

Publicações do grupo Singularidade Down.

Autoria, em sua maioria, de Gisele Fontes e Rogério Lima (biólogo de formação. Mestre em Biologia Molecular e Doutor em Bioquímica, estudioso do metabolismo da pessoa com SD.)

Porque suplementar?

Existem vários tipos de suplementos para diversas finalidades. A alimentação nunca substituirá a função do EGCG no gene DYRK1A nem a do resveratrol sobre o MicroRNA155 nem a do curcumin na dissolução das placas beta amiloides. Mesmo a terapia antioxidante com vitaminas para evitar os efeitos da triplicação da SOD não tem como ser conseguida pela via alimentar.

Vamos pegar um exemplo, os neurotransmissores - todos alterados na SD. Todos

A suplementação diária de colina para a regularização da produção de acetilcolina exigiria que a criança comesse 20 ovos ao dia. A acetilcolina é um neurotransmissor cujo funcionamento você necessariamente tem que buscar, porque está envolvido no processamento auditivo. Se a acetilcolina não estiver funcionando regularmente, o processamento auditivo ficará alterado e os problemas de aprendizagem para crianças com alteração no processamento auditivo já estão bem estabelecidos

O outro neurotransmissor envolvido no processamento auditivo é a dopamina. Regularizar a dopamina ajuda também no sono, mas não só ela. Pra diminuir os efeitos da apneia central na SD (aquela em que mesmo a criança respirando super bem ela está fazendo dezenas de episódios de apneia durante a noite) você precisa regularizar a função do sistema gabaérgico e da serotonina. Então a criança teria que ingerir muito triptofano durante o dia - uma quantidade considerável de banana, grão de bico e cacau, por exemplo,

O objetivo da suplementação específica para a SD é equilibrar o metabolismo, tentar atenuar os efeitos negativos do desequilíbrio metabólico causado pelo excesso de material genético para diminuir o impacto desse desequilíbrio, diminuindo o estresse oxidativo e postergando e desacelerando a inevitável neurodegeneração. Se a criança mantém uma dieta de baixo índice glicêmico isso ajuda na desaceleração da neurodegeneração, mas não dissolve as placas. Se a criança mantém uma dieta rica em antioxidante isso ajuda demais no estresse oxidativo, mas não o evita, nem sob a forma de envelhecimento precoce, nem sob a forma de neurodegeneração. Suplementar sem cuidar da alimentação também não resolve nada. É como dizia minha avó - cobre um santo e descobre outro. Quanto mais livre está a alimentação mais estresse oxidativo, mais neurodegeneração, mais acúmulo de metais pesados que só saem da célula com deus é muita suplementação de uma enzima chamada glutathione peroxidase.

SOBRE O ZINCO - PARTE I

O zinco é tão essencial para o equilíbrio do metabolismo da pessoa com síndrome de Down, que a Down Syndrome Research Foundation elaborou uma espécie de guia sobre o assunto, que pode ser acessado aqui: http://www.SDrf-uk.org/library/documents/The_Role_of_Zinc_in_Downs_Syndrome.pdf. Mesmo estando em inglês, basta colocar no Google Tradutor para que seja possível entender, em linhas gerais, a essencialidade do zinco para o organismo das pessoas com síndrome de Down.

Na apresentação do Guia, a Down Syndrome Research informa que muitas das patologias recorrentes na síndrome de Down são também observadas em indivíduos com deficiência de zinco. Estas incluem diabetes mellitus, nanismo, hipogonadismo, aterosclerose, deficiência de vitamina A, cegueira noturna, cirrose do fígado, leucemia mieloide (Milunsky, 1970), e hipertireoidismo e hipotireoidismo (Napolitano et al, 1990). Fabris et al (1993) citam a importância de zinco nas redes homeostáticas (sistemas que mantêm o equilíbrio do organismo) que se apresentam alteradas na síndrome de Down, nomeadamente o sistema nervoso, o sistema imunológico e o sistema neuroendócrino, e a sua inter-relação. As alterações desses

sistemas, somadas a uma quantidade reduzida do mineral, conduzem à hipótese de que a deficiência de zinco pode ser implicada em pelo menos uma parte do fenótipo da síndrome de Down.

Trocando em miúdos, a Down Syndrome Research Foundation conclui pela hipótese de que a deficiência de zinco é um fator comum encontrado em várias características fenotípicas da Síndrome de Down.

Assim, se você tem algum tipo de interesse na síndrome de Down, mas tudo o que você sabe sobre zinco se resume ao acréscimo desse elemento à vitamina C para melhorar a 'resistência' às viroses, como era o meu caso, as informações dos posts sobre o zinco serão de grande valia.

Eu buscava incluir apenas uma publicação por post, pra não sobrecarregar as famílias com muita leitura científica. Então escolhi a publicação mais relevante sobre a maior demanda por zinco na SD. Mas há inúmeras publicações, inclusive nacionais, que demonstram essa mesma conclusão: pessoas com SD têm a triplicação do gene cobre-zinco superóxido dismutase 1, razão pela qual demandam 1/3 a mais de zinco do que as pessoas sem a triplicação desse gene, já que ele é movido a zinco.

SOBRE O ZINCO - PARTE II

Se fingirmos que não estamos lendo as palavras doença e portador associadas à síndrome de Down na revisão sobre o metabolismo do zinco na síndrome a seguir linkada, podemos classifica-la como excelente, pois extremamente didática e elucidativa sobre a questão:

<http://www.scielo.br/pdf/rn/v19n4/a09v19n4.pdf>

Nessa revisão, os autores informam que são dois os mecanismos de absorção do zinco pelas microvilosidades da membrana plasmática das células mesodérmicas do intestino delgado (a chamada borda em escova): quando há baixa concentração de zinco, é necessário o auxílio de um transportador; já quando a concentração é adequada, a absorção se dá por difusão simples.

Esses processos de absorção podem ser condicionados por inúmeros fatores. Podem ser dificultados pela presença de antinutrientes inibidores da absorção do zinco (taninos, polifenóis, oxalatos e fitatos), ou facilitados pela presença de aminoácidos ou ácidos orgânicos. Segundo o texto, outros fatores que interferem na absorção do zinco são: "fatores genéticos, inibidores sistêmicos como anabolismo e catabolismo, alterações endócrinas, função hepática, função renal, estresse e infecções."

Após ser absorvido pelas células intestinais, o zinco é transportado no sangue portal, através da veia porta hepática, que drena o sangue do sistema digestivo e de suas glândulas associadas. O zinco é, então, captado pelo fígado e daí distribuído para todos os tecidos, onde "participa do metabolismo energético, como componente catalítico de mais de 300 metaloenzimas nos tecidos humanos, e como componente estrutural de diversas proteínas, hormônios e nucleotídeos." (todo o item sobre as funções fisiológicas do zinco merece leitura atenciosa).

É no momento da distribuição tecidual do zinco a partir do fígado, que surgem as distinções do organismo com síndrome de Down, pois, a maioria das pesquisas voltadas à verificação do estado nutricional e da distribuição do zinco pelos tecidos, citadas pelos autores, constatou a baixa concentração do mineral no plasma, soro, cabelo e urina (em regra abaixo dos valores de referência) e alta concentração nos eritrócitos (hemácias), em regra acima dos valores de referência.

São resultados negativos porque demonstram a deficiência de zinco para todos os processos metabólicos em que há participação do mineral nos sistemas endócrino e imunológico. Até mesmo a alta concentração nos eritrócitos é negativa, pois quanto maior for a concentração do mineral nas hemácias (sistema hematológico), mais elevada é a atividade da enzima cu/Zn superóxido dismutase e, portanto, maiores são os níveis de estresse oxidativo e conseqüente dano celular.

Há outra publicação que também encontrou os mesmos resultados apontados por esta primeira, ou seja, nas pessoas com síndrome de Down, há uma alteração da distribuição de zinco pelo organismo, com alta concentração do mineral nos eritrócitos e baixa concentração nos outros meios de verificação:

<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9132/tde-13012015-124845/pt-br.php>

Assim, em síntese, há literatura científica suficiente à demonstração de que, nas pessoas com síndrome de Down, há uma importante alteração na absorção/distribuição do zinco pelos tecidos, podendo causar deficiência do mineral em sua maioria, e excesso de concentração onde esta é prejudicial. (Prejudicial porque representa hiperatividade da Cu-Zn superóxido dismutase decorrente da trissomia, hiperatividade essa que causa estresse oxidativo e conseqüentemente dano celular). A hipótese é que a concentração de zinco seja justamente consequência da maior demanda da triplicação gênica, pelo mineral, nos eritrócitos.

Essa hipótese parece se confirmar por outra pesquisa, que constata concentração de zinco nas áreas de formação de placas beta-amilóide no cortex cerebral, enquanto há baixa concentração de zinco disponível aos mecanismos cognitivos. Ou seja, os pontos de estresse oxidativo e hiper atividade causados por superexpressão gênica parecem direcionar a absorção do zinco, promovendo a concentração desse mineral nas áreas de maior atividade. Diz o artigo: "An increase in level of extracellular zinc in amyloid of AD has been observed (Bush, 2013). Earlier studies demonstrated that a small increase in brain zinc concentration (>3 micromolar) increased the adhesiveness of A β (Bush et al., 1994) and changed A β metabolism. Intriguingly, the area of the brain with the highest level of zinc, the cerebral cortex (Frederickson et al., 1983), exhibits the most severe pathological lesions of AD (Hyman et al., 1986)."

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0361923001004762>

No segundo texto, há a explicação de que a deficiência de zinco e os distúrbios dela decorrentes não decorrem apenas da maior demanda, mas também de uma distribuição desigual do zinco ingerido

SOBRE O ZINCO - PARTE III

SUPLEMENTANDO ZINCO ATRAVÉS DA ALIMENTAÇÃO:

1. RETIRANDO DA ALIMENTAÇÃO OS INIBIDORES DA ABSORÇÃO DE ZINCO:

Em 2010, pesquisadores da Universidade da Califórnia publicaram um texto acadêmico relacionando os fatores da dieta que influenciam na absorção do zinco. É uma abordagem ampla, para a população em geral, mas que fornece estratégias importantes para as pessoas consideradas vulneráveis quando o que está em questão é a taxa de zinco no organismo.

<https://www.dropbox.com/s/tgbdd5b28pl0oyy/J.%20Nutr.-2000-L%C3%B6nnerdal-1378S-83S.pdf?dl=0>

2. PRIORIZANDO ALIMENTOS RICOS EM ZINCO:

Na 4ª Edição Ampliada e Revisada da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos, elaborada por pesquisadores da UNICAMP e publicada em 2011, é possível verificar o índice de zinco presente em dezenas de alimentos, possibilitando várias alternativas para a elaboração de um cardápio saudável e nutritivo para as pessoas com síndrome de Down, desde que seja tomado o cuidado de afastar os alimentos ricos em antinutrientes que potencializam os distúrbios metabólicos causados pela superexpressão gênica:

https://www.dropbox.com/s/x9pccbrsrxrbgva/taco_4_edicao_ampliada_e_revisada.pdf?dl=0

ATUALIZAÇÃO: A publicação da ILSI sobre o zinco apresenta uma ótima tabela de alimentos ricos no mineral. Aqui: <https://www.dropbox.com/s/fm13u243ffr9vwq/07%20-%20Zinco.pdf?dl=0>

Abaixo, texto do Rogério Lima que explica as peculiaridades da função tireoidiana na síndrome de Down e o papel do zinco e do selênio na prevenção das alterações da tireoide. As pesquisas usadas como fundamento do post estão linkadas no próprio post. Lá no grupo:

Tireoide e SD

Como temos muitos problemas com a tireoide segue um texto com algumas informações importantes sobre hipotireoidismo e síndrome de Down. O texto foi produzido em parceria com Gisele Fontes Carol Rivello e Karla Lima

A tireoide é a glândula responsável pela produção de hormônios cruciais para o desenvolvimento humano. Nela são produzidos principalmente o hormônio T4 (forma inativo) e T3 (forma ativa). Esses hormônios, entre outras funções, regulam o metabolismo basal (que grosso modo representa a provisão energética necessária para a nutrição do organismo em atividade, e/ou em jejum de pelo menos doze horas em repouso, mantendo a temperatura corporal e a integridade dos órgãos vitais), o desenvolvimento do sistema nervoso central, além de afetar todas as fases do desenvolvimento humano.

Quando há diminuição da produção desses hormônios, temos o que se chama de hipotireoidismo. Na população de pessoas com síndrome de Down, o índice de hipotireoidismo, em alguma de suas modalidades, é muito elevado. Esta espécie de alteração no funcionamento da tireoide pode ser congênita (em menor proporção) ou adquirida no crescimento (muito frequente). Os sintomas do hipotireoidismo se assemelham em muito com os atrasos no desenvolvimento da síndrome de Down, como: atraso no crescimento, queda de cabelo, pele ressecada, hipotonia, refluxo, problemas de digestão, dentre outros. Os mecanismos da ação dos hormônios estão detalhados neste artigo (1).

O método atual de detecção do hipotireoidismo é através da detecção do aumento do hormônio TSH, hormônio produzido pela hipófise que tem por função estimular a tireoide a liberar um aumento ou diminuição do T4 e T3. O problema é que em pessoas com síndrome de Down, há, usualmente, aumento do TSH sem que ocorra alteração dos níveis de T3 ou T4, caracterizando uma alteração no funcionamento da tireoide que é chamada de hipotireoidismo subclínico e que atinge pelo menos 60% das crianças com síndrome de Down.

Há uma linha de pesquisa que sugere que as pessoas com síndrome de Down possuem um tipo de hipotireoidismo congênito persistente, presumivelmente de origem tireoidiana, ainda não nomeada oficialmente pelas classificações usuais de distúrbios da tireoide e que desafia uma nova classificação. As características do funcionamento da tireoide nas pessoas com síndrome de Down sugerem uma relação direta dessa glândula com o estado trissômico do cromossomo 21, hipoteticamente através de desequilíbrio de dosagem genômica dos genes sensíveis à dosagem que interferem com a produção do hormônio da tireoide (2). Assim, os distúrbios de tireoide podem se manifestar de forma congênita, ou, principalmente, de forma adquirida, em razão da propensão ao desenvolvimento de distúrbios autoimune na tireoide (como visto sobre imunidade).

Os hormônios da tireoide têm, também, um papel essencial no desenvolvimento do SNC (sistema nervoso central), uma vez que influenciam a migração neuronal e diferenciação, ativação do sistema nervoso simpático, a síntese e secreção de neurotransmissores e mielinização. Portanto, hipotireoidismo congênito não diagnosticado corretamente e não controlado pode ser a causa de várias manifestações clínicas associadas à síndrome de Down durante a primeira infância, tal como alterações no desenvolvimento psicomotor, crescimento somático e comprometimento intelectual. Embora o papel da suplementação de hormônios da tireoide durante a gravidez de fetos com síndrome de Down pareça ser útil para o desenvolvimento do SNC e o tratamento de reposição com T4 desde a infância resulte em melhor desenvolvimento motor e de crescimento, tais recursos parecem não beneficiar o desenvolvimento intelectual ou neuromotor em longo prazo.

Os mecanismos moleculares que levam às alterações da tireoide não são totalmente conhecidos. Até o presente, foram identificadas apenas mutações nos fatores de transcrição da tireoide 1 e 2 [TTF1 e TTF2], no receptor de tirotrópina [TSHR], NK2 no locus de transcrição relacionado com o fator de 5 [Nkx2.5] e no gene box 8 [PAX8]). Envolvendo mutações descritas, foi constatada uma nova mutação na região promotora do PAX8 como causa de hipotireoidismo congênito verdadeiro, com hipoplasia da tireoide, em uma menina com síndrome de Down e deficiência de iodo.

Portanto, as investigações frequentes para o diagnóstico de hipotireoidismo em pessoas com síndrome de Down são claramente justificadas, dada a alta possibilidade de sua ocorrência, assim como pelos seus efeitos adversos em crianças, especialmente nas habilidades de aprendizado e diminuição do crescimento. Soma-se a essas razões o fato de que os efeitos clínicos do hipotireoidismo podem estar subestimados pelas manifestações naturais comuns em pessoas com síndrome de Down, como hipotonia (3). O diagnóstico precoce é crucial para evitar as consequências adversas da doença.

Especula-se que a deficiência em zinco pode ser uma das causas do hipotireoidismo subclínico em razão dos efeitos da deficiência desse mineral, na glândula tireoide, via alteração do sistema imune. O mecanismo autoimune e sua relação com as alterações da tireoide vêm sendo aos poucos decifrado. A alteração parece estar ligada à interação entre fatores genéticos, efeitos epigenéticos e variáveis ambientais, que combinadas, remetem à quebra da tolerância. Há evidências de que cada gene sozinho exerça um fraco efeito sobre o funcionamento da glândula tireoidiana, mas, esses efeitos ao final somados causam a patologia. Entre estes genes, as seguintes categorias parecem causar mais efeitos alteradores: HLA-DR; DR3; genes imuno-reguladores (AIRE, CD40, CTLA-4, PTPN22, FOXP3 e CD25), e genes específicos da tireoide Tg e TSHR.

Outro fator preocupante no hipotireoidismo é a rápida inativação do hormônio T3 pela enzima Deiodinase 3 (D3), causando um aumento do que é chamado de T3 reverso (rT3) que é a forma também inativa do hormônio e tem também efeitos na diminuição da atividade do T3. A forma não ativa do hormônio T4 é convertida em T3 ativo pelas Deiodinases D1 e D2. Essas enzimas precisam de zinco e selênio, elementos que usualmente se encontram em menores concentrações em pessoas com síndrome de Down (no caso do zinco em razão da absorção irregular, como visto no post sobre o mineral), portanto aumentando os riscos de desenvolver hipotireoidismo (4 e 5).

Além do já relatado, vários outros fatores estimulam a expressão da enzima D3 e a inativação do hormônio T3 como: injúria e regeneração de tecidos (6, 7 e 8); problemas respiratórios (9);- infecção (10); excesso de flúor (11 e 12); infarto (13); e principalmente, em relação a pessoas com síndrome de Down, o estado de estresse oxidativo (14, 15, 16, 17, 18 e 19).

Um artigo recente (20) indica que os testes bioquímicos e de imagem podem fornecer resultados falhos no diagnóstico do hipotireoidismo por motivos variados, como horário do exame e falhas pontuais em determinados órgãos que não a tireoide. Os autores recomendam tratar os sintomas e não os números e as imagens. Portanto, precisamos ter muito cuidado nos cuidados com as taxas adequadas de zinco, selênio, tirosina (principal aminoácido na composição do T3) e na redução do estresse oxidativo em síndrome de Down, todos esses fatores que influenciam no metabolismo geral por controle diretamente relacionado aos hormônios tireoidianos. A linha de frente para combater esse problema pode ser a partir da alimentação (21), com alimentos contendo zinco, selênio, tirosina, antioxidantes e com uso, se necessário, em casos de insucesso no controle alimentar, da reposição com hormônios extraídos de glândulas animais como porco ou de boi (22 e 23), preferência em alguns casos de pessoas com SD. Tal preferência pode estar ligada ao problema de conversão pelas deiodinase 3 do T4 em T3 em situações de estresse, inflamação ou infecção.

Disbiose fúngica: imunidade e interações nas barreiras mucosas

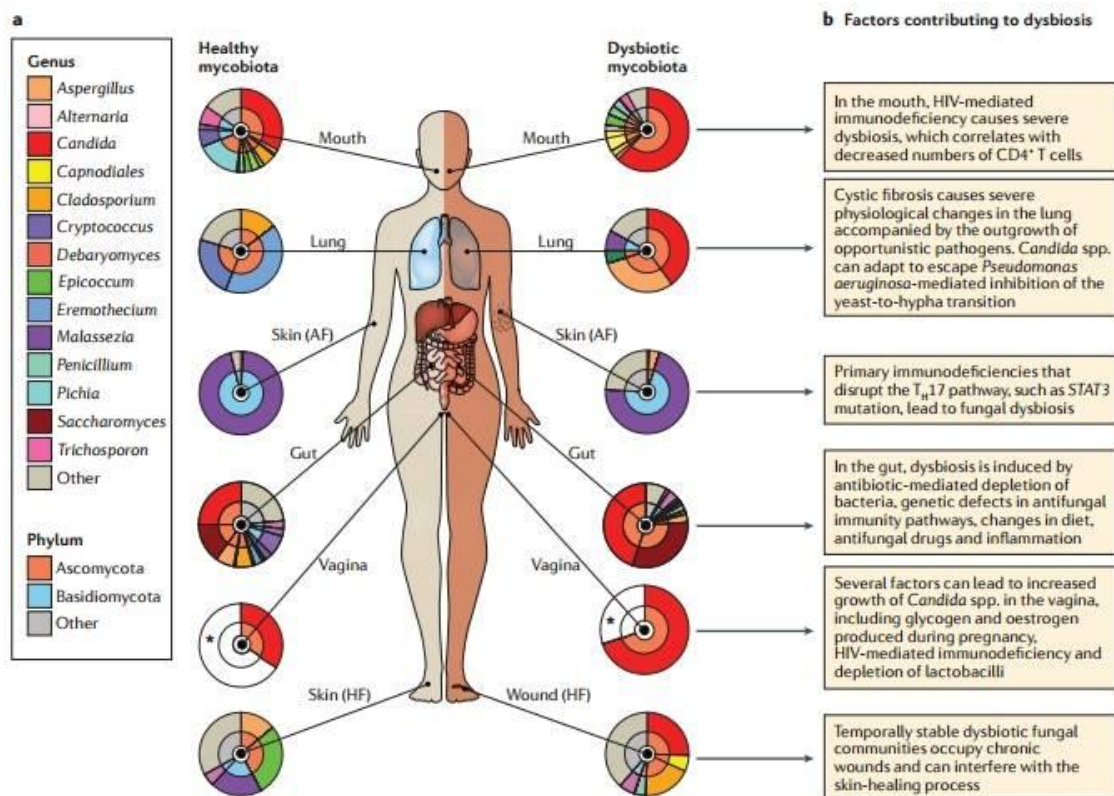
Os fungos e os mamíferos compartilham uma história co-evolutiva e estão envolvidos em uma complexa rede de interações. Estudos focados em bactérias comensais sugerem que mudanças patológicas na microbiota, historicamente conhecida como disbiose, estão na raiz de muitas doenças inflamatórias de origem não infecciosa. No entanto, a importância da disbiose na comunidade de fungos - a micobiota - foi recentemente reconhecida como tendo um papel patológico, já que descobertas recentes sugeriram que a interrupção da micobiota pode ter efeitos prejudiciais sobre a imunidade do hospedeiro. A disbiose fúngica e a homeostase são processos dinâmicos que provavelmente são mais comuns do que infecções fúngicas reais e, portanto, constantemente moldam a resposta imune. Nesta revisão, resumimos padrões específicos de micobiota associados à disbiose fúngica e discutimos como a imunidade mucosa evoluiu para distinguir as infecções fúngicas da disbiose e como ela responde a essas diferentes condições. Propomos que a disbiose da microbiota intestinal é uma característica coletiva de interações complexas entre comunidades microbianas procarióticas e eucariotas que podem afetar a imunidade e que podem influenciar a saúde e a doença.

Conclusão

Um número crescente de estudos está detalhando a complexidade das respostas imunes antifúngicas, mas a maioria das evidências se concentra em infecções fúngicas. Evidências crescentes indicam que as superfícies de barreira humanas abrigam diversas comunidades de fungos que convivem com o hospedeiro ao longo de sua vida. Embora os fungos oportunistas nessas comunidades possam causar patologias em indivíduos suscetíveis, a maioria das interações fúngicas do hospedeiro nas superfícies do corpo não são infecciosas. Isso levanta várias questões: os fungos comensais, semelhantes às bactérias, contribuem para moldar e manter a homeostase imune? Quais caminhos e redes intercelulares estão envolvidos na detecção de fungos comensais durante o estado estacionário? A caracterização de respostas imunes na presença de comunidades fúngicas disbióticas e estacionárias pode fornecer respostas-chave. Estudos futuros sobre o crosstalk entre a micobiota, fungos

Os metabólitos, o epitélio e as células imunes residentes na mucosa impulsionarão o campo para entender como a micobiota interage com a imunidade do hospedeiro em superfícies de barreira. Compreender os mecanismos por trás da disbiose fúngica pode fornecer alvos diagnósticos e terapêuticos, identificando fungos que poderiam ser ou que deveriam não seja alvo durante condições inflamatórias. As interações do microbiome Interkingdom que envolvem fungos também podem indiretamente modular a imunidade afetando a função e o metabolismo dos microbiomas. A aplicação da metagenômica, metatranscriptômica e metabolômica é promissora para identificar os mediadores das interações do inter-gênero; No entanto, o uso de abordagens experimentais para validar os mediadores permanece crucial. O campo em rápido crescimento da imunidade antifúngica entrou em uma nova era em que o foco em comunidades microbianas complexas, em vez de uma única espécie de fungo, irá esclarecer o papel da micobiota na homeostase e na inflamação. Coletivamente, um crescente corpo de evidências sugere crosstalk entre fungos intestinais, bactérias e imunidade da mucosa do hospedeiro. A interrupção desta rede pode contribuir para intergerenciar alterações da comunidade microbiana com consequências prejudiciais para o hospedeiro e, assim, posiciona fungos no fogo cruzado entre imunidade mucosa e bactérias comensais.

http://www.nature.com/nri/journal/vaop/ncurrent/full/nri.2017.55.html?WT.mc_id=FBK_NatureReviews
WS



SISTEMA IMUNOLÓGICO E SÍNDROME DE DOWN. PARTE II: A MAIOR SUSCETIBILIDADE A INFECÇÕES

Como visto sobre sistema imunológico, as alterações causadas pela Trissomia tornam a pessoa com síndrome de Down mais suscetível a infecções. No post sobre as bases imunológicas da alergia alimentar, já foi linkado um artigo de pesquisadores norte americanos do Hospital Infantil do Texas e da Faculdade de Medicina a ele relacionada, que detalha o mecanismo pelo qual as alterações do sistema imunológico terminam por aumentar a suscetibilidade das pessoas com síndrome de Down a processos infecciosos: <https://www.dropbox.com/s/v1wlpys8gtpc3oi/cei0164-0009.pdf...>

Existem muitos outros trabalhos científicos que confirmam esta relação entre alteração da imunidade e suscetibilidade a infecções. O que autoriza a decisão de apontar este artigo como suficientemente esclarecedor da situação é a sua capacidade de síntese em demonstrar quais são os genes que, superexpressos, estão mais ativamente relacionados a essa suscetibilidade, que são o SOD1 e RCAN1, além de listar e relacionar os principais fatores causadores de uma das infecções mais prejudiciais às pessoas com SD, as otites médias

E os fatores são os imunológicos: além da superexpressão gênica, que causa uma resposta anormal do sistema autoimune, a imunodeficiência secundária devida a fatores nutricionais, especialmente deficiência de zinco, atribuída, pelos autores, a uma pobre Quimiotaxia já explicada no post sobre o zinco (distribuição irregular do zinco). Somam-se a esses, os fatores não-imunológicos, como as estruturas anatômicas do trato respiratório e das orelhas (no caso específico das otites) e refluxo gastroesofágico.

Como o foco deste estudo é o sistema imunológico, dois fatores importam para o que aqui está sendo visto: a superexpressão gênica e a imunodeficiência secundária de fundo nutricional. No que se refere à superexpressão gênica, ainda não há uma conduta nutricional que seja indicada como inibidora dessa superexpressão, como é possível fazer no que se refere ao zinco.

Inclusive, este artigo também é relevante justamente por trazer à discussão três importantes estudos sobre suplementação de zinco e imunidade, que, em resumo, apontam à seguinte conclusão: mesmo com a diminuição dos episódios de infecções e da melhora de alguns níveis do mineral, a reposição de zinco como medida única para solucionar o conjunto das alterações imunológicas na síndrome de Down, é insuficiente.

Os artigos citados sobre a reposição de zinco são: Licastro F, Chiricolo M, Mocchegiani Et al. Oral zinc supplementation in Down's syndrome subjects decreased infections and normalized some humoral and cellular immune parameters. *J IntellectDisabil Res* 1994;38:149–62; Stabile A, Pesaresi MA, Stabile AMet al. Immunodeficiency and plasma zinc levels in children with Down's syndrome: a long term follow up of oral zinc supplementation. *Clin Immunol Immuno pathol* 1991;58:207–16; Lockitch G, Puterman M, Godolphin W, Sheps S, Tingle AJ, Quigley G. Infection and immunity in Down syndrome: a trial of long term low oral doses of zinc. *J Pediatr* 1989;114:781–7.

Assim, é possível extrair dessas informações a conclusão de que, mesmo que o reforço nutricional do zinco não seja suficiente à solução das alterações imunológicas como um todo, a diminuição dos episódios de infecção já justifica a opção por pelo reforço desse mineral na alimentação.

O papel do zinco na cognição:

O comprometimento cognitivo induzido pela deficiência de zinco em ratos com idades 0~2 meses relacionada às mudanças de metilação de DNA BDNF no hipocampo

Resumo:

Objetivo: Este estudo foi realizado para compreender os efeitos da deficiência de zinco em ratos com idades 0~2 meses na aprendizagem e na memória, e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) estado de metilação do gene no hipocampo.

Métodos: As ratas mães lactantes foram divididos aleatoriamente em três grupos (n = 12): Grupo de zinco adequada (ZA: zinco 30 mg / kg de ração), grupo privado de zinco (ZD: zinco 1 mg / kg de ração), e um par-Fed grupo (PF: zinco 30 mg / kg de dieta), em que os ratos foram para aqueles no grupo alimentado ZD-par. Após o desmame (no dia 23), a prole foram alimentados com as mesmas rações como suas mães. Após 37 dias, as concentrações de zinco no plasma e no hipocampo foram medidos, e a função comportamental das ratazanas prole foi medida utilizando o teste de desempenho de esquiva passiva. Em seguida, avaliou os padrões de metilação de ADN do exão IX do BDNF por quantitativo em tempo real metilação específicas de PCR e a expressão de ARNm do BDNF no hipocampo por RT-PCR.

Resultados: Em comparação com os grupos ZA e PF, ratos do grupo ZD teve mais curto período de latência, menores concentrações de zinco no plasma e no hipocampo (P <0,05). Curiosamente, a metilação do DNA do BDNF exão IX foi significativamente aumentado no grupo de ZD, em comparação com os grupos ZA e PF, ao passo que a expressão do ARNm do BDNF foi diminuída. Além disso, a expressão de ARNm DNMT1 foi significativamente regulada positivamente e DNMT3A foi regulada negativamente no grupo ZD, mas não nos grupos ZA e PF.

Conclusão: O dano de aprendizagem e memória em prole pode ser um resultado das mudanças epigenética dos genes de BDNF em resposta à dieta deficiente de zinco durante o período 0~2 meses. Além disso, este trabalho apoia a noção especulativa que a metilação do DNA alterado de BDNF no hipocampo é uma das principais causas de disfunção cognitiva por deficiência de zinco.

A deficiência de zinco como causa de distúrbios comportamentais e de Psicoses.

Anormalidade comportamental induzida por aprimorado eixo Hipotálamo-Hipófise-adrenal Atividade sob Dieta deficiência de zinco e sua utilidade como modelo.

A deficiência de zinco na dieta aumenta a secreção de glicocorticoides do córtex adrenal via reforçada atividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e induz sintomas neuropsicológicos, ou seja, anomalia comportamental. Anormalidade comportamental é devido ao aumento na secreção de glicocorticoide em vez de perturbações da homeostase de zinco cérebro, que ocorre após o aumento da secreção de glicocorticoides. Um alvo principal de glicocorticoides é o hipocampo e as suas ações estão muitas vezes associados com distúrbio da neurotransmissão glutamatérgica, que pode ser ligada a anormalidade comportamental, tais como sintomas depressivos e de comportamento agressivo em condições de carência de zinco. Perturbação mediada por glicocorticoides da neurotransmissão glutamatérgica no hipocampo também está envolvida na patofisiologia de, não só perturbações psiquiátricas, como a depressão, mas também perturbações neurodegenerativas, por exemplo, doença de Alzheimer. A evidência sugere que os animais com deficiência de zinco são modelos para os sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SPCD), bem como a depressão. Para entender validade para aplicar animais com deficiência de zinco como um modelo de anomalia comportamental, este artigo lida com o efeito de antidepressivos e medicamentos à base de plantas sobre as disfunções do hipocampo e anomalia comportamental, que são induzidas pela atividade do eixo HPA reforçada com deficiência de zinco na dieta.

Duas publicações recentes na revista *Current Opinion in Pediatrics* muito interessantes. Uma trata sobre metais pesados neurodesenvolvimento e psicose em crianças, e a outra a exposição exagerada das crianças a compostos químicos não seguros para crianças, como exemplo o triclosan, um bactericida usual de sabonetes loções e creme dental que estão ligados a problemas endócrinos alergênicos e muitos outros.

Artigo 1: Exposição ambiental a metais, neurodesenvolvimento e psicose.

Objetivo da revisão: Este artigo apresenta uma nova hipótese sobre a possível relação entre a exposição precoce da vida a metais e psicose. Revemos limitações da pesquisa disponíveis, e discutir novas abordagens para superar as barreiras metodológicas anteriores.

Descobertas recentes: estudos mecanicistas sugerem uma possível associação entre o excesso de chumbo, manganês, cádmio, arsênio, ou cobre, e deficiência de zinco, e vários distúrbios bioquímicos relacionados à psicose: tais como níveis alterados neurotransmissores, citotoxicidade e inflamação. Mais ainda, alguns estudos sugerem que metais (chumbo, manganês, cádmio excesso, e deficiência de zinco) são associados com a esquizofrenia ou fenótipo relacionado à psicose. No entanto, estudos anteriores têm várias limitações metodológicas. É importante ressaltar que a exposição de metal que frequentemente medida após o desenvolvimento da doença e raramente determinista determinado durante os períodos críticos de desenvolvimento. A maioria dos estudos ficou aquém do que descreve o momento exato de exposição e da alteração na exposição ao longo do tempo. Aqui, propomos vários métodos para superar as limitações metodológicas tese.

Resumo: Há um papel plausível da exposição primeiros anos de vida aos metais para a causa da psicose. Devido a limitações metodológicas na medição de exposição, este não tem sido bem caracterizado. Tendo em vista a ampla exposição a metais e o custo elevado para a sociedade de psicose, esta hipótese deveria ser rigorosamente examinada.

http://journals.lww.com/co-pediatrics/Abstract/publishahead/Environmental_exposure_to_metals,.99252.aspx

Artigo 2: Produtos de consumo como fontes de exposição a produtos químicos para as crianças: estudo de caso de triclosan.

Resumo:

Objetivo da revisão: Os produtos de consumo são muitas vezes ignorados como fontes de exposição das crianças a substâncias químicas tóxicas. Vários órgãos reguladores desenvolveram listas de produtos químicos de interesse que podem ser encontrados em produtos utilizados por crianças. No entanto, esta informação não foi sumarizada para os profissionais de saúde. Esta avaliação examinou e organizou tais produtos químicos e produtos em quatro categorias, com o agente antibacteriano triclosan usado para ilustrar os potenciais riscos para as crianças a partir de um ingrediente comum em produtos de consumo.

Descobertas recentes: Biomonitoramento, da poeira da casa, do ar interior, e exposições de documentos testes de produtos infantis para uma ampla variedade de produtos químicos. Um número crescente de estudos epidemiológicos tem mostrado associações entre as exposições de tóxicos e efeitos na saúde em crianças. Triclosan é um exemplo de um produto químico contido em produtos de alta de contato (E. G., sabonetes, loções e creme dental) não necessariamente concebido para exposição em crianças. Triclosan em crianças tem sido associada ao aumento da capacidade de resposta aos alérgenos das vias aéreas, com ele, portanto, capaz de desregulação endócrina. No entanto, a utilidade e necessidade deste produto químico em produtos de consumo não tem sido demonstrada na maioria dos casos.

http://journals.lww.com/co-pediatrics/Abstract/publishahead/Consumer_products_as_sources_of_chemical_exposures.99251.aspx

Este segundo trata também da contribuição da contaminação de metais pesados para os quadros de psicose (e explica porque tantas crianças com

SD são diagnosticadas com autismo quando na verdade só estão intoxicadas por metais pesados, já que por causa da trissomia, o detox celular natural fica comprometido porque a função da glutatona peroxidase é alterada)

De novo a relação do zinco e do selênio com a função tireoidiana:

Hipotireoidismo

Um artigo muito interessante identificando o papel de minerais e metais pesados sobre o metabolismo da tireoide.

Influência potencial de Selênio, Cobre, Zinco e Cádmio na Substituição de L-Tiroxina em Pacientes com tireoidite Hashimoto e Hipotireoidismo

Contexto: Além dos fatores genéticos, sabe-se que alguns oligoelementos, como Selênio, Cobre e Zinco, são essenciais para a função da glândula tireoide e para o metabolismo de seus hormônios. Além disso, alguns metais afetam padrões associados com doença da tiroide.

Objetivo do estudo: A tireoidite de Hashimoto (HT), inflamação crônica autoimune da glândula tireoide com hipotireoidismo consequente, é uma doença comum e julgamos que vale a pena explorar efeitos potenciais de metais e metalóides essenciais e tóxicos na função tireoidiana e na capacidade de restaurar a função tireoidiana.

Resultados: Este estudo transversal, caso-controle, investigou o estado de elementos essenciais (Selênio, Cobre e Zinco) e metais e metalóides tóxicos (Al, Cr, Mn, Co, As, Cd, Sb, Ba, Be, Pb e Ni) a partir do sangue de 22 mulheres, pacientes com Hashimoto e hipotireoidismo, e compará-lo com os de 55 pessoas saudáveis do sexo feminino. Tentamos estabelecer a presença de qualquer correlação entre os elementos mencionados anteriormente e a função tireoidiana de pacientes hipotireoidianos e participantes saudáveis.

Conclusões: Os resultados do nosso estudo sugerem que a concentração sanguínea de oligoelementos, especialmente a proporção de Cobre e Selênio pode influenciar diretamente tireoide em pacientes com HT e hipotireoidismo franco. Assim, nossos resultados podem ter implicações para a terapia de substituição ao longo da vida em termos de redução da dose de L-tiroxina. Além disso, pela primeira vez, um estudo mostrou efeito tóxico potencial do cádmio sobre a função tireoidiana em pacientes HT, o que pode implicar a dose de substituição de L-tiroxina.

E por fim, uma revisão sistemática de literatura, muito relevante mesmo. Ela explica o metabolismo dos micronutrientes na SD:

Revisão sistemática da literatura científica publicada sobre os níveis de micronutrientes mostra especificidades metabólicas em pessoas com SD. Ela é aberta na íntegra, em inglês, no link <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0175437> cFiz uma tradução simples no tradutor automático, com alguns erros, mas ainda compreensível. Mas troquem SD por SD.

Revisão sistemática e metanálise mostra um perfil específico de micronutrientes em pessoas com síndrome de Down: menor cálcio no sangue, selênio e zinco, cobre e zinco mais elevados nos glóbulos vermelhos e maior concentração de cálcio e sódio salivar

Resumo

Diferentes perfis metabólicos, bem como comorbidades são comuns em pessoas com Síndrome de Down (SD). Portanto, é relevante saber se os níveis de micronutrientes em pessoas com SD também são diferentes. Esta revisão sistemática foi concebida para analisar a literatura sobre os níveis de micronutrientes em pessoas com SD em comparação com a idade e sexo-pareados controles sem SD. Identificamos sessenta e nove estudos, de janeiro de 1967 a abril de 2016, através das principais bases de dados médicas eletrônicas PubMed, Scopus e Web of knowledge. Realizou-se a metanálise dos dados de quatro elementos traços essenciais (Cu, Fe, Se e Zn), seis minerais (Ca, Cl, K, Mg, Na e P) e cinco vitaminas (vitamina A, B9, B12, D e E). As pessoas com SD apresentaram níveis sanguíneos inferiores de Ca (diferença média de média (DMS) = -0,63; IC 95%: -1,16 a -0,09), Se (SMD = -0,99; IC 95%: -1,55 a -0,43) e Zn (SMD = -1,30; IC 95%: 1,75 a -0,84), enquanto que os níveis de glóbulos vermelhos de Zn (SMD = 1,88; IC de 95%: 0,48 a 3,28) e Cu (SMD = 2,77; CI: 1,96 a 3,57) foram maiores. Também apresentaram níveis salivares mais elevados de Ca (DMS = 0,85; IC 95%: 0,38 a 1,33) e Na (DME = 1,04; IC95%: 0,39 a 1,69). Nossas descobertas de que os níveis de micronutrientes são diferentes em pessoas com SD levantam a questão de saber se essas diferenças estão relacionadas aos diferentes perfis metabólicos, as comorbidades comuns ou simplesmente refletem SD.

Introdução

Síndrome de Down (SD) ou trissomia 21 é uma condição congênita caracterizada por características fenotípicas bem como diminuição do crescimento e desenvolvimento. Os principais fatores de risco maternos são a idade avançada [1] e o metabolismo folato-homocisteína comprometido [2]. As mulheres grávidas podem ser rastreadas se eles carregam um feto com SD [3]. Se esses resultados estão fora de linha, os médicos podem confirmar o diagnóstico pré-natal [4, 5]. Globalmente, a maioria das gestações confirmadas são encerradas; As taxas médias de interrupção da gravidez SD são 67% e 85% [6]. No entanto, SD permanece a causa genética reconhecida mais comum de retardo mental e é relatado para afetar aproximadamente 1 em 732 bebês nascidos na vida (~0,14%) [7]. Níveis semelhantes são encontrados nos Países Baixos (entre 0,14 e 0,15%) [8]. Devido a uma tendência crescente na idade materna avançada, a frequência de SD mais do que dobrou ao longo das últimas décadas [9]. Além disso, a prevalência desta condição vitalícia está a aumentar, uma vez que a expectativa de vida das pessoas com SD aumentou para 60 anos [10].

A SD está associada com várias comorbidades que limitam a vida ou que ameaçam a vida. A cardiopatia congênita é a causa mais comum de morte na idade adulta, pneumonia e outras infecções respiratórias na infância e na senescência [9]. Além disso, as pessoas com SD frequentemente sofrem de outras complicações que afetam sua qualidade de vida (QoL). Eles sofrem de diferentes graus de comprometimento cognitivo que podem prejudicar a sua função de memória [11] e distúrbios do desenvolvimento neurológico, como distúrbios do espectro do autismo. Doenças neurológicas de início precoce, como demência e convulsão, são relativamente comuns [12, 13]. Taxa metabólica de repouso é reduzida em pessoas com SD, tornando-os mais propensos a desenvolver distúrbios metabólicos, como sobrepeso, obesidade e diabetes [14-16]. Distúrbios mediados pela imunidade, como doença celíaca e distúrbios da tireóide (hipo- ou hipertireoidismo e tireoidite autoimune), também afetam as pessoas com SD mais frequentemente [17]. Devido às altas taxas de comorbidade, são desenvolvidas orientações clínicas específicas para a gestão da saúde e qualidade de vida das pessoas com SD (4).

Além desses quadros clínicos, diversos perfis metabólicos são diferentes nas pessoas com SD: o perfil de aminoácidos (baixa serotonina [18, 19] e serina [20], alta lisina [21] e cisteína [20] Níveis de ácido aminobutírico e glutamato no sistema nervoso central [22]. Além disso, ocorrem alterações hormonais, principalmente disfunção da tireóide (baixa T-4 e alta TSH) e disfunção gonadal (alta FSH e LH) [23, 24].

Os micronutrientes desempenham funções metabólicas complexas para preservar o equilíbrio metabólico. Fe e os oligoelementos Zn, Cu e Se atuam como coenzimas, enquanto que as vitaminas A, C e E atuam como catadores de radicais livres. A sua deficiência ou sobrecarga pode contribuir para a lesão celular. Como existe alta prevalência de comorbidades e diferenças nos perfis metabólicos, realizamos o presente estudo para avaliar se os níveis de micronutrientes em pessoas com SD são diferentes. Portanto, realizamos uma revisão sistemática e um estudo de meta-análise sobre o status de micronutrientes em pessoas com SD.

Resultados

Mais de 30 meta-análises foram realizadas e a Tabela S4 fornece uma visão geral de todas essas metanálises e achados relevantes. Aqui, devido a limitações de espaço, os resultados das meta-análises associadas ao valor de p significativo são expressos na Tabela 1. Foram obtidos resultados significativos para os elementos vestigiais Cu, Se e Zn e também para os minerais Ca e Na (Figs 2- 14). Entretanto os resultados os mais impressionantes foram relacionados ao elemento de traço Zn. Trinta e um estudos foram recuperados em Zn medições [77-107]. Eles foram publicados entre 1970 e 2014 e todos, exceto quatro, foram conduzidos na Europa [81-88, 90-98, 102] ou na América. A maior análise foi realizada em trinta comparações, incluindo 1.562 participantes e indicou menores níveis sanguíneos de Zn em pessoas com SD do que em indivíduos de controle. Também os valores de Zn no plasma, no soro e nos glóbulos vermelhos foram mais baixos. Mas os níveis de Zn no cabelo foram maiores nas pessoas com SD. Do mesmo modo, uma metanálise de dezesseis comparações envolvendo 804 participantes revelou concentrações de Se no sangue mais baixas em pessoas com SD. Adicionalmente, o Ca do sangue diminuiu. Mas os níveis salivares de Ca e Na foram aumentados (Tabela 1).

Discussão

A presente revisão sistemática foi concebida para rever a literatura atual sobre os níveis de micronutrientes em pessoas com SD em comparação com os controles. Identificamos sessenta e nove estudos por bases de dados médicas eletrônicas até abril de 2016. A meta-análise foi realizada se houvesse três ou mais comparações com o título. Consequentemente, foram realizadas metanálises de quatro elementos (Cu, Fe, Se e Zn), seis minerais (Ca, Cl, K, Mg, Na e P) e quatro vitaminas (vitamina A ,

B9, B12, D e E). Conforme observado na Tabela 1, as pessoas com SD apresentaram níveis sanguíneos mais baixos para Zn, Se e Ca e maiores níveis de glóbulos vermelhos para Cu e Zn (Figuras 2-14). Também, os níveis de cabelo mais baixos de Zn e níveis salivares mais elevados de Ca e Na foram encontrados. Não foram encontradas diferenças entre os casos e os controles relativamente aos níveis de Cl, Fe, K, Mg, P e vitamina.

Encontramos evidências de que o status de micronutrientes é diferente em pessoas com SD para os elementos traço Cu, Se e Zn e também para os minerais Ca e Na. Anormalidades de aminoácidos e níveis elevados de hormônio paratireoideo (PTH) podem estar implicados em mudanças de micronutrientes em pessoas com SD. As conseqüências importantes (incluindo disfunção da tireóide, distúrbios imunológicos e anormalidades de crescimento) que decorrerão desta condição estão entre as comorbidades mais comuns em pessoas com SD.

Causas

Especificidades dos aminoácidos.

A análise do líquido amniótico indicou elevação nos níveis de aminoácidos essenciais no grupo SD em comparação com o grupo saudável. Isso pode refletir profunda deficiência de aminoácidos em fetos com SD como demonstrado em tecidos corticais [147]. A deficiência de aminoácidos essenciais persiste no idoso com SD [148]. Portanto, as pessoas com SD apresentam perfil de aminoácidos alterado da gestação ao longo da vida. O metabolismo anormal dos aminoácidos pode predispor os indivíduos a sérios problemas de saúde, principalmente distúrbios cerebrais e comportamentais. Isso pode explicar por que a demência ocorre mais freqüentemente e mais cedo em pessoas com SD [149]. Além disso, os aminoácidos e sua ligação a elementos vestigiais (notavelmente Zn) ajudam a manter níveis adequados de elementos traços [150, 151]. A histidina está entre os aminoácidos que contribuem particularmente para a formação do complexo aminoácido-metal. Estudos têm mostrado redução nos níveis de histidina nos tecidos cerebrais de pessoas com SD [152]. Assim, as anormalidades de aminoácidos podem aumentar a excreção urinária de Zn e, assim, causar deficiência de Zn em pessoas com SD. Por outro lado, uma vez que o elemento traço Se participa na formação de alguns aminoácidos [153], sua deficiência pode, por sua vez, exacerbar as anormalidades de aminoácidos relacionadas ao SD e sequelas relevantes, como a deficiência de Zn. Enquanto a absorção de metais em glóbulos vermelhos parece ser aumentada como níveis de Zn e Cu sobre os glóbulos vermelhos foram elevados. A elevação nesses metais implica maior atividade da enzima CuZn superóxido dismutase em glóbulos vermelhos de pessoas com SD [154].

Hormônio da paratireóide (PTH).

É capaz de inibir a reabsorção proximal de íons como Ca e Na [155] e também induzir a secreção salivar desses eletrólitos [156]. Portanto, níveis salivares elevados de Ca e Na podem refletir níveis elevados de PTH que foram encontrados em indivíduos com SD [142]. Além disso, são sugeridas concentrações elevadas de cálcio salivar como indicador da osteoporose [157] e problemas ortopédicos e baixa densidade mineral óssea (DMO) está entre os problemas mais freqüentemente encontrados em pessoas com SD. Portanto, níveis elevados de cálcio salivar podem representar baixas concentrações de cálcio no líquido extracelular, levando a um aumento nos níveis de PTH e, assim, reduzindo a DMO em pessoas com SD. Como esperado, a suplementação com Ca pode ser eficaz na redução das concentrações de PTH e na melhoria do turnover ósseo em pessoas com SD [159].

Outros.

Existem outras características fisiológicas relacionadas ao SD que podem levar a mudanças de elementos de rastreamento. De notar, muitas proteínas [160] participam na homeostase Zn [161] e, portanto, quaisquer alterações relacionadas a essas proteínas são refletidas por concentrações de Zn alteradas. Particularmente as metalotioneínas que são proteínas de ligação a metais de baixo peso molecular têm afinidade com metais específicos (favoravelmente Cu e Zn) e, deste modo, afetam a absorção, distribuição e metabolismo destes metais [162].

O modelo animal de SD mostrou que níveis mais altos de metalotioneína 3 em astrócitos trissômicos [163] poderiam justificar menores concentrações de Zn livre. O transporte de Cu é mediado por transportadores, principalmente o transportador de Cu (Ctr) 1. A má absorção intestinal de Cu induzida pela deficiência do gene Ctr1 em células intestinais de murídeo resultou em acumulação de cobre no tecido [164]. Tem de ser investigado se absorção intestinal de Cu em pessoas com SD é prejudicada. Entretanto, as concentrações de superóxido dismutase (SOD1) são elevadas nos glóbulos vermelhos de pessoas com SD [144]. Níveis altos de Cu e SOD1 em células vermelhas podem levar ao estresse oxidativo e à degeneração celular [165]. Porque mesmo o exercício regular não era útil na redução dos níveis de SOD1 [166], parece que o esforço deve ser deslocado para evitar a acumulação de Cu / Zn nos glóbulos vermelhos. No entanto, no que se refere a Se, a ingestão dietética é sugerida como o melhor determinante do status Se e Se, com algumas exceções (por exemplo, nutrição parenteral e síndrome da imunodeficiência adquirida), é bem absorvida [167]. Portanto, níveis baixos de SE em pessoas com SD parecem ser o resultado de uma ingestão inadequada. No conjunto, no momento, os profissionais de saúde devem considerar a avaliação de micronutrientes (especialmente Zn) no manejo de comorbidades e na prevenção de possíveis complicações pessoas com SD podem se desenvolver. Ao prescrever suplementos nutricionais, os médicos devem estar cientes de todas as drogas que o paciente está tomando e estar atentos para a ocorrência de efeitos tóxicos também [168, 169].

Consequências

Disfunção da tireóide.

As pessoas com SD são um grupo vulnerável às doenças da tireóide [170]. A disfunção tireoidiana pode ser causa de menor função intelectual [171] e menor taxa metabólica basal [172]. É, portanto, de importância identificar as causas responsáveis por esta condição. A deficiência do elemento traço Zn [172, 173] ou Se [173, 174] pode causar comprometimento no metabolismo da hormona tireoidiana. A suplementação com Zn provou ser promissora na melhora da função tireoidiana em pessoas com SD e baixos níveis de Zn [175, 176]. Com relação à suplementação de Se, o efeito foi modesto na população geral [177]. Ainda não foi avaliada se a terapia com Se pode melhorar a função da tireóide em pessoas com SD ou não.

Distúrbios imunológicos.

A imunodeficiência, as doenças infecciosas e os distúrbios autoimunes são freqüentemente observados entre as pessoas com SD [178] na medida em que o SD é expresso como um modelo de imunodeficiência [179]. A deficiência persistente de Zn pode levar à inflamação, exacerbando o quadro clínico de pacientes que sofrem de doenças inflamatórias e auto-imunes [180]. Embora a deficiência de Se tenha sido frequentemente associada ao desenvolvimento e exacerbação de infecções virais e complicações relacionadas, e. Cardiomiopatia [181, 182].

Anormalidades de crescimento e problemas ortopédicos.

Ca desempenha um papel crucial no crescimento ósseo e na mineralização muscular e sua deficiência pode causar osteoporose ou osteomalacia [183]. Além disso, Zn está envolvido na atividade osteogênica e sua deficiência pode causar ou agravar anormalidades de crescimento em pessoas com SD [184].

Possíveis efeitos de idades e gênero

Entre os estudos incluídos na presente meta-análise, poucos estudos examinaram o efeito da idade [78, 82-84, 185] e / ou gênero [78, 82, 93, 107] sobre o status de micronutrientes em pessoas com SD. A maioria estava relacionada com medidas de Zn no sangue. Estes estudos mostraram que as fêmeas e os homens com SD não diferem nos níveis de Zn. Contudo, a evidência não foi conclusiva com relação ao efeito da idade sobre os níveis de Zn. Um estudo mostrou que, em comparação com crianças saudáveis sem SD, as crianças com SD apresentaram níveis mais baixos de Zn, que eram muito semelhantes aos observados em idosos saudáveis sem SD [84]. Adicionalmente, um estudo demonstrou que as concentrações de Se no plasma e nos eritrócitos tendem a aumentar com a idade em pessoas com e sem SD. Eles também tendem a ser mais elevados nas mulheres do que nos homens [108]. Outros estudos não indicaram nenhum efeito de idade ou gênero

FUNÇÃO CEREBRAL E APORTE NUTRICIONAL NA SÍNDROME DE DOWN. PARTE I: A BAINHA DE MIELINA

O cérebro humano funciona por impulsos elétricos neurais. É a partir desses impulsos que acontece a cognição e todos os comandos do corpo humano. É frequente, nas explicações sobre o funcionamento do cérebro, para efeitos didáticos, a metáfora entre os circuitos elétricos que transportam correntes de eletricidade e os impulsos elétricos neurais, conduzidos através de células neurais, comparadas, para efeitos didáticos, a fios elétricos. E assim como os fios elétricos precisam ser encapados com material isolante para preservar a integridade da corrente elétrica e manter o curso da condução, a “rede” neural é “encapada” por uma camada que mantém a integridade do impulso elétrico neural, acelera a condução do impulso de uma célula a outra e mantém seu curso. Essa camada é a bainha de mielina.

Portanto, de forma simplificadora, é possível afirmar que os impulsos elétricos cerebrais percorrem um complexo caminho de células neurais. As células neurais são, basicamente, compostas por um dendrito e um axônio, assistindo a este último a função de condutor dos impulsos elétricos, razão pela qual é a parte da célula neural que recebe o isolamento da bainha de mielina, ou seja, o axônio é encapado por ela.

Desta forma, uma mielinização satisfatória da rede neural permite um melhor rendimento das funções cerebrais, todas elas, e problemas na qualidade da bainha de mielina estão associados a processos neurológicos degenerativos, como a esclerose múltipla, o Alzheimer e o mal de Parkinson.

Tecnicamente falando, as conexões mielinadas formam a rede neural dos sistemas nervosos central (cérebro e medula espinhal) e periférico. Para um sistema nervoso contendo milhões de neurônios, a mielina aumenta a velocidade com que os impulsos elétricos são transportados pelos axônios. A camada de mielina é segmentada, contendo lacunas regulares sem mielina, conhecidos como nódulo de Ranvier.

Quanto à sua composição, a Bainha de Mielina possui uma composição lipoproteica branca, com maior concentração lipídica do que as membranas em geral, seus percentuais principais são de 75% de lipídios (cerebrosídeos, fosfolipídios, esfingomielina e colesterol) e 25% de proteínas. O maior conteúdo lipídico confere à bainha um aspecto branco brilhante em estado fresco. Porque a bainha de mielina é composta principalmente de gordura, as necessidades do cérebro são de uma dieta rica em ácidos graxos essenciais (gorduras boas) a partir de uma variedade de fontes saudáveis. O ácido graxo mais comum dentre os lipídios que compõem a mielina é chamado de ácido oleico e são encontrado no azeite de oliva, amêndoas, nozes, macadâmia, castanha do Pará, castanha de caju, amendoim, abacate e leite humano, entre outros alimentos. Outros lipídios essenciais são Omega 3 e 6 e outros ácidos graxos incluídos nas nozes, sementes de girassol, frutos do mar e vegetais de folhas verdes.

Esse aporte nutricional para a formação da bainha de mielina e para o bom desempenho da atividade cerebral favorece qualquer pessoa, tendo ou não síndrome de Down. Porém, quando a pessoa, por

qualquer razão, apresenta uma alteração no mecanismo de formação da bainha de mielina, esse suporte nutricional se torna ainda mais essencial. É o caso das pessoas com síndrome de Down, como demonstram vários estudos, como por exemplo este a seguir linkado, bastante antigo (1989), realizado com 129 crianças com síndrome de Down, que atesta uma lentidão maior do processo de mielinização: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2524302> e este outro, mais recente (2012), que aponta alterações no processo de mielinização das células neurais do hipocampo em pessoas com síndrome de Down: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155002>

Em cima há estudos que constataram as alterações na mielinização das crianças com SD .

Abaixo, há a explicação de como a ingestão dos nutrientes contribui para a mielinização:

FUNÇÃO CEREBRAL E APORTE NUTRICIONAL NA SÍNDROME DE DOWN. PARTE II: O MECANISMO DE AÇÃO DO APORTE NUTRICIONAL

Vimos no primeiro post deste tópico a importância da bainha de mielina para a função cerebral. Vimos também que, por causa da sua composição lipídica, as necessidades do cérebro são de uma dieta rica em ácidos graxos essenciais, extraídos de fontes saudáveis. Neste post, veremos como ocorre essa relação entre a dieta alimentar e a função cerebral.

Em um excelente revisão (de mais de uma centena de trabalhos) publicada na prestigiada Nature Reviews Neuroscirnce, o neurocientista Fernando Gomez-Pinilla, da Universidade da Califórnia, discutiu os efeitos dos sinais internos que estão associados a fatores alimentares e dietéticos sobre o metabolismo celular, a plasticidade sináptica e a função mental. Seu objeto são os processos mentais que estão envolvidos na aquisição de conhecimentos e a “integração destes processos para o aspecto consciente de emoções, o que influencia o humor e tem manifestações psiquiátricas”.

O autor inicialmente faz um apanhado sobre o aspecto nutricional na evolução dos povos, após o quê, passa a descrever o mecanismo pelo qual os hormônios intestinais contribuem para a função cerebral e o caminho biomolecular do nutriente, desde o metabolismo energético, até sua utilização pelas funções cerebrais. Avalia a ação dos nutrientes (Ver tabela no texto), dando especial destaque ao ômega 3, em que ilustra o mecanismo de sua ação (ver ilustração no texto), abordando ainda o aspecto calórico, a atividade física, antioxidantes e a relação entre dieta e epigenética. É uma revisão de fôlego, apoiada em dezenas de pesquisas científicas, que merece ser objeto de um debate honesto entre as famílias e os profissionais de saúde que acompanham nossos filhos.

Não deixe de ler na íntegra.

APORTE NUTRICIONAL E SISTEMA CARDIOVASCULAR

Vimos sobre o aporte nutricional da função cerebral, que há uma relação direta entre a nutrição e o desempenho cognitivo e da memória (além de depressão, acuidade visual etc.) em todas as pessoas (e não apenas nas pessoas com síndrome de Down). O aporte nutricional e função cerebral sugerem uma dieta rica em alguns nutrientes e minha intenção é abordar cada um deles. O primeiro grupo de nutrientes é o de ômega 3, então a intenção era a de iniciar pela abordagem dos benefícios do consumo dos ômega 3-6-9, pesquisas que comprovam sua eficácia, possibilidades de efeitos colaterais, dosagem, a importância da relação entre ômega 6 e ômega 3, fontes alimentares para consumo etc. Para tanto, uma das bibliografias por mim utilizadas seria a I DIRETRIZ SOBRE O CONSUMO DE GORDURAS E SAÚDE CARDIOVASCULAR.

Ocorre que esta Diretriz, dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, publicada em 2013, se constitui em um documento de tanta relevância que, ele, sozinho, mereceu um post específico apenas para apresentá-lo.

Por ser uma Diretriz que orienta a conduta de todos os especialistas em sistema circulatório e cardiologia no Brasil, sua relevância é máxima. É apoiada em várias meta-análises e a primeira conclusão que dela extraímos é que há comprovação científica suficiente sobre a importância da alimentação na qualidade de vida das pessoas, todas elas, tenham ou não síndrome de Down.

O que eu recomendo é a leitura integral da mesma. Leia tudo, imprima, leve ao seu médico, debata com ele. Ao falar de sistema cardiovascular, essa Diretriz trata sobre aspectos nutricionais, colesterol, inflamação, prevenção de diabetes etc. Muitos temas correlatos a outros sistemas.

http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2013000900001&script=sci_arttext

FUNÇÃO CEREBRAL E APORTE NUTRICIONAL NA SÍNDROME DE DOWN. PARTE IV: OS NUTRIENTES.

1) O ÔMEGA 3

Na revisão que consta do segundo post deste tema (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2805706/>), vimos uma tabela de nutrientes que contribuem, de alguma forma, para a função cerebral (tabela reproduzida na imagem abaixo). O primeiro deles é o Ômega 3. Além de fornecer matéria prima à formação da bainha de mielina, vimos nesta revisão que o ômega 3 afeta positivamente a plasticidade das sinapses e a cognição. Vimos, também nesta mesma revisão, o mecanismo através do qual o ácido graxo auxilia a função cerebral, para a qual ele é essencial (imagem também reproduzida abaixo).

O autor ainda aponta as referências que concluem que a deficiência de ômega 3 em humanos está associada ao risco aumentado de inúmeras desordens cerebrais, como déficit de atenção, dislexia, demência, depressão, bipolaridade e esquizofrenia e, por outro lado, atestam a essencialidade do DHA para a função mitocondrial e redução do estresse oxidativo, entre outras situações importantes.

APORTE NUTRICIONAL E SISTEMA CARDIOVASCULAR, que contém a I DIRETRIZ SOBRE O CONSUMO DE GORDURAS E SAÚDE CARDIOVASCULAR dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia (http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2013000900001&script=sci_arttext) vimos a recomendação da oferta de uma dieta rica em ômega 3 para a otimização desse sistema, com benefícios comprovados de redução da taxa de colesterol total e algumas de suas frações, como triglicerídeos:
http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2013000900001&script=sci_arttext

No sistema visual, diversas pesquisas atestam os benefícios do ômega 3 para inúmeros problemas relacionados à acuidade visual, eis algumas delas, incluindo uma meta-análise:

1. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-year incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: ARES report 30, a prospective cohort from the Age-Related Eye Disease Study. American Journal of Clinical Nutrition. December 2009.
2. Oily fish consumption, dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid intakes, and associations with neovascular age-related macular degeneration. American Journal of Clinical Nutrition. August 2008.
3. Essential n-3 fatty aciSD in pregnant women and early visual acuity maturation in term infants. American Journal of Clinical Nutrition. March 2008.
4. Topical omega-3 and omega-6 fatty aciSD for treatment of dry eye. Archives of Ophthalmology. February 2008.

5. Relation between dietary omega-3 and omega-6 fatty aciSD and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. American Journal of Clinical Nutrition. October 2005.
6. Meta-analysis of dietary essential fatty aciSD and long-chain polyunsaturated fatty aciSD as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants. Pediatrics. June 2000.
7. Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. Archives of Ophthalmology. March 2000.
8. NIH study provides clarity on supplements for protection against blinding eye disease. National Eye Institute. Press release issued May 2013.

São tão múltiplos os sistemas positivamente afetados pelo ômega 3, que um Instituto Canadense criou uma página na internet para reunir informações sobre o tema, organizando as diversas pesquisas sobre o assunto e disponibilizando-as ao público. Eis o link: <http://www.dhaomega3.org/Updates-On-Omega-3-Research>

Além de todos esses benefícios para todas as pessoas, com ou sem síndrome de Down, o ômega 3 ainda atua positivamente em situações específicas da síndrome de Down, como no aporte à mielinização alterada (vista no post anterior) e nas seguintes situações:

Pesquisas indicam uma tendência à apresentação de baixas taxas de HDL na síndrome de Down, enquanto outras pesquisas apontam para alterações em proteína do HDL em situações neurodegenerativas, como o Alzheimer. Eis algumas delas:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2788.1992.tb00535.x/abstract>

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/prca.201200087/abstract?userIsAuthenticated=false&deniedAccessCustomisedMessage=>

Neste quadro, a oferta de ômega 3 é um importante fator de equilíbrio do sistema, pois, como já visto acima, é comprovado a sua eficácia na redução das taxas de colesterol.

Confirmando as pesquisas que apontam o efeito positivo do ômega 3 na diminuição dos triglicerídeos, há uma meta-análise sobre o equilíbrio nos valores de colesterol com o uso de óleo de alga (os peixes só são ricos em ômega 3 porque comem as algas) : <http://m.jn.nutrition.org/content/142/1/99.short>

Por fim, agora em 2015, artigo publicado por pesquisadores de Centros Médicos de Pesquisa norte-americanos, resultante de pesquisa sobre os efeitos epigenéticos do ômega 3 do óleo de peixe em ratos modelos com síndrome de Down, constatou que este ácido graxo diminui a superexpressão do gene RCAN1, superexpressão esta causada pela trissomia do cromossomo 21 e que é a responsável pelas características fenotípicas associadas à síndrome de Down. Eis o link para a publicação:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/25799055/>

Revisão sistemática da literatura científica publicada sobre os níveis de micronutrientes mostra especificidades metabólicas em pessoas com SD.

Ela é aberta na íntegra, em inglês, no link <http://journals.plos.org/plosone/article...> com todas as tabelas e figuras. Fiz uma tradução simples no tradutor automático, com alguns erros, mas ainda compreensível.

Revisão sistemática e metanálise mostra um perfil específico de micronutrientes em pessoas com síndrome de Down: menor cálcio no sangue, selênio e zinco, cobre e zinco mais elevados nos glóbulos vermelhos e maior concentração de cálcio e sódio salivar

Resumo

Diferentes perfis metabólicos, bem como comorbidades são comuns em pessoas com Síndrome de Down (SD). Portanto, é relevante saber se os níveis de micronutrientes em pessoas com SD também são diferentes. Esta revisão sistemática foi concebida para analisar a literatura sobre os níveis de micronutrientes em pessoas com SD em comparação com a idade e sexo-pareados controles sem SD. Identificamos sessenta e nove estudos, de janeiro de 1967 a abril de 2016, através das principais bases de dados médicas eletrônicas PubMed, Scopus e Web of knowledge. Realizou-se a metanálise dos dados de quatro elementos traços essenciais (Cu, Fe, Se e Zn), seis minerais (Ca, Cl, K, Mg, Na e P) e cinco vitaminas (vitamina A, B9, B12, D e E). As pessoas com SD apresentaram níveis sanguíneos inferiores de Ca (diferença média de média (DMS) = -0,63; IC 95%: -1,16 a -0,09), Se (SMD = -0,99; IC 95%: -1,55 a -0,43) e Zn (SMD = -1,30; IC 95%: 1,75 a -0,84), enquanto que os níveis de glóbulos vermelhos de Zn (SMD = 1,88; IC de 95%: 0,48 a 3,28) e Cu (SMD = 2,77; CI: 1,96 a 3,57) foram maiores. Também apresentaram níveis salivares mais elevados de Ca (DMS = 0,85; IC 95%: 0,38 a 1,33) e Na (DME = 1,04; IC95%: 0,39 a 1,69). Nossas descobertas de que os níveis de micronutrientes são diferentes em pessoas com SD levantam a questão de saber se essas diferenças estão relacionadas aos diferentes perfis metabólicos, as comorbidades comuns ou simplesmente refletem SD.

Introdução

Síndrome de Down (SD) ou trissomia 21 é uma condição congênita caracterizada por características fenotípicas bem como diminuição do crescimento e desenvolvimento. Os principais fatores de risco maternos são a idade avançada [1] e o metabolismo folato-homocisteína comprometido [2]. As mulheres grávidas podem ser rastreadas se eles carregam um feto com SD [3]. Se esses resultados estão fora de linha, os médicos podem confirmar o diagnóstico pré-natal [4, 5]. Globalmente, a maioria das gestações confirmadas são encerradas; As taxas médias de interrupção da gravidez SD são 67% e 85% [6]. No entanto, SD permanece a causa genética reconhecida mais comum de retardo mental e é relatado para afetar aproximadamente 1 em 732 bebês nascidos na vida (~0,14%) [7]. Níveis semelhantes são encontrados nos Países Baixos (entre 0,14 e 0,15%) [8]. Devido a uma tendência crescente na idade materna avançada, a frequência de SD mais do que dobrou ao longo das últimas décadas [9]. Além disso, a prevalência desta condição vitalícia está a aumentar, uma vez que a expectativa de vida das pessoas com SD aumentou para 60 anos [10].

A SD está associada com várias comorbidades que limitam a vida ou que ameaçam a vida. A cardiopatia congênita é a causa mais comum de morte na idade adulta, pneumonia e outras infecções respiratórias na infância e na senescência [9]. Além disso, as pessoas com SD frequentemente sofrem de outras complicações que afetam sua qualidade de vida (QoL). Eles sofrem de diferentes graus de comprometimento cognitivo que podem prejudicar a sua função de memória [11] e distúrbios do desenvolvimento neurológico, como distúrbios do espectro do autismo. Doenças neurológicas de início precoce, como demência e convulsão, são relativamente comuns [12, 13]. Taxa metabólica de repouso é reduzida em pessoas com SD, tornando-os mais propensos a desenvolver distúrbios metabólicos, como sobrepeso, obesidade e diabetes [14-16]. Distúrbios mediados pela imunidade, como doença celíaca e distúrbios da tireóide (hipo- ou hipertireoidismo e tireoidite autoimune), também afetam as pessoas com SD mais frequentemente [17]. Devido às altas taxas de comorbidade, são desenvolvidas orientações clínicas específicas para a gestão da saúde e qualidade de vida das pessoas com SD (4).

Além desses quadros clínicos, diversos perfis metabólicos são diferentes nas pessoas com SD: o perfil de aminoácidos (baixa serotonina [18, 19] e serina [20], alta lisina [21] e cisteína [20] Níveis de ácido aminobutírico e glutamato no sistema nervoso central [22]. Além disso, ocorrem alterações hormonais, principalmente disfunção da tireóide (baixa T-4 e alta TSH) e disfunção gonadal (alta FSH e LH) [23, 24].

Os micronutrientes desempenham funções metabólicas complexas para preservar o equilíbrio metabólico. Fe e os oligoelementos Zn, Cu e Se atuam como coenzimas, enquanto que as vitaminas A, C e E atuam como catadores de radicais livres. A sua deficiência ou sobrecarga pode contribuir para a lesão celular. Como existe alta prevalência de comorbidades e diferenças nos perfis metabólicos, realizamos o presente estudo para avaliar se os níveis de micronutrientes em pessoas com SD são diferentes. Portanto,

realizamos uma revisão sistemática e um estudo de meta-análise sobre o status de micronutrientes em pessoas com SD.

Resultados

Mais de 30 meta-análises foram realizadas e a Tabela S4 fornece uma visão geral de todas essas metanálises e achados relevantes. Aqui, devido a limitações de espaço, os resultados das meta-análises associadas ao valor de p significativo são expressos na Tabela 1. Foram obtidos resultados significativos para os elementos vestigiais Cu, Se e Zn e também para os minerais Ca e Na (Figs 2- 14). Entretanto os resultados os mais impressionantes foram relacionados ao elemento de traço Zn. Trinta e um estudos foram recuperados em Zn medições [77-107]. Eles foram publicados entre 1970 e 2014 e todos, exceto quatro, foram conduzidos na Europa [81-88, 90-98, 102] ou na América. A maior análise foi realizada em trinta comparações, incluindo 1.562 participantes e indicou menores níveis sanguíneos de Zn em pessoas com SD do que em indivíduos de controle. Também os valores de Zn no plasma, no soro e nos glóbulos vermelhos foram mais baixos. Mas os níveis de Zn no cabelo foram maiores nas pessoas com SD. Do mesmo modo, uma metanálise de dezesseis comparações envolvendo 804 participantes revelou concentrações de Se no sangue mais baixas em pessoas com SD. Adicionalmente, o Ca do sangue diminuiu. Mas os níveis salivares de Ca e Na foram aumentados (Tabela 1).

Discussão

A presente revisão sistemática foi concebida para rever a literatura atual sobre os níveis de micronutrientes em pessoas com SD em comparação com os controles. Identificamos sessenta e nove estudos por bases de dados médicas eletrônicas até abril de 2016. A meta-análise foi realizada se houvesse três ou mais comparações com o título. Conseqüentemente, foram realizadas metanálises de quatro elementos (Cu, Fe, Se e Zn), seis minerais (Ca, Cl, K, Mg, Na e P) e quatro vitaminas (vitamina A, B9, B12, D e E). Conforme observado na Tabela 1, as pessoas com SD apresentaram níveis sanguíneos mais baixos para Zn, Se e Ca e maiores níveis de glóbulos vermelhos para Cu e Zn (Figuras 2-14). Também, os níveis de cabelo mais baixos de Zn e níveis salivares mais elevados de Ca e Na foram encontrados. Não foram encontradas diferenças entre os casos e os controles relativamente aos níveis de Cl, Fe, K, Mg, P e vitamina.

Encontramos evidências de que o status de micronutrientes é diferente em pessoas com SD para os elementos traço Cu, Se e Zn e também para os minerais Ca e Na. Anormalidades de aminoácidos e níveis elevados de hormônio paratireoideo (PTH) podem estar implicados em mudanças de micronutrientes em pessoas com SD. As conseqüências importantes (incluindo disfunção da tireóide, distúrbios imunológicos e anormalidades de crescimento) que decorrerão desta condição estão entre as comorbidades mais comuns em pessoas com SD.

Causas

Especificidades dos aminoácidos.

A análise do líquido amniótico indicou elevação nos níveis de aminoácidos essenciais no grupo SD em comparação com o grupo saudável. Isso pode refletir profunda deficiência de aminoácidos em fetos com SD como demonstrado em tecidos corticais [147]. A deficiência de aminoácidos essenciais persiste no idoso com SD [148]. Portanto, as pessoas com SD apresentam perfil de aminoácidos alterado da gestação ao longo da vida. O metabolismo anormal dos aminoácidos pode predispor os indivíduos a sérios problemas de saúde, principalmente distúrbios cerebrais e comportamentais. Isso pode explicar por que a demência ocorre mais frequentemente e mais cedo em pessoas com SD [149]. Além disso, os aminoácidos e sua ligação a elementos vestigiais (notavelmente Zn) ajudam a manter níveis adequados de elementos traços [150, 151]. A histidina está entre os aminoácidos que contribuem particularmente para a formação do complexo aminoácido-metal. Estudos têm mostrado redução nos níveis de histidina nos tecidos cerebrais de pessoas com SD [152]. Assim, as anormalidades de aminoácidos podem aumentar a excreção urinária de Zn e, assim, causar deficiência de Zn em pessoas com SD. Por outro lado, uma vez que o elemento traço Se participa na formação de alguns aminoácidos [153], sua deficiência pode, por sua vez, exacerbar as anormalidades de aminoácidos relacionadas ao SD e sequelas relevantes, como a deficiência de Zn. Enquanto a absorção de metais em glóbulos vermelhos parece ser aumentada como

níveis de Zn e Cu sobre os glóbulos vermelhos foram elevados. A elevação nesses metais implica maior atividade da enzima CuZn superóxido dismutase em glóbulos vermelhos de pessoas com SD [154].

Medicamentos e a síndrome de Down

Autores:

Gisele Santos de Oliveira¹

Meire Gomes²

Pablo Albino Pereira³

Entre as alterações causadas pelo excesso de material genético do cromossomo 21, estão as hipersensibilidades medicamentosas determinadas por um conjunto variável de deficiências enzimáticas.

A farmacoterapia para pessoas com síndrome de Down deve seguir os princípios do uso racional de medicamentos, que segundo a OMS é a situação na qual os pacientes recebem os medicamentos apropriados às suas necessidades clínicas na dose correta por um período de tempo adequado e um custo acessível. Evidentemente, procura-se evitar o uso de fármacos com índice terapêutico baixo assim como aqueles com meia-vida longa ou metabolização complexa.

Classicamente orienta-se que, independente da condição do paciente, a cada prescrição o médico avalie a relação risco-benefício e a história natural da doença, para que se evite o uso de medicamentos controversos, sub ou superdosagens bem como individualize suas prescrições conforme as particularidades de cada grupo ou indivíduo.

Lembramos que, com frequência, as reações adversas a medicamentos são confundidas com a doença de base, sobretudo quando envolvem sintomas gerais como fadiga, tontura, sede intensa e constipação intestinal.

No quadro 1 estão sumarizados as principais particularidades que ocasionam alterações na resposta a fármacos, nas pessoas com síndrome de Down.

=Deficiência de ácido fólico.

=Conjunto de deficiências enzimáticas que determinam distúrbios de metabolização e eliminação de alguns fármacos.

=Hipersensibilidade à atropina e análogos naturais ou sintéticos, metotrexato e sulfonamidas.

Quadro 1 – Particularidades farmacológicas na síndrome de Down

Abaixo, discutimos os principais fármacos relacionados à hipersensibilidade farmacológica na síndrome de Down.

1. ATROPINA

Atropina é um fármaco natural, antagonista da acetilcolina em nível dos receptores muscarínicos. A atropina e seus derivados são bem absorvidos por qualquer via, inclusive na forma de inalação ou colírios (derivados terciários). É usada durante cirurgias (controle de bradiarritmias ou durante reanimação

cardiopulmonar) e seus derivados e análogos são usados como antiespasmódicos, broncodilatadores e em forma de colírios durante o exame oftalmológico.

Um fármaco com efeito anticolinérgico é todo aquele que bloqueia ou reduz a ação da acetilcolina, seja a atropina, um análogo ou ainda um fármaco de outra classe terapêutica que antagonize os mesmos receptores.

O efeito anticolinérgico se traduz fisiológica e clinicamente pela liberação adrenérgica. O fármaco anticolinérgico administrado por qualquer via, potencialmente aumenta o desequilíbrio acetilcolina/adrenalina que existe nas pessoas com síndrome de Down, produzindo reações adversas que variam – na dependência da dose e da sensibilidade individual – desde boca seca e turvação visual, até convulsões e coma (Quadro 2).

=Distúrbios cutâneo-mucosos: pele quente, seca e ruborizada, com erupções eritematosas ou escarlatiniformes. Secura das mucosas.

=Distúrbios oculares: pupilas dilatadas não reagentes, visão embaçada, fotofobia, paralisia da acomodação, aumento da pressão intra-ocular.

=Distúrbios cardiocirculatórios: taquicardia, anormalidades no eletrocardiograma, hipertensão arterial.

=Distúrbios digestivos: dificuldade de deglutição, ruídos abdominais diminuídos, constipação. Boca, lábios e língua secos. Sede intensa.

=Distúrbios periféricos/Sistema nervoso central: agitação, inquietude, hiperreflexia, incoordenação muscular, ataxia, distúrbios de fala, desorientação, confusão mental e alucinações geralmente visuais, vivas e coloridas.

=Outras manifestações: hipertermia, retenção urinária, diminuição das secreções salivar, gástrica e sudorípara.

=Em pacientes pediátricos: fácies característica, com rubor da face e midríase bilateral e expressão desorientada. Hipertermia, grande agitação psicomotora e comportamento bizarro. Choro e risos alternados, linguagem incompreensível, desconexa, além de agressividade.

=Quadros graves: convulsões coma, colapso circulatório e insuficiência respiratória, e evolução para o óbito.

Fonte: Schvartsman, 1991.

Quadro 2. Sinais e sintomas da intoxicação atropínica

2. ESCOPOLAMINA ou HIOSCINA (Buscopan):

A hioscina é um fármaco com ação anticolinérgica, podendo deprimir o sistema nervoso central mesmo em doses terapêuticas. Nas pessoas com síndrome de Down, mais sensíveis, além da confusão mental, podemos ter torpor, alucinações e convulsões.

Seu uso provoca alterações do sono, confusão mental, náuseas, lipotímia e dor ocular. Pode haver reação paradoxal de hiperexcitabilidade, mesmo em doses terapêuticas.

3. EXTRATO e TINTURA DE BELADONA (encontrados em vários medicamentos antiespasmódicos e antitussígenos de venda livre, como o Atroveran e Brutosse):

A Beladona é uma planta cujo extrato contém atropina e substâncias análogas a esta. Está presente em alguns medicamentos usados como antiespasmódicos e antitussígenos. Causa reações adversas similares à atropina.

4. IPRATRÓPIO (Atrovent):

O ipratrópio é um fármaco anticolinérgico de uso freqüente em doenças respiratórias, tanto no controle de crises de asma brônquica como no broncoespasmo induzidos por vírus em lactentes chiadores e nas bronquites de origem infecciosa.

Seu uso é proscrito em crianças ou adultos com síndrome de Down, pois produz distúrbios na acomodação visual, boca seca e taquicardia.

5. DICICLOMINA (Bentyl):

A diciclomina é um derivado sintético amoniacal terciário da atropina de uso popular como antiespasmódico, que pode produzir salivação, engasgos, dilatação excessiva da pupila e sonolência.

6. CICLOPENTOLATO (Cicloplégico) e TROPICAMIDA (Mydriacyl):

O ciclopentolato e a tropicamida são derivados sintéticos amoniacais terciários da atropina, e são usados rotineiramente em praticamente todos os consultórios de oftalmologia.

Produzem absorção sistêmica menor que os colírios de atropina, mas ainda assim têm seu uso desaconselhado em crianças Down, pois podem produzir confusão mental, febre, taquicardia, agitação, alucinações e dispnéia, mesmo nas doses habituais. A informação já consta em suas respectivas bulas.

7. HOMATROPINA (Novatropina e Flagass)

A Homatropina é um derivado sintético amoniacal quaternário, com ação anticolinérgica.

Mesmo em doses habituais pode produzir dificuldade respiratória, íleo paralítico, midríase, redução da transpiração, rubor da pele, agitação, excitação, delírios, tonturas e secura da mucosa bucal por redução do fluxo salivar.

8. OUTROS FÁRMACOS QUE APRESENTAM EFEITOS ANTICOLINÉRGICOS:

Nesse grupo se encontram classes farmacológicas, como os antipsicóticos, os anti-histamínicos e os antidepressivos tricíclicos.

Sugere-se atenção especial aos antialérgicos, pois são fármacos de uso freqüente em pediatria. Todo antialérgico, independente de ter ou não efeito sedativo, tem efeito anticolinérgico e promove ressecamento das mucosas, taquicardia e distermia, porém em grau muito inferior à atropina e seus derivados.

Os antialérgicos não constituem contra-indicação formal para pessoas com síndrome de Down, todavia, sua administração deve ser restrita ao período e doses mínimas para o controle da doença alérgica. Ou seja, tratamentos preventivos em longo prazo com essa classe terapêutica são desaconselhados e outra opção deve ser considerada.

Os anti-histamínicos ebastina, cetotifeno, loratadina, desloratadina e fexofenadina, possuem ação anticolinérgica bastante reduzida.

A prometazina (Fenergan) é dentre os membros desta classe, o fármaco com maior atividade anticolinérgica, devendo ser evitado em pacientes com síndrome de Down.

10. SULFAMETOXAZOL:

O sulfametoxazol é um análogo do PABA (ácido para-amino-benzóico) que inibe a síntese do dihidrofolato. Portanto, tem ação quimioterápica específica contra cocos e bacilos ácido fólico dependente.

A metabolização e eliminação das sulfas são potencialmente comprometidas em pessoas com síndrome de Down, fazendo com que sintomas típicos de intoxicação, tais como febre, dores articulares, anorexia, náuseas, vômitos, cefaléia, diarréia e tonturas, sejam confundidos com o quadro de doença da criança e passem despercebidos.

11. METOTREXATO:

O metotrexato é antagonista do ácido fólico e um potente imunodepressor.

As pessoas com síndrome de Down têm sensibilidade aumentada a este fármaco. Seu uso, portanto, deve ser guiado por um ajuste individualizado da dose e suplementação de ácido fólico, além de um controle hematológico rigoroso como já rotineiramente indicado nos protocolos de onco-hematologia.

12. BRONCODILATADORES:

Devem ser administrados preferencialmente por via inalatória e quando não exista contra-indicação específica (algumas cardiopatias). A posologia deve ser ajustada pelo pediatra ou pneumologista e seu uso deve ser bem indicado e selecionado.

As pessoas com síndrome de Down apresentam hipotonia global, se verificando um relaxamento da musculatura lisa peri-brônquica. Este fato faz com que a indicação destes fármacos seja reduzida neste grupo, já que há menor incidência de broncoconstrição.

13. ENXOFRE:

O enxofre é usado em algumas fórmulas manipuladas contra escabiose constituindo uma opção terapêutica para o tratamento da afecção em bebês, sendo freqüentemente utilizado por dermatologistas e pediatras nos casos de dermatite seborréica.

Além de escabicida e anti-seborréico, o enxofre também é utilizado em sabonetes e cremes para controle da acne e oleosidade cutânea dos adolescentes. Não ser usado em pessoas com síndrome de Down, pois, há uma alteração na via de eliminação do enxofre. Este uma vez absorvido por via percutânea, permanece um longo período circulando na corrente sangüínea, podendo haver sinais de toxicidade ainda não bem esclarecidos.

AUTORES:

¹ Médica pela UFPR, residência em pediatria pela HC/UFPR, residência em genética médica pela FCM/Unicamp, título de especialista Genética Clínica pela AMB/SBGC, mestrado Ciências Médicas – concentração em Genética Médica pela FCM/Unicamp, doutoranda – Ciências Médicas – concentração em Genética Médica pela FCM/Unicamp.

² Médica pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte, residência em pediatria pela UFRN, título de especialista em Pediatria pela Associação Médica Brasileira e Sociedade Brasileira de Pediatria; ex-médica da rede estadual de assistência à pessoa com deficiência do Rio Grande do Norte – Centro de Reabilitação Infantil; Curso de Formação em Perícia Médica, pós-graduanda em Direito Previdenciário.

³ Farmacêutico pela Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC, mestrado em Farmácia pela UFSC, professor da Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí-UNIDAVI.

REFERÊNCIAS

BRUNTON L.L., LAZO J.S., PARKER K.L. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2006.

DEF 2006/2007: Dicionário de especialidades farmacêuticas. 31.ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2006.

FUCHS, F.D., WANNMACHER, L., FERREIRA, M.B.C. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

KATZUNG B.G. Basic and Clinical Pharmacology. 9 th ed. Norwalk: McGraw-Hill, 2004.

MUSTACCHI, Z.; ROZONE, G. Síndrome de Down: Aspectos Clínicos e Odontológicos. São Paulo: CID, 1990.

P.R. Vade-Mécum: 2005/2006. 10. ed. São Paulo: Soriak; 2005.

RANG, H.P. DALE, M.M., RITTER, J.M. Farmacologia. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

SCHELLACK, G. Farmacologia. 1ª ed. São Paulo: Fundamento, 2005.

SCHVARTSMAN, S. Intoxicações Agudas. 4 ed. São Paulo: Sarvier, 1991.

USP DI – United States Pharmacopeial Dispensing Information. *Drug information for the health care professional*. 16th ed. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention; 1996. v. I.

SÍNDROME DE DOWN E ANESTESIA

Meu nome é Neise Apoliany Martins Pacheco. Sou médica formada há 11 anos e terminei minha especialização em 2008. Sou mãe da Clarice, que tem Síndrome de Down e completará oito meses em breve.

Hoje em dia não é tão infrequente realizarmos anestesia em pacientes com Síndrome de Down e já anestesiei vários para procedimentos diversos: cardíacos, odontológicos, ortopédicos, otorrinolaringológicos, exames de imagem com necessidade de anestesia geral, etc.

Devido à miríade de alterações morfofisiológicas que podem existir na síndrome, a anestesia e a cirurgia levam a um maior risco, sendo o manuseio cuidadoso essencial, desde a avaliação pré-anestésica. No manejo perioperatório deve se considerar quais alterações estão presentes e o porte cirúrgico. Atenção especial deve ser dada ao manejo de vias aéreas, sistema cardiovascular e coluna cervical. O status emocional e a intensidade do déficit cognitivo devem ser cuidadosamente avaliados, além de alterações que podem estar associadas, como autismo, déficit de atenção, hiperatividade e depressão em pacientes maiores. Isso é de extrema importância, uma vez que os procedimentos podem ser frequentes e uma má experiência pode dificultar nova abordagem, além de acarretar danos psicológicos.

Vou falar das alterações mais comuns e da implicação das mesmas no ato anestésico:

Déficit cognitivo: dificuldade para compreender a situação, aumentando a ansiedade. Daí a necessidade de sedação/anestesia geral para procedimentos que usualmente são realizados com anestesia local e fora do centro cirúrgico, como o tratamento odontológico.

Alterações respiratórias: facilidade de obstrução de vias aéreas devido à macroglossia, osso nasal pequeno, hipoplasia face média, palato estreito, hipertrofia de adenóides e infecções de repetição. A apnéia do sono é comum. Pode ocorrer estenose subglótica, que é um estreitamento da via aérea logo abaixo das cordas vocais e também estenose da própria traquéia. Com base nessas alterações pode haver dificuldade para ventilar com máscara facial e manejo de vias aéreas altas.

Sistema cardiovascular: alterações em 40 a 50% das crianças com SD e todas devem ser avaliadas no período neonatal. O ecocardiograma deve ser realizado porque pode existir alteração sem sopros audíveis. Mesmo após reparo das lesões deve-se avaliar a criança antes de procedimentos cirúrgicos. A hipertensão pulmonar secundária a cardiopatia congênita se desenvolve mais rapidamente na criança com SD.

Coluna cervical: deve ser atentar para sinais de instabilidade da coluna cervical: houve alteração comportamental? A capacidade para deambular piorou? A função motora fina diminuiu? Alguma alteração de controle esfíncteriano (bexiga e ânus)? Dor na cabeça ou pescoço? Recusa-se a movimentar o pescoço? Algum episódio de síncope ou tontura? Anormalidade na amplitude de movimento da cabeça e pescoço? Desconforto cervical? Fraqueza, espasticidade ou alteração reflexos tendinosos? Qualquer alteração deve ser informada e bem investigada para evitar lesões ou piora.

A medicação pré-anestésica (um sedativo administrado antes da entrada no centro cirúrgico) e a presença de um dos pais durante a indução anestésica são de grande auxílio no procedimento anestésico. Usualmente, e quando possível, a indução é feita com um anestésico inalatório e após a criança dormir é realizada punção venosa e anestésico venoso. Quando a anestesia é realizada para exames como tomografia e ressonância a anestesia inalatória é suficiente na maioria das vezes, pois não há estímulo doloroso, nem necessidade de intubação orotraqueal. Aqui abro um parêntese para explicar que a ventilação sob máscara pode ser difícil e nesse caso a máscara laríngea ou tubo orotraqueal podem ser utilizados. Algumas tomografias mais complexas (abdome e tórax) e alguns exames (cateterismo, endoscopia) podem necessitar de intubação orotraqueal e anestesia geral mais profunda.

A bradicardia durante a indução anestésica é mais comum nas crianças com SD e o Sevoflurano (anestésico inalatório utilizado para induzir anestesia sob máscara) pode produzir bradicardia devido ao nível de atividade do sistema nervoso simpático ser mais baixo. Pode ser utilizada uma droga anticolinérgica, com boa resposta e na dose usual. Aqui gostaria de abrir outro parêntese: o sevoflurano é um anestésico seguro e amplamente utilizado em anestesia pediátrica. Antigamente utilizava-se halotano, mais potente e com efeitos cardiovasculares mais pronunciados. O perfil do sevoflurano o tornou o mais seguro e de fácil manuseio e, desde que utilizado de forma correta e atentando a essa particularidade, é um anestésico excelente.

Quando a criança é maior e colabora, um acesso venoso pode ter realizado antes e a indução da anestesia pode ser venosa. Há casos em que somente a indução venosa é possível, como uma cirurgia/exame de urgência sem o tempo de jejum adequado.

Algumas cirurgias são realizadas ambulatorialmente (internação somente no dia do procedimento, com alta precoce), mas muitas vezes o paciente com síndrome de Down não preenche critérios para essa modalidade, sendo necessária a internação e observação pós-operatória mais criteriosa, principalmente para observação do quadro respiratório.

Cardiopatias congênitas, doença sistêmica não controlada e apnéia do sono (presente em cerca de 50% dos pacientes com SD) são alguns dos critérios de exclusão para anestesia ambulatorial em crianças no geral. Crianças com SD apresentam com relativa frequência um ou mais desses critérios.

Como todo paciente com déficit cognitivo, a criança com SD pode ter um controle inadequado da dor pós-operatória, devido à dificuldade de comunicação que pode estar presente e à crença de que a sensibilidade e resposta à dor são menores. Estudos demonstram que isso não é uma realidade, sendo que algumas crianças com SD requerem doses de morfina maiores no pós-operatório de cirurgia cardíaca do que crianças neurotípicas.

O conhecimento de toda a fisiopatologia da Síndrome de Down é importante para um perioperatório tranquilo para o paciente e os pais, e recompensador para o anestesiológico.

Espero que tenha conseguido esclarecer algumas dúvidas. Fiz o texto baseado na minha experiência pessoal e artigos, então devo esclarecer que nem todas as condutas são uniformes, porque os profissionais, locais de trabalho e pacientes não o são. Então conversem com os profissionais responsáveis, tirem dúvidas e juntos decidirão o que se adequa melhor à sua criança, que é SINGULAR.