BOWMAN, AB. Brain manganese and the balance between essential roles and neurotoxicity. **Journal of Biological Chemistry**, [S. l.], v. 295, n. 19, p. 6312–6329, 2020. DOI: 10.1074/jbc.REV119.009453.

BARIŠIĆ, A.; RAVANČIĆ, M. E.; MAJSTORIVIĆ, D.; VRANEKOVIĆ, J. Micronutrient status in children and adolescents with Down syndrome: systematic review and meta-analysis. **Journal of Intellectual Disability Research**, [S. l.], v. 67, n. 8, p. 701–719, 2023. DOI: 10.1111/jir.13042.

BARONE, E.; ARENA, A.; HEAD, E.; BUTTERFIELD, AD; PERLUIGI, M. Disturbance of redox homeostasis in Down Syndrome: Role of iron dysmetabolism. **Free Radical Biology and Medicine**, [S. l.], v. 114, n. July 2017, p. 84–93, 2018. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.07.009.

BEARD, J. Neurocognitive Function and Trace Elements. **The Journal of Nutrition**, [S. l.], v. 133, n. April, p. 1468–1472, 2003.

BENGA, I.; BALTESCU, V.; TILINCA, R.; PAVEL, O.; GHIRAN, V.; MUSCHEVICI, D.; BENGA, G. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of magnesium in epileptic children. **Journal of the Neurological Sciences**, [S. l.], v. 67, n. 1, p. 29–34, 1985. DOI: 10.1016/0022-510X(85)90019-X.

BERTAPELLI, F.; PITETTI, K.; AGIOVLASITIS, S.; GUERRA-JUNIOR, G. Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome—prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review. **Research in Developmental Disabilities**, [S. l.], v. 57, p. 181–192, 2016. DOI: 10.1016/j.ridd.2016.06.018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2016.06.018>.

BIALY, L.; FENTON, T.; SHULHAN-KILROY, J.; JOHNSON, DW.; MCNEIL, DA.; HARTLING, L.

Vitamin D supplementation to improve pregnancy and perinatal outcomes: an overview of 42 systematic reviews. **BMJ Open**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 2–6, 2020. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032626.

BJÖRKSTÉN, B.; BÄCK, O.; GUSTAVSON, KH; HALLMANS, G.; HÄGGLÖF, B.; TÄRNVIK, A. Zinc and immune function in Down's syndrome. **Acta Paediatr Scand**, [S. l.], v. 69, p. 183–187, 1980. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1980.tb07057.x.

BOGART, M. H.; PANDIAN, M. R.; JONES, O. W. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. **Prenatal Diagnosis**, [S. l.], v. 7, n. 9, p. 623–630, 1987. DOI: 10.1002/pd.1970070904.

BONAVENTURA, P.; BENEDETTI, G.; ALBARÈDE, F.; MIOSSEC, P. Zinc and its role in immunity and inflammation. **Autoimmunity Reviews**, [S. l.], v. 14, n. 4, p. 277–85, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.j.autrev.2014.11.008>.

BOYCE, JA et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Summary of the NIAID-sponsored expert panel report. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [S. l.], v. 126, n. 6, p. 1105–1118, 2011. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.008.

BREATNACH, C. R. et al. Cardiac mechanics in infants with Down syndrome in the early neonatal period. **Journal of perinatology** : official journal of the California Perinatal Association, [S. l.], v. 39, n.5, p. 626–633. DOI:10.1038/s41372-019-0354-5.

BRIGELIUS-FLOHÉ, R.; MAIORINO, M. Glutathione peroxidases. **Biochim Biophys Acta**, [S. l.], v. 1830, n. 5, p. 3289–303, 2013. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.11.020.

BUCZYŃSKA, A.; SIDORKIEWICZ, I.; ŁAWICKI, S.; KRĘTOWSKI, A.; ZBUCKA-KRĘTOWSKA, M. Prenatal screening of trisomy 21: Could oxidative stress markers play a role? **Journal of Clinical Medicine**, [S. l.], v. 10, n. 11, p. 2382, 2021. DOI:10.3390/jcm10112382.

BULL, MJ; COMMITTEE ON GENETICS. Clinical report - Health supervision for children with Down syndrome. **Pediatrics**, [S. l.], v. 128, n. 2, p. 393–406, 2011. DOI: 10.1542/peds.2011-1605.

BUSH, D.; GALAMBOS, C.; IVY, DD; ABMAN, SH; WOLTER-WARMERDAM, K.; HICKEY, F. Clinical Characteristics and Risk Factors for Developing Pulmonary Hypertension in Children with Down Syndrome. **Journal of Pediatrics**, 2018. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.06.031.

CAPONE, G.; GOYAL, P.; ARES, W.; LANNIGAN, E. Neurobehavioral Disorders in Children, Adolescents, and Young Adults With Down Syndrome.. **American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)**, [S. l.], v. 142, p. 158–172, 2006. DOI: 10.1002/ajmg.c.30097.

CASTRO, MA; BELTRÁN, FA; BRAUCHI, S.; CONCHA, II. A metabolic switch in brain: Glucose and lactate metabolism modulation by ascorbic acid. **Journal of Neurochemistry**, [S. l.], v. 110,

n. 2, p. 423–440, 2009. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.06151.x.

CENINI, G. et al. Association between frontal cortex oxidative damage and beta- amyloid as a function of age in Down syndrome. **Biochimica et Biophysica Acta.**, [S. l.], v. 1822, n. 2, p. 130–138, 2012. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.10.001.Association.

CHÁVEZ, C. J.; ORTEGA, P.; LEAL, J.; D'ESCRIVAN, A.; GONZÁLEZ, R.; MIRANDA, L. E. Deficiencia de vitamina A y estado nutricional en pacientes con Síndrome de Down. **Anales de Pediatría**, [S. l.], v. 72, n. 3, p. 185–190, 2010. DOI: 10.1016/j.anpedi.2009.10.024.

CHRISTAKOS, S.; DELUCA, H. F. Minireview: Vitamin D: Is there a role in extraskkeletal health? **Endocrinology**, [S. l.], v. 152, n. 8, p. 2930–2936, 2011. DOI: 10.1210/en.2011-0243.

CORNELIUS, A.; GRANTHAM-MCGREGOR, S.; MULLER, D. Nutritional supplementation in Down syndrome: theoretical considerations and current status. **Developmental Medicine & Child Neurology** 2000, [S. l.], v. 42, p. 207-2131–5, 2000. DOI:/10.1017/S0012162200000359. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/s0012162200000359>.

COVARRUBIAS-PINTO, A.; ACUÑA, A. I.; BELTRÁN, F. A.; TORRES-DÍAZ, L.; CASTRO, M. A. Old things new view: Ascorbic acid protects the brain in neurodegenerative disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 16, n. 12, p. 28194–28217, 2015. DOI: 10.3390/ijms161226095.

CUA, CL; HAQUE, U.; SANTORO, S.; NICHOLSON, L.; BACKES, CH. Differences in mortality characteristics in neonates with Down's syndrome. **Journal of Perinatology**, [S. l.], v. 37, n. 4, p. 427–431, 2017. DOI: 10.1038/jp.2016.246. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2016.246>.

DE LA PIEDRA, MJ; ALBERTI, G.; CERDA, J.; CÁRDENAS, A.; PAUL, MA; LIZAMA, M.; LIZAMA MLIZAMA, MC. High frequency of dyslipidemia in children and adolescents with Down Syndrome Alta frecuencia de dislipidemias en niños y adolescentes con Síndrome de Down. **Revista Chilena de Pediatría**, [S. l.], v. 88, n. 5, p. 595–601, 2017. DOI: 10.4067/S0370-41062017000500004.

DE MATTEO, A.; VAJRO, P. Down Syndrome and Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Causal or Casual Relationship? **Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 189, p. 11–13, 2017. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.07.011.

DENIS, I.; POTIER, B.; VANCASSEL, S.; HEBERDEN, C.; LAVIALLE, M. Omega-3 fattyacids and brain resistance to ageing and stress: Body of evidence and possible mechanisms. **Ageing Research Reviews**, [S. l.], v. 12, n. 2, p. 579–594, 2013. DOI: 10.1016/j.arr.2013.01.007.

DEVASSY, JG; NWACHUKWU, ID; JONES, PJH. Curcumin and cancer: Barriers to obtaining a health claim. **Nutrition Reviews**, [S. l.], v. 73, n. 3, p. 155–165, 2015. DOI: 10.1093/nutrit/nuu064.

DR.PIXEL. CAMPINAS: DR PIXEL, 2016. Disponível em: <https://drpixel.fcm.unicamp.br/conteudo/rastreamento-ultrassonografico-de-cromossomopatias-no-primeiro-trimestre-da-gestacao>. Acesso em: 05 Mai. 2023. **Rastreamento ultrassonográfico de cromossomopatias no primeiro trimestre da gestação Dr Pixel**. [s.d.].

DUCE, J. A. et al. Iron-Export Ferroxidase Activity of β -Amyloid Precursor Protein is Inhibited by Zinc in Alzheimer's Disease. **Cell**, [S. l.], v. 142, n. 6, p. 857–867, 2010. DOI: 10.1016/j.cell.2010.08.014.

EISERMANN, MM; DELARAILLÈRE, A.; DELLATOLAS, G.; TOZZI, E.; NABBOUT, R.; DULAC, O.; CHIRON, C. Infantile spasms in Down syndrome—effects of delayed anticonvulsive treatment. **Epilepsy Res**, [S. l.], v. Jun-Jul, n. 55, p. 21–27, 2003. DOI: 10.1016/s0920-1211(03)00088-3.

FERRAZ, IS et al. Vitamin A deficiency and association between serum retinol and IGF- 1 concentrations in Brazilian children with Down syndrome. **Jornal de Pediatria**, 2022. DOI: **10.1016/j.jped.2021.04.003**.

FORT, P.; LIFSHITZ, F.; BELLISARIO, R.; DAVIS, J.; LANES, R.; PUGLIESE, M.; RICHMAN, R.; POST, E. M.; DAVID, R. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. **The Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 104, n. 4, p. 545–549, 1984. DOI: 10.1016/S0022-3476(84)80544-2.

FRANCESCHI, C.; CHIRICOLO, M.; LICASTRO, F.; ZANNOTTI, M.; MASI, M.; MOCCHEGIANI, E.; FABRIS, N. Oral zinc supplementation in Down's syndrome: restoration of thymic endocrine activity and of some immune defects. **Journal of Intellectual Disability Research**, [S. l.], v. 32, n. 3, p. 169–181, 1988. DOI: 10.1111/j.1365-2788.1988.tb01403.x.

FREEMAN, SB et al. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: A report from the National Down Syndrome Project. **Genetics in Medicine**, 2008. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181634867.

FREY, E, BONFIGLIOLI C, FRAWLEY J. "Parents' Use of Social Media for Health Information Before and After a Consultation With Health Care Professionals: Australian Cross-Sectional Study." **JMIR pediatrics and parenting** [S. l.], v. 6, e48012. 20 Oct. 2023, DOI:10.2196/48012.

FRIEDLI, MJ; INESTROSA, NiC. Huperzine a and its neuroprotective molecular signaling in alzheimer's disease. **Molecules**, [S. l.], v. 26, n. 21, 2021. DOI: 10.3390/molecules26216531.

GALAMBOS C, MINIC AD, BUSH D, NGUYEN D, DODSON B, SEEDORF G, et al. (2016) Increased Lung Expression of Anti-Angiogenic Factors in Down Syndrome: Potential Role in Abnormal Lung Vascular Growth and the Risk for Pulmonary Hypertension. **PLoS ONE**, [S.l.], v. 11, n.8, e0159005. DOI:10.1371/journal.pone.0159005.

GAO, G.; YOU, L.; ZHANG, J.; CHANG, YZ; YOU, P. Iron Metabolism, Redox Balance and Neurological Diseases. **Antioxidants**, [S. l.], v. 12, n. 6, p. 1289, 2023. DOI:

10.3390/antiox12091721.

GARCIA-DE LA PUENTE, S.; FLORES-ARIZMENDI, KA; DELGADO-MONTEMAYOR, MJ; VARGAS-ROBLEDI, TT. Lipid profile of Mexican children with Down syndrome. **BMC Pediatrics**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 4–9, 2021. DOI: 10.1186/s12887-021-02542-1.

GARLET, TR; PARISOTTO, EB; DE MEDEIROS, GS; PEREIRA, LCR; MOREIRA, EAM; DALMARCO, EM; DALMARCO, JB; WILHELM FILHO, D. Systemic oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome. **Life Sciences**, [S. l.], v. 93, n. 16, p. 558–563, 2013. DOI: 10.1016/J.LFS.2013.08.017.

GOLDMUNTZ, E.; CRENSHAW, M. L. Genetic aspects of congenital heart defects. *In*: H. D. ALLEN, R. E. SHADDY, D. J. PENNY, T. F. FELTES, & F. Cetta (Eds. .. (org.)). **Moss and Adams' heart disease in infants, children and adolescents including the fetus and young adult**. (9th ed.) ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016.

GOMBART, AF; PIERRE, A.; MAGGINI, S. Editorial: A review of micronutrients and the immune system—Working in harmony to reduce the risk of infection. **Nutrients**, [S. l.], v. Jan 16, n. 12, p. 236, 2020. DOI: 10.3390/nu13114180.

GORDON, S.; LANGAKER, MD. **Prenatal genetic screening**. 2023. DOI: 10.1007/978-3-319-09483-0_346.

GRIMM, A.; FRIEDLAND, K.; ECKERT, A. Mitochondrial dysfunction: the missing link between aging and sporadic Alzheimer's disease. **Biogerontology**, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 281–296, 2016. DOI: 10.1007/s10522-015-9618-4.

GUPTA, NA; KABRA, M. Diagnosis and management of Down syndrome. **Indian Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 81, n. 6, p. 560–567, 2014. DOI: 10.1007/s12098-013-1249-7.

HELM, S.; BLAYNEY, M.; WHITED, T.; NOROOZI, M.; LIN, S.; KERN, S.; GREEN, D.; SALEHI, A. Deleterious effects of chronic folate deficiency in the Ts65Dn mouse model of down syndrome. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [S. l.], v. 11, n. June, p. 1–9, 2017. DOI: 10.3389/fncel.2017.00161.

HOLICK, MF. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. **Annals of Epidemiology**, [S. l.], v. 19, n. 2, p. 73–78, 2009. DOI: 10.1016/j.annepidem.2007.12.001.VITAMIN.

HOLICK, MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**, [S. l.], v. 18, n. 2, p. 153–165, 2017. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1.

HUANG, Zhi; ROSE, Aaron H.; HOFFMANN, Peter R. The role of selenium in inflammation and immunity: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. **Antioxidants and Redox**

Signaling, [S. l.], v. 16, n. 7, p. 705–743, 2012. DOI: 10.1089/ars.2011.4145.

HUBER, PC; ALMEIDA, WP; FÁTIMA, Â. Glutathione e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. **Química Nova**, [S. l.], v. 31, n. 5, p. 1170–1179, 2008.

HUGGARD, D. et al. Altered endotoxin responsiveness in healthy children with Down syndrome. **BMC Immunology**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 1–10, 2018. DOI: 10.1186/s12865-018-0270-z.

HUGGARD, D.; DOHERTY, DG; MOLLOY, EJ. Immune dysregulation in children with Down syndrome. **Frontiers in Pediatrics**, [S. l.], v. 8, n. February, p. 1–10, 2020. DOI: 10.3389/fped.2020.00073.

HUTAFF-LEE, C.; CORDEIRO, L.; TARTAGLIA, N. Cognitive and medical features of chromosomal aneuploidy. In: **Handbook of Clinical Neurology**. [s.l.: s.n.]. v. 111p. 273–279. DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00030-0.

HYUNG, JA; KYOUNG, HK; LEE, J.; HA, JY; HYUNG, HL; KIM, D.; YOON, HJ; KWON, AR; SE, WS. Crystal structure of agmatinase reveals structural conservation and inhibition mechanism of the ureohydrolase superfamily. **Journal of Biological Chemistry**, [S. l.], v. 279, n. 48, p. 50505–50513, 2004. DOI: 10.1074/jbc.M409246200.

IELLAMO, F.; GALANTE, AI; LEGRAMANTE, JM; LIPPI, ME; CONDOLUCI, C.; ALBERTINI, G.; VOLTERRANI, M. Altered autonomic cardiac regulation in individuals with Down syndrome. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, [S. l.], v. 289, n. 6 58-6, p. 1–19, 2005. DOI: 10.1152/ajpheart.00560.2005.

JACOBS, S.; LIE, DC; DECICCO, KL; SHI, Y.; DELUCA, LM; GAGE, FH; EVANS, RM. Retinoic acid is required early during adult neurogenesis in the dentate gyrus. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 103, n.10, p. 3902–3907, 2006. DOI: 10.1073/pnas.0511294103.

KADRABOVÁ, J.; MADÁRIČ, A.; ŠUSTROVÁ, M.; GINTER, E. Changed serum trace element profile in Down's syndrome. **Biological Trace Element Research**, [S. l.], v. 54, n. 3, p. 201–206, 1996. DOI: 10.1007/bf02784431.

KATKOWSKA, M.; GARBACZ, K.; KUSIAK, A. Probiotics: Should all patients take them? **Microorganisms**, [S. l.], v. 9, n. 12, p. 1–14, 2021. DOI: 10.3390/microorganisms9122620.

KAWAHARA, M.; KATO-NEGISHI, M. Link between aluminum and the pathogenesis of Alzheimer's disease: The integration of the aluminum and amyloid cascade hypotheses. **International Journal of Alzheimer's Disease**, [S. l.], v. 2011, p. 1–17, 2011. DOI: 10.4061/2011/276393.

KAWAHARA, M.; KONOHA, K.; NAGATA, T.; SADAKANE, Y. Aluminum and human health: its intake, bioavailability and neurotoxicity. **Biomedical Research on Trace Elements**, [S. l.],

v. 18, n. 3, p. 211–220, 2007.

KELLY, A. et al. Relationships of body composition to cardiac structure and function in adolescents with down syndrome are different than in adolescents without Down syndrome. **Pediatric Cardiology**, [S. l.], v. 40, n. 2, p. 421–430, 2019. DOI: 10.1007/s00246-018-2014-5.

KHAKI-KHATIBI, F.; QUJEQ, D.; KASHIFARD, M.; MOEIN, S. Calprotectin in inflammatory bowel disease. **Clinica Chimica Acta**, [S. l.], v. Nov, n. 510, p. 556–565, 2020.

KHOCHT, A.; RUSSEL, L B.; CANNON, JG; TURNER, B.; JANAL, M. Oxidative burst intensity of peripheral phagocytic cells and periodontitis in Down syndrome. **Journal of Periodontal Research**, [S. l.], v. 49, n. 1, p. 29–35, 2014. DOI: :10.1111/jre.12075.

KIM, DC; KU, SK; BAE, JS. Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. **BMB Reports**, [S. l.], v. 45, n. 4, p. 221–226, 2012. DOI: 10.5483/BMBRep.2012.45.4.221.

KOCAADAM, B.; ŞANLIER, N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, [S. l.], v. 57, n. 13, p. 2889–2895, 2017. DOI: 10.1080/10408398.2015.1077195.

KUSTERS, M. A. A.; VERSTEGEN, R. H. J.; GEMEN, E. F. A.; DE VRIES, E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: A review. **Clinical and Experimental Immunology**, [S. l.], v. 156, n. 2, p. 189–193, 2009. DOI: 10.1111/j.1365- 2249.2009.03890.x.

LANGE, R.; GUENTHER, T.; BUSCH, R.; HESS, J.; SCHREIBER, C. The presence of Down syndrome is not a risk factor Repair, complete atrioventricular septal defect. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, [S. l.], v. 134, p. 304–10, 2007. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.01.026.

LARSEN, EL et al. The effect of long-term treatment with coenzyme Q10 on nucleic acid modifications by oxidation in children with Down syndrome. **Neurobiology of Aging**, [S. l.], v. 67, p. 159–161, 2018. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.03.001. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.03.001>.

LARSON, MK; ASHMORE, JH; HARRIS, KA; VOGELAAR, JL; POTTALA, JV; SPREHE, M.; HARRIS, WS. Effects of omega-3 acid ethyl esters and aspirin, alone and in combination, on platelet function in healthy subjects. **Thrombosis and Haemostasis**, [S. l.], v. 100, n. 4, p. 634–641, 2008. DOI: 10.1160/TH08-02-0084.

LEWANDA, AF; GALLEGOS, MF; SUMMAR, M. Patterns of Dietary Supplement Use in Children with Down Syndrome. [s.l.] : Elsevier Inc., 2018. v. 201 DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.05.022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.022>.

LEŻYK-CIEMNIAK, E.; TWORKIEWICZ, M.; WILCZYŃSKA, D.; SZAFIARSKA-POPŁAWSKA, A.; KROGULSKA, A. Usefulness of Testing for Fecal Calprotectin in Pediatric Gastroenterology

Clinical Practice. **Medical Principles and Practice**, [S. l.], v. 30, n. 4, p.311–319, 2021. DOI: 10.1159/000512631.

LI, F.; MA, J.; GENG, S.; WANG, J.; LIU, J.; ZHANG, J.; SHENG, X. Fecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1-18 months. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 10, n. 3, p. e0119574, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0119574.

LI, Jieliang; YE, Li; WANG, Xu; LIU, Jinping; WANG, Yizhong; ZHOU, Yu; HO, Wenzhe. (-) Epigallocatechin gallate inhibits endotoxin-induced expression of inflammatory cytokines in human cerebral microvascular endothelial cells. **Journal of Neuroinflammation**, [S. l.], v. 9, p. 1–13, 2012. DOI: 10.1186/1742-2094-9-161.

LI, K.; XIAO, G.; RICHARDSON, JJ; TARDY, BL.; EJIMA, H.; HUANG, W.; GUO, J.; LIAO, X.; SHI, B. Targeted Therapy against Metastatic Melanoma Based on Self-Assembled Metal-Phenolic Nanocomplexes Comprised of Green Tea Catechin. **Advanced Science**, 2019. DOI: 10.1002/advs.201801688.

LIANG, B.; EATON-BASSIRI, A.; BUGELSKI, PJ. B cells and beyond: Therapeutic opportunities targeting inflammation. **Inflammation and Allergy - Drug Targets**, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 142–149, 2007. DOI: 10.2174/187152807781696473.

LICASTRO, F. et al. Oral zinc supplementation in Down's syndrome subjects decreased infections and normalized some humoral and cellular immune parameters. **Journal of Intellectual Disability Research**, [S. l.], v. 38, n. 2, p. 149–162, 1994. DOI: 10.1111/j.1365-2788.1994.tb00370.x.

LICASTRO, F.; MELOTTI, C.; PARENTE, R.; DAVIS, LJ; CHIRICOLO, M.; ZANNOTTI, M.; BARBONI, F. Derangement of non-specific immunity in Down syndrome subjects: Low leukocyte chemiluminescence activity after phagocytic activation. **American Journal of Medical Genetics**, [S. l.], v. 246, n. SUPPL. 7, p. 242–246, 1990. DOI: 10.1002/ajmg.1320370749.

LIN, AE; SANTORO, S.; HIGH, FA; GOLDENBERG, P.; GUTMARK-LITTLE, I. Congenital heart defects associated with aneuploidy syndromes: New insights into familiar associations. **American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics**, [S. l.], v. 184, n. 1, p. 53–63, 2020. DOI: 10.1002/ajmg.c.31760.

LIN, LC; WANG, MN; TSENG, TY; SUNG, JS; TSAI, TH. Pharmacokinetics of (-)-Epigallocatechin-3-gallate in conscious and freely moving rats and its brain regional distribution. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, [S. l.], v. 55, p. 1517–1524, 2007. DOI: 10.1021/jf062816a. Disponível em: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>.

LINDQVIST, PG; GISSLER, M.; ESSÉN, B. Is there a relation between stillbirth and low levels of vitamin D in the population? A bi-national follow-up study of vitamin D fortification. **BMC**

Pregnancy and Childbirth, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 1–8, 2023. DOI: 10.1186/s12884-023-05673-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05673-8>.

LOGAN, VIF; GRAY, AR; PEDDIE, MC; HARPER, MJ; HOUGHTON, LA. Long-term vitamin D3 supplementation is more effective than vitamin D2 in maintaining serum 25- hydroxyvitamin D status over the winter months. **British Journal of Nutrition**, [S. l.], v. 109, n. 6, p. 1082–1088, 2013. DOI: 10.1017/S0007114512002851.

LÖWENSTEYN, YN; PHIJFFER, EWEM; SIMONS, JVL; SCHELTEMA, NM; MAZUR, NI; NAIR, H.; BONT, LJB. Respiratory syncytial virus related death in children with Down syndrome. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, [S. l.], v. Aug;39, n. 8, p. 665–670, 2020. DOI: 10.1097/INF.0000000000002666.

MAGGE, SN; ZEMEL, BS; PIPAN, ME.; GIDDING, SS; KELLY, A. Cardiometabolic risk and body composition in youth with down syndrome. **Pediatrics**, [S. l.], v. 144, n. 2, 2019. DOI: 10.1542/peds.2019-0137.

MALAKOOTI, N.; PRITCHARD, MA.; ADLARD, PA; FINKELSTEIN, DI. Role of metal ions in the cognitive decline of down syndrome. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [S. l.], v. 6, n. JUN, p. 1–6, 2014. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00136.

MANG, N.; VIZITIU, AC; ANGHEL, A. Changes in the peripheral blood cell count in pediatric patients with Down syndrome. **Journal of International Medical Research**, [S. l.], v. 47, n. 8, p. 3757–3762, 2019. DOI: 10.1177/0300060519850397.

MANNA, C.; OFFICIOSO, A.; TROJSI, F.; TEDESCHI, G.; LEONCINI, S.; SIGNORINI, C.; CICCOLI, L.; DE FELICE, C. Increased non-protein bound iron in Down syndrome: contribution to lipid peroxidation and cognitive decline. **Free Radical Research**, [S. l.], v. 50, n. 12, p. 1422–1431, 2016. DOI: 10.1080/10715762.2016.1253833.

MARCOVECCHIO, GE et al. Thymic epithelium abnormalities in Di George and Down syndrome patients contribute to dysregulation in T cell development. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 10, n. MAR, p. 1–15, 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00447.

MARQUES, RC; DE SOUSA, AF; DO MONTE, SJH; OLIVEIRA, FE; NOGUEIRA, NN; MARREIRO, DN. Zinc nutritional status in adolescents with Down syndrome. **Biological Trace Element Research**, [S. l.], v. 120, n. 1–3, p. 11–18, 2007. a. DOI: 10.1007/s12011-007-0061-5.

MARQUES, RC; MARREIRO, DN. Aspectos metabólicos e funcionais do zinco na síndrome de Down. **Revista de Nutrição**, [S. l.], v. 19, n. 4, p. 501–510, 2006. DOI: 10.1590/s1415-52732006000400009.

MARQUES, RC; OLIVEIRA, FE; MARQUES, RC; DE SOUSA, AF; DO MONTE, SJH; OLIVEIRA, FE. Zinc nutritional status in adolescents with Down syndrome. **Biological Trace Element Research**, [S. l.], v. 120, p. 11–18, 2007. b. DOI: 10.1007/s12011-007-0061-5.

MAYA, S.; PRAKASH, T.; MADHU, K. D.; GOLI, D. Multifaceted effects of aluminium in neurodegenerative diseases: A review. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 83, p. 746–754, 2016. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.07.035.

MAZUREK, D.; WYKA, J. Down syndrome--genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. **Roczniki Państwowego Zakładu Higieny**, [S. l.], v. 66, n. 3, p. 189–194, 2015.

MAZZONI, GT; FARIA, M.; CASTRO, MJBV; CHAVES, AS; TEIXEIRA, LS; CORREA, MD; PETERSEN, H. Avaliação ultra-sonográfica do osso nasal fetal: Evolução das medidas ao longo da gestação. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, [S. l.], v. 28, n. 3, p. 151–157, 2006. DOI: 10.1590/s0100-72032006000300003.

MCCABE, LL; MCCABE, ERB. Call for change in prenatal counseling for Down syndrome. **American Journal of Medical Genetics, Part A**, 2012. DOI: 10.1002/ajmg.a.35197.

MEGUID, N. A.; KHOLOUSSI, N. M.; AFIFI, H. H. Evaluation of superoxide dismutase and glutathione peroxidase enzymes and their cofactors in egyptian children with Down's syndrome. **Biological Trace Element Research**, [S. l.], v. 81, n. 1, p. 21–28, 2001. DOI: 10.1385/BTER:81:1:21.

MEGUID, NA; DARDIR, AA; EL-SAYED, EM.; AHMED, HH; HASHISH, AF; EZZAT, A. Homocysteine and oxidative stress in Egyptian children with Down syndrome. **Clinical Biochemistry**, [S. l.], v. 43, n. 12, p. 963–967, 2010. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2010.04.058.

MEHDI, Y.; HORNICK, JL; ISTASSE, L.; DUFRASNE, I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. **Molecules**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. 3292–3311, 2013. DOI: 10.3390/molecules18033292.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes de Atenção à Pessoa com Síndrome de Down**. [s.l: s.n.]. v. 1 Disponível em: www.saude.gov.br.

MIYASAKI, AMM; RADIGONDA, JM; KLEIN, RM; MOREIRA, EG. Blood tests and use of nutritional supplements in a cohort of Brazilian children with trisomy 21. **Jornal de Pediatria**, [S. l.], v. 99, n. 6, p. 610–616, 2023. DOI: 10.1016/j.jpmed.2023.05.009.

MOLLOY, CA; MURRAY, DS; KINSMAN, A.; CASTILLO, H.; MITCHELL, T.; HICKEY, FJ; PATTERSON, B. Differences in the clinical presentation of Trisomy 21 with and without autism. **Journal of Intellectual Disability Research**, [S. l.], v. 53, n. 2, p. 143–151, 2009. DOI: 10.1111/j.1365-2788.2008.01138.x.

MORAES, F.P.; COLLA, L. M. Alimentos Funcionais E Nutracêuticos: Definições. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [S. l.], v. 3, n. June, p. 109–122, 2006.

NADEL, L. Down's syndrome: A genetic disorder in biobehavioral perspective. **Genes, Brain and Behavior**, [S. l.], v. 2, n. 3, p. 156–166, 2003. DOI: 10.1034/j.1601-183X.2003.00026.x.

NAVARRO, VJ; KHAN, I.; BJÖRNSSON, E.; SEEFF, LB; SERRANO, J.; HOOFNAGLE, JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. **Hepatology**, [S. l.], v. 65, n. 1, p. 363–373, 2017. DOI: 10.1002/hep.28813.

NICOLAIDES KH, AZAR G, SNIJDERS RJ, Gosden CM. Fetal nuchal oedema: associated malformations and chromosomal defects. **Fetal Diagn Therapy**, [S. l.], v. 7, n. 2, p. 123–31, 1992. DOI: 10.1159/000263659.

NISHINO, T. et al. Reference serum creatinine levels according to sex, age, and height in children with Down syndrome. **European Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 180, n. 9, p. 2977– 2983, 2021. DOI: 10.1007/s00431-021-04078-z.

PALACIOS, C.; KOSTIUK, LK; PEÑA-ROSAS, JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy (Review). **Cochrane Database Systematic Reviews**, [S. l.], n. 7, p. CD008873, 2019. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub4.

PARISOTTO, EB; GIARETTA, AG; ZAMONER, A.; MOREIRA, EAM; FRÖDE, TS; PEDROSA, RC; FILHO, DW. Persistence of the benefit of an antioxidant therapy in children and teenagers with Down syndrome. **Research in Developmental Disabilities**, [S. l.], v.45–46, p. 14–20, 2015. DOI: 10.1016/j.ridd.2015.07.010.

PARISOTTO, EB; VIDAL, V.; GARCÍA-CERRO, S.; LANTIGUA, S.; WILHELM FILHO, D.; SANCHEZ-BARCELÓ, EJ; MARTÍNEZ-CUÉ, C.; RUEDA, N. Chronic melatonin administration reduced oxidative damage and cellular senescence in the hippocampus of a mouse model of Down syndrome. **Neurochemical Research**, [S. l.], v. 41, n. 11, p. 2904– 2913, 2016. DOI: 10.1007/s11064-016-2008-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-016-2008-8>.

PARRA, P.; COSTA, R.; DE ASÚA, DR; MOLDENHAUER, F.; SUÁREZ, C. Atherosclerotic surrogate markers in adults with Down syndrome: A case-control study. **Journal of Clinical Hypertension**, 2017. DOI: 10.1111/jch.12890.

PELLEGRINI, F. P.; MARINONI, M.; FRANGIONE, V.; TEDESCHI, A.; GANDINI, V.; CIGLIA, F.; MORTARA, L.; ACCOLLA, R. S.; NESPOLI, L. Down syndrome, autoimmunity and T regulatory cells. **Clinical and Experimental Immunology**, [S. l.], v. 169, n. 3, p. 238– 243, 2012. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2012.04610.x.

PEPE, G. et al. Prospective evaluation of autoimmune and non-autoimmune subclinical hypothyroidism in down syndrome children. **European Journal of Endocrinology**, [S. l.], v. 182, n. 3, p. 385–392, 2020. DOI: 10.1530/EJE-19-0823.

PERALTA, CFA; BARINI, R. Ultrassonografia obstétrica entre a 11^a e a 14^a semanas: Além do rastreamento de anomalias cromossômicas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, [S. l.], v. 33, n. 1, p. 49–57, 2011. DOI: 10.1590/S0100-72032011000100008.

PERLUIGI, Marzia et al. Oxidative stress occurs early in Down syndrome pregnancy: A redox

proteomics analysis of amniotic fluid. **Proteomics - Clinical Applications**, [S. l.], v. 5, n. 3–4, p. 167–178, 2011. DOI: 10.1002/prca.201000121.

PICKERING, G.; MAZUR, A.; TROUSSELARD, M.; BIENKOWSKI, P.; YALTSEWA, N.; AMESSOU, M.; NOAH, L.; POUTEAU, E. Magnesium status and stress: The vicious circle concept revisited. **Nutrients**, [S. l.], v. 12, n. 12, p. 1–21, 2020. DOI: 10.3390/nu12123672.

PINTO JÚNIOR, W. Diagnóstico pré-natal. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 139–157, 2002. DOI: 10.1590/S1413-81232002000100013.

POGRIBNA, M.; MELNYK, S.; POGRIBNY, I.; CHANGO, A.; YI, P.; JAMES, SJ. Homocysteine metabolism in children with Down syndrome: In vitro modulation. **American Journal of Human Genetics**, [S. l.], v. 69, n. 1, p. 88–95, 2001. DOI: 10.1086/321262.

RACHIDI, Mohammed; LOPES, Carmela. Mental retardation and human chromosome 21 gene overdosage: from functional genomics and molecular mechanisms towards prevention and treatment of the neuropathogenesis of Down Syndrome. *In*: CLELLAND, J. (eds) (org.). **Genomics, Proteomics, and the Nervous System. Advances in Neurobiology**. [s.l.]: Springer, New York, NY, 2011. p. 21–86. DOI: 10.1007/978-1-4419-7197-5_2.

RAM, G.; CHINEN, J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. **Clinical and Experimental Immunology**, [S. l.], v. 164, n. 1, p. 9–16, 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04335.x.

REVILLA, NR; MARTÍNEZ-CUÉ, C. Antioxidants in down syndrome: From preclinical studies to clinical trials. **Antioxidants**, [S. l.], v. 9, n. 8, p. 1–23, 2020. DOI: 10.3390/antiox9080692.

ROIZEN, N. J.; AMAROSE, A. P. Hematologic abnormalities in children with Down syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, [S. l.], v. 46, n. 5, p. 510–512, 1993. DOI: 10.1002/ajmg.1320460509.

ROIZEN, NJ; PATTERSON, D. Down's syndrome. **Lancet**, [S. l.], v. 12, n. 361, p. 1281–1289, 2003.

ROY-VALLEJO, E.; GALVÁN-ROMÁN, JM; MOLDENHAUER, F.; REAL DE ASÚA, Di. Adults with Down syndrome challenge another paradigm: When aging no longer entails arterial hypertension. *Journal of Clinical Hypertension*, 2020. DOI: 10.1111/jch.13930.

RUGARLI, EI; LANGER, T. Mitochondrial quality control: A matter of life and death for neurons. **EMBO Journal**, [S. l.], v. 31, n. 6, p. 1336–1349, 2012. DOI: 10.1038/emboj.2012.38.

SAADAH, O.; KHAYAT, A.; ABUSHARIFAH, O.; ALAIFAN, MA; KAMAL, NM; YAGOUB, BT; ALHUSSAINI, BH. Liver function changes following the introduction of a gluten-free diet in patients with celiac disease. **Clinical and Experimental Hepatology**, 2021. DOI: 10.5114/ceh.2021.111003.

SAGHAZADEH, A.; MAHMOUDI, M.; ASHKEZARI, AD; REZAI, 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**, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 1–20, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0175437.

SALERNO, M.; CAPALBO, D.; CERBONE, M.; DE LUCA, F. Subclinical hypothyroidism in childhood-current knowledge and open issues. **Nature Reviews Endocrinology**, [S. l.], v. 12, n. 12, p. 734–746, 2016. DOI: 10.1038/nrendo.2016.100.

SARRIS, J. et al. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. **World Journal of Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 23, n. 6, p. 424–455, 2022. DOI: 10.1080/15622975.2021.2013041.

SAVARINO, G.; CORSELLO, A.; CORSELLO, G. Macronutrient balance and micronutrient amounts through growth and development. **Italian Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 47, n. 1, p. 1–14, 2021. DOI: 10.1186/s13052-021-01061-0.

SCALA, I.; VALENTI, D.; D'ANIELLO, VS; MARINO, M.; RICCIO, MP; BRAVACCIO, C.; VACCA, RA; STRISCIUGLIO, P. Epigallocatechin-3-gallate plus omega-3 restores the mitochondrial complex i and f0 f1-atp synthase activities in pbmcs of young children with down syndrome: A pilot study of safety and efficacy. **Antioxidants**, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 1– 18, 2021. DOI: 10.3390/antiox10030469.

SCHIEVE, LA et al. "Health of children 3 to 17 years of age with Down syndrome in the 1997-2005 national health interview survey." **Pediatrics**, [S. l.], v. 123, n. 2, 2009, e253-60. DOI:10.1542/peds.2008-1440.

SETHUPATHY, P.; BOREL, C.; GAGNEBIN, M.; GRANT, GR; DEUTSCH, S.; ELTON, TS; HATZIGEORGIU, AG; ANTONARAKIS, SE. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: A mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. **American Journal of Human Genetics**, [S. l.], v. 81, n. 2, p. 405–413, 2007. DOI: 10.1086/519979.

SHARR, C. et al. Detecting celiac disease in patients with Down syndrome. **American Journal of Medical Genetics, Part A**, [S. l.], v. 170, n. 12, p. 3098–3105, 2016. DOI: 10.1002/ajmg.a.37879.

SMITH, AM et al. Pulmonary hypertension and myocardial function in infants and children with Down syndrome. **Archives of Disease in Childhood**, [S. l.], v. 105, n.11, p. 1031-1034, 2020. DOI:10.1136/archdischild-2019-318178

SONG, C.; HE, J.; CHEN, J.; LIU, Y.; XIONG, F.; WANG, Y.; LI, T. Effect of the one-carbon unit cycle on overall DNA methylation in children with Down's syndrome. **Molecular Medicine Reports**, [S. l.], v. 12, n. 6, p. 8209–8214, 2015. DOI: 10.3892/mmr.2015.4439. Disponível em: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2015.4439/abstract>. Acesso em: 24 mar. 2021.

SOPO, SM. et al. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. **Clinical and Experimental Allergy**, [S. l.], v. 42, n.8, p. 1257-65, 2012. DOI:10.1111/j.1365-2222.2012.04027.x.

STAGI, S.; LAPI, E.; ROMANO, S.; BARGIACCHI, S.; BRAMBILLA, A.; GIGLIO, S.; SEMINARA, S.; MARTINO, M. Determinants of vitamin D levels in children and adolescents with Down syndrome. **International Journal of Endocrinology**, [S. l.], v. 2015, n. 896758, 2015. DOI: 10.1155/2015/896758.

SUEZ, J.; ZMORA, N.; SEGAL, E.; ELINAV, E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. **Nature Medicine**, [S. l.], v. 25, n. 5, p. 716–729, 2019. DOI: 10.1038/s41591-019-0439-x.

SUKLA, K. K.; JAISWAL, S. K.; RAI, A. K.; MISHRA, O. P.; GUPTA, V.; KUMAR, A.; RAMAN, R. Role of folate-homocysteine pathway gene polymorphisms and nutritional cofactors in Down syndrome: A triad study. **Human Reproduction**, [S. l.], v. 30, n. 8, p. 1982–1993, 2015. DOI: 10.1093/humrep/dev126.

TANGVORAPHONKCHAI, K.; DAVENPORT, A. Magnesium and cardiovascular disease. **Advances in Chronic Kidney Disease**, [S. l.], v. 25, n. 3, p. 251–260, 2018. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.02.010.

TANUMIHARDJO, SA. Biological evidence to define a vitamin A deficiency cutoff using total liver vitamin A reserves. **Experimental Biology and Medicine**, [S. l.], v. 246, n. 9, p. 1045–1053, 2021. DOI: 10.1177/1535370221992731.

TEMPSKI, PZ; MIAYHARA, KL; ALMEIDA, MD; OLIVEIRA, RIB; OYAKAWA, A.; BATTISTELLA, LR. Down syndrome health care protocol - IMREA/HCFMUSP. **Acta Fisiátrica**, [S. l.], v. 18, n. 4, p. 175–186, 2011. DOI: 10.5935/0104-7795.20110003.

THAIPISUTTIKUL, P.; GALVIN, JE. Use of medical foods and nutritional approaches in the treatment of Alzheimer's disease. **Clinical Practice (London, England)**, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 199–209, 2012. DOI: 10.2217/cpr.12.3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>.

THIEL, R. J.; FOWKES, S. W. Down syndrome and epilepsy: A nutritional connection? **Medical Hypotheses**, [S. l.], v. 62, n. 1, p. 35–44, 2004. DOI: 10.1016/S0306-9877(03)00294-9.

TIANO, L.; PADELLA, L.; SANTORO, L.; CARNEVALI, P.; PRINCIPI, F.; BRUGÈ, F.;

GABRIELLI, O.; LITTARRU, GP. Prolonged coenzyme Q10 treatment in Down syndrome patients, effect on DNA oxidation. **Neurobiology of Aging**, [S. l.], v. 33, n. 3, p. 626.e1- 626.e8, 2012. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.025. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.025>.

TSAO, R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. **Nutrients**, 2010. DOI: 10.3390/nu2121231.

VACCA, RA et al. Down syndrome: Neurobiological alterations and therapeutic targets. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 98, n. October 2018, p. 234–255, 2019. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.01.001.

VACCA, RA; VALENTI, D. Green tea EGCG plus fish oil omega-3 dietary supplements rescue mitochondrial dysfunctions and are safe in a Down's syndrome child. **Clinical Nutrition**, [S. l.], v. 34, n. 4, p. 783–784, 2015. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.04.012.

VACCA, RA; VALENTI, D.; CACCAMESE, S.; DAGLIA, M.; BRAIDY, N.; NABAVI, SM. Plant polyphenols as natural drugs for the management of Down syndrome and related disorders. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 71, p. 865–877, 2016. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.10.023.

VALENTI, D.; DE BARI, L.; DE FILIPPIS, B.; HENRION-CAUDE, A.; VACCA, RA. Mitochondrial dysfunction as a central actor in intellectual disability-related diseases: An overview of Down syndrome, autism, Fragile X and Rett syndrome. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, 2014. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.01.012.

VALENTI, D.; DE BARI, L.; DE RASMO, D.; SIGNORILE, A.; HENRION-CAUDE, A.; CONTESTABILE, A.; VACCA, RA. The polyphenols resveratrol and epigallocatechin-3- gallate restore the severe impairment of mitochondria in hippocampal progenitor cells from a Down syndrome mouse model. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**, [S. l.], v. 1862, n. 6, p. 1093–1104, 2016. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.03.003.

VENTURA, M.; MELO, Mi; CARRILHO, F. Selenium and thyroid disease: From pathophysiology to treatment. **International Journal of Endocrinology**, [S. l.], v. 2017, p. 1297658, 2017. DOI: 10.1155/2017/1297658.

VIMALESWARAN, KS et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional mendelian randomization analysis of multiple cohorts. **PLoS Medicine**, [S. l.], v. 10, n. 2, 2013. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001383.

WAGNER, CL; GREER, FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. **Pediatrics**, [S. l.], v. 122, n. 5, p. 1142–1152, 2008. DOI: 10.1542/peds.2008-1862.

WAKIGUCHI, H. et al. Long-lasting non-IgE-mediated gastrointestinal cow's milk allergy in infants

with Down syndrome. **Pediatric Allergy and Immunology**, [S. l.], v.26, n.8, p. 821-3, 2015. DOI:10.1111/pai.12351.

WHOOTEN, R.; SCHMITT, J.; SCHWARTZ, A. Endocrine manifestations of Down syndrome. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, [S. l.], v. 25, n. 1, p. 61- 66., 2018. DOI: 10.1097/MED.0000000000000382.Endocrine.

WIMALAWANSA, SJ. Infections and Autoimmunity — The Immune System and Vitamin D: A Systematic Review. **Nutrients**, [S. l.], v. 15, n. 17, p. 3842, 2023. DOI: 10.3390/nu15173842.

WORTSMAN, J.; MATSUOKA, L. Y.; CHEN, T. C.; LU, Z.; HOLICK, M. F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. **American Journal of Clinical Nutrition**, [S. l.], v. 72, n. 3, p. 690–693, 2000. DOI: 10.1093/ajcn/72.3.690.

XAVIER, JM; RODRIGUES, CMP; SOLÁ, S. Mitochondria: Major regulators of neural development. **The Neuroscientist**, [S. l.], v. 22, n. 4, p. 346–358, 2016. DOI: 10.1177/1073858415585472.

XUAN, Y.; ZHAO, HY; LIU, JM. Vitamin D and Type 2 diabetes mellitus. **Journal of Diabetes**, [S. l.], v. 5, n. 3, p. 261–267, 2013. DOI: 10.1111/1753-0407.12024.

ZAKI, ME; EL-BASSYOUNI, HT; TOSSON, AMS; YOUNESS, E.; HUSSEIN, J. Coenzyme Q10 and pro-inflammatory markers in children with Down syndrome: clinical and biochemical aspects. **Jornal de Pediatria**, [S. l.], v. 93, n. 1, p. 100–104, 2017. DOI: 10.1016/j.jpedp.2016.04.007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedp.2016.04.007>.

ZIS, P.; STRYDOM, A. Clinical aspects and biomarkers of Alzheimer's disease in Down syndrome. **Free Radical Biology and Medicine**, [S. l.], v. 114, p. 3–9, 2018. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.08.024.

ZUGAIB, M. ZUGAIB OBSTETRICIA 2 EDIÇÃO_RASTREAMENTO DAS ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS. In: **Zugaib Obstetricia**. [s.l: s.n.]. p. 1128–1146.

8. APÊNDICES

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Marcadores sanguíneos, comorbidades, uso de suplementos alimentares e fatores dietéticos em uma população de crianças e adolescentes brasileiros com trissomia do 21.

Pesquisador: Estefania Gastaldello Moreira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 18809719.6.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Stricto sensu

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.637.165

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional longitudinal retrospectivo. Os pais ou cuidadores fornecerão os resultados dos exames laboratoriais da criança ou adolescente e responderão um questionário sobre a presença de comorbidades, uso de suplementos alimentares e fatores dietéticos referentes à consulta inicial e à consulta realizada 12 meses após a inicial.

A síndrome de Down ou trissomia do 21 (T21) é a alteração cromossômica mais frequente na população e sua incidência é estimada em 1 a cada 600-800 nascidos vivos. No Brasil existem, aproximadamente, 300 mil pessoas com T21. Apesar das várias comorbidades apresentadas pelas pessoas com T21, a expectativa de vida aumentou grandemente nas últimas décadas devido aos progressos na área da saúde. Esse aumento na expectativa de vida revelou algumas comorbidades mais frequentes na T21 como obesidade, resistência à insulina, dislipidemia, aterosclerose, Doença de Alzheimer de início precoce.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo a pesquisadora apresenta como Objetivo geral a construção de “um banco de dados com informações sobre exames laboratoriais, presença de comorbidades, uso de suplementos alimentares e fatores dietéticos de uma população de crianças e adolescentes brasileiros com T21.” e como objetivo secundário “ a) Usar os dados (exames laboratoriais e questionário) referentes à primeira consulta para determinar a frequência de problemas médicos (clínicos e

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

M: LONDRINA

Telefone: **unicípio:**

E-mail: cep268@uel.br

laboratoriais) em uma população de crianças e adolescentes brasileiros com T21. b) Investigar possíveis associações de estilos de vida (dieta, uso de suplementos, fatores dietéticos) com os problemas médicos observados. c) Usar o questionário referente à primeira consulta para mapear os principais suplementos alimentares utilizados na referida população. d) Comparar os exames laboratoriais realizados para a consulta de seguimento com os exames iniciais para determinar alterações após orientações médicas. e) Investigar possíveis associações entre mudanças no estilo de vida (dieta, uso de suplementos) com as alterações observadas nos exames laboratoriais. ”

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

Segundo a pesquisadora “O estudo não trará riscos para a saúde dos participantes pois envolverá a análise de dados de exames já realizados para suas consultas de rotina e de questionários a serem respondidos pelos seus familiares.” Haverá um risco mínimo de desconforto para os familiares que responderem o questionário caso alguma pergunta lhes traga lembrança desagradável. Algum outro risco é imprevisível. Interessante que a pesquisadora divide em três categorias de risco, uma para a saúde do paciente (sem risco já que os exames já foram realizados para outras finalidades), outro para a Família, a qual irá responder ao questionário (classificando este de risco mínimo relacionado a desconforto originado de lembranças desagradáveis) e finalmente considera a imprevisibilidade de outros riscos.

Benefícios

Segundo a pesquisadora “Não existe hoje um mapeamento dos principais problemas clínicos e laboratoriais em crianças e adolescentes brasileiros com T21.” Contudo afirma que haverá benefício no que se refere a “conscientização de gestores de saúde e médicos não especialistas que atendem essa população sobre a importância de monitoramento desses principais problemas bem como uma intervenção precoce para correção dos mesmos.” Além disso acredita que os dados poderão “gerar conhecimento sobre a influência do uso de algum suplemento ou de alguma conduta relacionada à alimentação que possa vir a impactar positiva ou negativamente os marcadores bioquímicos.” Novamente a pesquisadora desmembra a análise de benefícios, um primeiro (mais prático) para sobre o monitoramento e intervenção dos problemas de saúde e um segundo (mais teórico) sobre a própria ciência.; o que nos parece bastante positivo e revela que a pesquisadora procura refletir sobre os vários possíveis níveis e esferas tanto dos riscos como dos benefícios.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: M LONDRINA

Telefone:

(41) 3071-5155

E-mail: cep268@uel.br

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional longitudinal retrospectivo. Os pais ou cuidadores fornecerão os resultados dos exames laboratoriais da criança ou adolescente e responderão um questionário sobre a presença de comorbidades, uso de suplementos alimentares e fatores dietéticos referentes à consulta inicial e à consulta realizada 12 meses após a inicial.

Critérios de inclusão: Ter T21 de qualquer tipo (trissomia livre, mosaicismo, translocação), idade até 18 anos e exames laboratoriais que contemplem ao menos hemograma, lipidograma e glicemia realizados entre de janeiro de 2018 e dezembro de 2019.

Critérios de exclusão: Para a construção inicial do banco de dados, não haverá critérios de exclusão.

Será apresentada a prevalência das principais condições clínicas, alterações laboratoriais, principais suplementos utilizados e principais condutas alimentares adotadas. Para avaliação da influência do sexo, idade, escolaridade dos cuidadores, uso de suplementos específicos ou condutas dietéticas em marcadores laboratoriais específicos, análises estatísticas multivariadas serão empregadas. Principais ocorrências clínicas e laboratoriais em crianças e adolescentes com T21 representam o Desfecho primário e como Desfechos secundários, a pesquisadora considera os investigação se haveria impacto nos exames laboratoriais a partir do “uso de suplemento alimentar específico” ou exames “adoção de condutas dietéticas específicas”, nos casos em que os exames laboratoriais se mostrarem mais frequentemente alterados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O cronograma está devidamente apresentado no formato de mês um, mês 2, etc... após a aprovação pelo comitê de ética em pesquisa, contudo a plataforma Brasil tem um formato que exige a informação de outra maneira, desta forma temos que o projeto tem previsão de início para 01/10/2019 e término em 30/09/2022. Segundo a pesquisadora “Um resumo do estudo juntamente com um convite para participação será enviado aos familiares das crianças e adolescentes com T21 atendidos pelos principais especialistas em T21 do Brasil através de grupos de mídias sociais (Facebook, WhatsApp, Instagram).” Serão incluídos 250 participantes na pesquisa. A folha de rosto está devidamente preenchida e assinada pelo Vice chefe do departamento. Segundo informações da pesquisadora serão gastos 300,00 Reais (tonner e papel) com financiamento da própria pesquisadora. O TCLE está devidamente apresentado.

Recomendações:

Não se aplica.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone:

E-mail: cep268@uel.br

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado(a) Pesquisador(a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade apresenta-Lo aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Ressaltamos, para início da pesquisa, as seguintes atribuições do pesquisador, conforme Resolução CNS 466/2012 e 510/2016:

A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe:

- conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;
- apresentar dados solicitados pelo sistema CEP/CONEP a qualquer momento;
- desenvolver o projeto conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores e pessoal técnico integrante do projeto;
- justificar fundamentadamente, perante o sistema CEP/CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Coordenação CEP/UEL.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1411080.pdf	05/09/2019 16:27:48		Aceito
Outros	Resposta_pendencias_CEP.pdf	05/09/2019 16:26:40	Estefania Gastaldello Moreira	Aceito
TCLE / Termos de	TCLE_SD_UEL_revisto.pdf	05/09/2019	Estefania	Aceito

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDINA

Telefone:

E-mail: cep268@uel.br

Continuação do Parecer: 3.637.165

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_SD_UEL_revisto.pdf	16:22:57	Gastaldello Moreira	Aceito
Folha de Rosto	RostoChefeDepartamento.pdf	12/08/2019 10:08:43	Estefania Gastaldello Moreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	08/08/2019 16:04:52	Estefania Gastaldello Moreira	Aceito
Brochura Pesquisa	QUESTIONARIO.pdf	08/08/2019 15:15:52	Estefania Gastaldello Moreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_SD_UEL.pdf	08/08/2019 15:12:49	Estefania Gastaldello Moreira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 11 de Outubro de 2019

Assinado por:
Oswaldo Coelho Pereira Neto
(Coordenador(a))

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone:

E-mail: cep268@uel.br

QUESTIONÁRIO

Nome da criança/adolescente: _____

Responsável pelo preenchimento do questionário:

Nome: _____

Telefone de contato: _____

E2mail para contato: _____

DADOS SÓCIOFDEMOGRÁFICOS

Data de nascimento: ____/____/____

Cidade e estado de moradia: _____

Sexo: _____

Cor da pele/etnia: (assinale abaixo)

0 – branca

1 – negra

2 – amarela

3 – mulata

4 – parda

5 – indígena

Tipo de T21: (assinale abaixo)

0 – trissomia livre

1 – translocação

22 mosaicismos

3 – não sei

Renda familiar: (assinale abaixo)

0 – até 2 salários mínimos

1 – de 2 a 4 salários mínimos

2 – de 4 a 10 salários mínimos

3 – de 10 a 20 salários mínimos

4 – acima de 20 salários mínimos

Quantas pessoas vivem desta renda? _____

Idade da mãe no nascimento: _____

Grau de escolaridade atual da mãe ou do principal cuidador: (assinale abaixo)

0 – primeiro grau incompleto

1 – primeiro grau completo

2 – segundo grau incompleto

3 – segundo grau completo

4 – terceiro grau incompleto

5 – terceiro grau completo

6 – pós2graduação

Médico que fez a solicitação dos exames que serão enviados: _____

COMORBIDADES

Os exames pré-natais indicaram o diagnóstico da T21? (assinale abaixo)

0 – não

1 – sim

Assinale com um X, na tabela abaixo, condições clínicas já diagnosticadas na criança ou adolescente.

Assinale a especificação também.

Condição	Sim?	Idade no diagnóstico	Especificação
12 Cardiopatia			a) CIA b) CIV c) DSAV
22 Alteração auditiva			a) usa aparelho auditivo b) não usa aparelho auditivo
32 Alteração de visão			a) hipermetropia b) miopia c) astigmatismo d) catarata
42 Alteração na tireóide			a) hipotireoidismo subclínico * b) hipotireoidismo clínico c) hipertireoidismo d) doença autoimune
52 Doença celíaca			a) sintomas clínicos b) anticorpos positivos c) biópsia positiva
62 Asma ou hiper2reatividade das vias aéreas			
72 Artrite reumatoide			
82 Diabetes			a) tipo I b) tipo II
92 Convulsão			
102 Síndrome de West			
112 TEA/autismo			
122 Hiperatividade com deficiência de atenção (TDAH)			
132 Anemia			
142 Leucemia			
152 Alopecia (queda de cabelo)			
162 Alergias alimentares confirmadas			a) leite animal b) ovo c) outras (qual) _____ _____ d) múltiplas (quais) _____ _____

* quando há aumento do TSH na ausência de alteração dos níveis de T3 e T4.

Seu filho fez cirurgia para corrigir um problema cardíaco? (assinale abaixo)

0 – não

1 2 sim

Liste medicamentos e a dose diária (em mg) que a criança ou adolescente usa diariamente para corrigir alguma condição assinalada na tabela acima:

SUPLEMENTOS ALIMENTARES

Data da primeira consulta com o médico especialista: ____/____/____

Data da consulta de um ano com o médico especialista: ____/____/____

Na tabela abaixo, assinale com um X os suplementos que a criança ou adolescente fazia uso antes de sua primeira consulta com o médico especialista e na consulta realizada um ano após a primeira consulta. Nesta tabela, considere somente suplementos e não fontes alimentares (por ex., somente assinale cúrcuma se a usa como suplemento e não como açafrão na comida). Use as linhas em branco para indicar outros suplementos que fazia ou faz uso e que não estejam indicados.

Suplemento	Antes da primeira consulta	Na consulta realizada um ano após a primeira consulta
Vitamina A		
Vitamina C		
Vitamina D		
Vitamina B12		
Sulfato ferroso		
Zinco		
Magnésio		
Ômega23 ou DHA ou EPA		
Selênio		
Nutrivene		
Protocolo nacional similar ao Nutrivene		
Cúrcuma		
Resveratrol		
Luteolina		
Rutina		
EGCG		
Glutathione		
Metilfolato		
Magnésio		
Probiótico		
Coenzima Q10		
Clorela		
Bioray		
Melatonina		
Huperzina		

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“Marcadores sanguíneos, comorbidades, uso de suplementos alimentares e fatores dietéticos em uma população de crianças e adolescentes brasileiros com trissomia do 21.”

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidar a criança ou adolescente sob sua responsabilidade para participar da pesquisa **“Marcadores sanguíneos, comorbidades, uso de suplementos alimentares e fatores dietéticos em uma população de crianças e adolescentes brasileiros com trissomia do 21”**. O objetivo da pesquisa é obter informações sobre exames laboratoriais, presença de comorbidades, uso de suplementos alimentares e fatores dietéticos de uma população de crianças e adolescentes brasileiros com T21 junto a famílias que têm a oportunidade de fazer com frequência exames laboratoriais em seus filhos para mapearmos o panorama brasileiro. A participação da criança ou adolescente é muito importante e participando do estudo você está sendo convidado a:

- 1) Fornecer para a pesquisadora principal os resultados dos exames laboratoriais que a criança ou adolescente fez. Precisamos de dois exames. Os que foram realizados antes dele(a) ser atendido(a) pelo médico especialista em T21, ou seja, os exames realizados para a primeira consulta. E os exames que foram realizados para a consulta de 1 ano após a primeira consulta.
- 2) Responder um questionário com perguntas sobre eventuais problemas de saúde que a criança ou adolescente apresentou ou apresenta; suplementos alimentares usados; e algumas condutas alimentares (ex., uso de panela de alumínio, dieta restrita em gluten, etc). Esse questionário será enviado a você por email ou WhatsApp. O questionário é bem objetivo e você levará de 10 a 20 min para respondê-lo.
- 3) Enviar os exames, o questionário preenchido e esse termo de consentimento assinado para a pesquisadora principal por email ou WhatsApp.

Esclarecemos que a participação da criança ou do adolescente é totalmente voluntária, podendo o(a) senhor(a) solicitar a recusa ou desistência de participação da criança ou do adolescente a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à criança ou adolescente. Esclarecemos, também, que as informações da criança ou do adolescente sob sua responsabilidade serão utilizadas

somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a identidade da criança ou do adolescente.

Esclarecemos ainda, que nem o(a) senhor(a) e nem a criança ou adolescente sob sua responsabilidade pagarão ou serão remunerados (as) pela participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente da participação.

Não há benefício direto para o participante. Como não existe hoje um mapeamento dos principais problemas clínicos e laboratoriais em crianças e adolescentes brasileiros com T21, o benefício social será possibilitar conhecermos os principais agravos nessa população e, com isso, facilitar a conscientização de gestores de saúde e médicos não especialistas que atendem essa população sobre a importância de monitoramento desses principais problemas bem como uma intervenção precoce para correção dos mesmos. Secundariamente, os dados poderão também gerar conhecimento sobre a influência do uso de algum suplemento ou de alguma conduta relacionada à alimentação que possa vir a impactar positiva ou negativamente os marcadores bioquímicos.

Quanto aos riscos, essa pesquisa não trará riscos para a saúde dos participantes pois envolverá a análise de dados de exames já realizados para suas consultas de rotina e de questionários a serem respondidos pelo senhor (a). Haverá um risco mínimo de desconforto para o(a) senhor(a) caso alguma pergunta do questionário lhe traga lembrança desagradável. Algum outro risco é imprevisível. Entretanto, comprometemo-nos a oferecer amparo caso ocorra algum desconforto decorrente da pesquisa.

Informamos que esta pesquisa atende e respeita os direitos previstos no Estatuto da Criança e do Adolescente U ECA, Lei Federal nº 8069 de 13 de julho de 1990, sendo eles: à vida, à saúde, à alimentação, à educação, ao esporte, ao lazer, à profissionalização, à cultura, à dignidade, ao respeito, à liberdade e à convivência familiar e comunitária. Garantimos também que será atendido o Artigo 18 do ECA: “É dever de todos velar pela dignidade da criança e do adolescente, pondo-os a salvo de qualquer tratamento desumano, violento, aterrorizante, vexatório ou constrangedor.”

Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá contatar a pesquisadora responsável (Estefânia Gastaldello Moreira) no Departamento de Ciências Fisiológicas, CCB, Universidade Estadual de Londrina, Rodovia Celso Garcia Cid, km 380, Londrina, PR, telefones (43) 3371U4307 ou (43) 99190U2468, email: egmoreira@uel.br, ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao prédio do LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371U5455, eUmail: cep268@uel.br.

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue ao(à) senhor(a).

Londrina, ___ de _____ de 20__.

Profa. Dra. Estefânia Gastaldello Moreira

RG:23.700.762U9

Eu, __ (colocar nome por extenso do responsável pelo participante da pesquisa), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo com a participação voluntária da criança ou do adolescente sob minha responsabilidade na pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão
dactiloscópica): _____ Data: __