



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ  
CENTRO DO FORMAÇÃO INTERDISCIPLINAR  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SOCIEDADE, AMBIENTE E  
QUALIDADE DE VIDA**

**MAIARA SILVANA SALGADO BATISTA**

**EXPOSIÇÃO AO MERCÚRIO EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO  
ESPECTRO DO AUTISMO NO MUNICÍPIO DE SANTARÉM, PARÁ**

**SANTARÉM - PA  
2019**

**MAIARA SILVANA SALGADO BATISTA**

**EXPOSIÇÃO AO MERCÚRIO EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO  
ESPECTRO DO AUTISMO NO MUNICÍPIO DE SANTARÉM, PARÁ**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ambiente, Sociedade e Qualidade de Vida, curso Mestrado, Universidade Federal do Oeste do Pará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Sociedade e Qualidade de Vida.

**Orientador:** Prof. Dr. Bruno Apolo Miranda Figueira

**Coorientadora:** Profa. Dra. Heloisa do Nascimento de Moura Meneses.

**SANTARÉM - PA  
2019**

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)**  
**Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/UFOPA**

---

- B333e Batista, Maiara Silvana Salgado  
Exposição ao mercúrio em crianças com transtorno do espectro do autismo no município de Santarém, Pará. / Maiara Silvana Salgado Batista. – Santarém, 2022.  
89 p.: il.  
Inclui bibliografias.
- Orientador: Bruno Apolo Miranda Figueira.  
Coorientadora: Heloísa do Nascimento de Moura Meneses.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Oeste do Pará, Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós Graduação e Inovação Tecnológica, Programa de Pós-Graduação em Sociedade, Ambiente e Qualidade de Vida.
1. Autismo. 2. Crianças. 3. Mercúrio. I. Figueira, Bruno Apolo Miranda, *orient.* II. Meneses, Heloísa do Nascimento de Moura, *coorient.* III. Título.

CDD: 23 ed. 615.925098115

**MAIARA SILVANA SALGADO BATISTA**

**EXPOSIÇÃO AO MERCÚRIO EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO  
DO ESPECTRO DO AUTISMO NO MUNICÍPIO DE SANTARÉM,  
PARÁ**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Sociedade, Ambiente e Qualidade de Vida, com objetivo de obtenção do título de mestre pela Universidade Federal do Oeste do Pará, com área de concentração interdisciplinar do Centro de Formação Interdisciplinar-CFI

**Conceito: Aprovada**

**Data da Aprovação 14/12/2019**

---

Dr. Bruno Apolo Miranda Figueira  
Universidade Federal do Oeste do Pará-UFOPA

---

Dra. Heloísa do Nascimento de Moura Meneses  
Universidade Federal do Oeste do Pará-UFOPA

---

Dr. Maxwell Barbosa de Santana  
Universidade Federal do Oeste do Pará-UFOPA

---

Dra. Silvania Yukiko Lins Takanashi  
Universidade do Estado do Pará-UEPA

Dedico este trabalho as pessoas que estão e sempre estarão ao meu lado;

Aos meus pais Sérgio Campos Batista e Marluce Carneiro Salgado. Sem dúvidas os maiores responsáveis pela minha chegada até aqui.

E aos meus irmãos Jussara, Felipe e Victor;  
Não sei o que seria da minha vida sem o alicerce da minha família

## AGRADECIMENTOS

A Deus em primeiro lugar pelo dom da vida e pela sua grande proteção, pela saúde e por todas as graças alcançadas durante toda minha vida;

A minha família, por todo apoio e incentivo, meus irmãos pela constante ajuda, especialmente a Jussara por sempre conseguir resolver as coisas e ser meu braço direito em vários momentos, e aos meus pais pelo grande apoio e pela educação que me deram, mostrando-me desde cedo à importância dos estudos e oferecendo sempre todo o apoio necessário;

Ao meu orientador professor Bruno Apolo por acreditar em mim e no meu projeto inicial, estendendo-me a mão quando eu mais precisei e me encaminhando a profa. Heloísa para que o projeto inicial fosse executado;

A minha coorientadora profa. Heloísa pela confiança em mim depositada durante a execução desse projeto, pela ajuda e por aceitar me orientar, abrindo as portas do seu laboratório para o meu crescimento como pesquisadora. Sou muito grata a vocês por toda ajuda e compreensão ao longo desses dois anos;

A profa. Silvania por me inserir na pesquisa na época da graduação e por toda ajuda e apoio desde a graduação, residência e agora no mestrado, obrigada pelo incentivo de sempre; minha grande inspiração;

Ao meu amigo irmão Assis Júnior pela caminhada profissional e de amizade ao longo desses 10 anos, sempre me estendo à mão e me motivando a não desistir nunca, obrigada por seguir comigo firme nessa caminhada profissional e de amizade; sem falar na amiga Rafa que segue conosco nessa mesma caminhada de amizade e cumplicidade ( obrigada pela tabela de classificados que você me ajudou a fazer na época do resultado rsrs). Obrigada de coração pela amizade de vocês!!

Ao grupo de pesquisa do Laboratório de Epidemiologia Molecular (LEpiMol), especialmente a profa. Suelem pela grande ajuda nas coletas de material biológico e a Amanda por me orientar nas análises;

Aos alunos do projeto de extensão da UEPA especialmente a Juliana e o João por ajuda na coleta dos dados;

A minha turma de mestrado do PPGSAQ, pelos conhecimentos compartilhados, pela vivência, pelas sofrências (rsrs) e amizade ao longo desses dois anos;

A APAE que foi meu local de trabalho por quase dois anos, onde comecei a conhecer as crianças autistas e buscar conhecimento sobre esse mundo até então, desconhecido pra mim; muito carinho por essa instituição e pelos usuários;

A Casa Azul pela boa acolhida e disponibilização do seu espaço para ajudar na pesquisa além, do trabalho voluntário maravilhoso que eles exercem com as crianças;

As famílias que aceitaram participar da pesquisa e dispuseram de seu tempo para responder questionários e permitir que seus filhos participassem da pesquisa;

A Universidade Federal do Oeste do Pará por oferecer programas de mestrado na cidade de Santarém;

Ao Laboratório de Bioprospecção e Biologia Experimental (LABBEX) de responsabilidade do Prof. Ricardo Bezerra pelas análises de Hg;

Enfim, a todos que de alguma forma contribuíram para meu crescimento profissional e de alguma forma contribuíram para minha chegada até aqui.

**Obrigada a todos de coração!**

“Nem toda pergunta precisa de resposta. Nem sempre é o esclarecimento que nos faz prosseguir, mas a dúvida”.

Pe. Fábio de Melo



## RESUMO GERAL

Esse estudo teve como objetivo investigar a relação entre a exposição ao Hg e o Transtorno do Espectro do Autismo no município de Santarém, Pará. Participaram do estudo 23 mães e 25 crianças com diagnóstico clínico de TEA assistidas pela Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais APAE e Casa azul. A análise do Hg total foi realizada através do sangue dessas crianças bem como das mães, para se investigar as possíveis fontes de exposição e acúmulo do Hg, além de outros tópicos relacionados ao período pré, peri e pós-natal capazes de interferir no diagnóstico do TEA foi aplicada uma entrevista semiestruturada as mães. Para a avaliação do perfil e grau de autismo (leve ou moderado e severo) foi aplicada a Escala de Avaliação do Autismo - *Childhood Autism Rating Scale (CARS)*. Na análise descritiva, observou-se que 95% das crianças eram do gênero masculino, 56% delas encaixaram-se na faixa de “não-autista” segundo a classificação da CARS, 68% apresentaram baixo consumo de peixe e 52% foram classificadas como expostas, ou seja, com níveis de Hg acima de 10 µg/L. Na análise inferencial, primeiramente verificou-se a normalidade através do teste Shapiro-Wilk. Para análise de distribuição de frequências e associação foram utilizados os testes de Qui-quadrado de aderência e contingência (linhas x colunas), onde se observou diferença estatisticamente significativa entre a classificação entre mães expostas e não expostas ( $p=0,0371$ ), gênero das crianças ( $p < 0,0001$ ) e a classificação em relação ao grau do TEA ( $p=0,0424$ ). Para comparação entre as medianas, foi utilizado o teste Mann-Whitney. Para avaliar a relação das variáveis idades e frequência do consumo de peixe com os níveis de Hg foi aplicado o teste de Correlação de Spearman. Em ambos os testes, utilizou-se nível de significância de 5%. Os testes foram realizados no programa BioEstat. Observou-se que não houve associação e nem correlação positiva entre as variáveis: idade, gênero, frequência de consumo de peixe e uso de medicamentos das crianças com o nível de Hg no sangue, mostrando que mesmo com a baixa frequência do consumo de peixe as crianças apresentavam níveis de Hg elevados e que esses níveis elevados não exercem uma correlação linear e positiva com o grau do TEA. Assim, conclui-se que há necessidade de mais estudos envolvendo essa temática a fim de esclarecer melhor a relação entre o Hg e o TEA, principalmente o que diz respeito à ação nos sistemas nervoso e imunológico da criança e a sua relação os mecanismos genéticos.

**Palavras –chaves:** Autismo. Crianças. Mercúrio. Neurotoxicidade. Exposição Ambiental.

## GENERAL ABSTRACT

This study aimed to investigate the relationship between exposure to Hg and Autism Spectrum Disorder in the city of Santarém, Pará. 23 mothers and 25 children diagnosed with ASD assisted by Association of Parents and Friends of Exceptionals (APAE) and 'Casa azul' participated in the study. The analysis of total Hg was performed through the blood of these children as well as their mothers to investigate possible sources of exposure and accumulation of Hg, besides other topics related to the pre, peri and postnatal period capable to interfere with the diagnosis of ASD it was also applied a semi-structured interview to the mothers. The Childhood Autism Rating Scale (CARS) was applied to assess the profile and levels of autism (mild or moderate and severe). In the descriptive analysis, it was observed that 95% of the children were male, 56% of them were in the non-autistic range according to the CARS classification, 68% had low fish consumption and 52% were classified as exposed, it means with levels of Hg above 10 µg / L. In the inferential analysis, normality was first verified through the Shapiro-Wilk test. Frequency distribution and association analysis were performed using the Chi-square test of adherence and contingency (rows x columns), which showed a statistically significant difference between the classification of exposed and unexposed mothers ( $p = 0.0371$ ), gender of the children ( $p < 0.0001$ ) and the classification regarding the level of ASD ( $p = 0.0424$ ). The Mann-Whitney test was used to compare the medians. To evaluate the relationship between age and frequency of fish consumption with levels of Hg, the Spearman correlation test was applied. In both tests, a significance level of 5% was used. The tests were performed in the BioEstat program. It was observed that there was no association or positive correlation between the variables: age, gender, frequency of fish consumption with medication use of children with level of Hg in the blood, showing that even with the low frequency of fish consumption, children presented high levels of Hg and these high levels do not have a linear and positive correlation with the degree of ASD. Thus, it is concluded that there is a need for further studies involving this theme in order to better clarify the relationship between Hg and ASD, especially regarding the action on the child's nervous and immune systems and its relationship to genetic mechanisms.

**Keywords:** Autism. Children. Mercury. Neurotoxicity. Environmental Exposure.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Ciclo do Hg na natureza até a chegada ao homem.....	22
Figura 2 - Efeitos do Hg no cérebro de crianças com TEA.....	27
Figura 3a - Resultados da Correlação de Spearman entre a idade materna com níveis de Hg.....	56
Figura 3b - Resultados da Correlação de Spearman entre a frequência atual do consumo de peixe materno com níveis de Hg.....	57
Figura 3c - Resultados da Correlação de Spearman entre a frequência do consumo de peixe durante a gestação com níveis de Hg.....	57
Figura 4a - Resultados da Correlação de Spearman entre a idade da criança com níveis de Hg. ....	61
Figura 4b - Resultados da Correlação de Spearman entre frequência atual do consumo de peixe com níveis .....	62
Figura 5 - Resultados da Correlação de Spearman entre o nível de Hg e a classificação total da CARS.....---	75
Figura 6 - Relação entre a pontuação na escala CARS-BR e o uso de medicamentos no teste de Mann Whitney.....	76

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Perfil da faixa etária das mães e das crianças da APAE e Casa Azul.....	39
Tabela 2 - Perfil socioeconômico das mães APAE e casa azul.....	40
Tabela 3 - Perfil clínico do período pré, peri e pós Natal.....	41
Tabela 4 - Perfil etário, alimentar e níveis de Hg materno.....	53
Tabela 5 - Perfil nutricional materno durante o período gestacional e atualmente.....	53
Tabela 6 - Peixes mais consumidos durante a gestação e atualmente.....	54
Tabela 7 - Análise descritiva dos níveis de Hg nas amostras das mães.....	55
Tabela 8 - Distribuição do nível de Hg total estratificado por idade das mães.....	55
Tabela 9 - Associação entre o perfil etário e alimentar com os níveis de Hg materno.....	56
Tabela 10 - Análise descritiva dos níveis de Hg nas amostras das crianças.....	58
Tabela 11 - Distribuição do nível de Hg total estratificado por idade.....	58
Tabela 12 - Perfil Alimentar da criança.....	59
Tabela 13 - Relação da frequência de consumo de peixes da criança com os níveis de Hg .....	59
Tabela 14 - Perfil etário, alimentar e níveis de Hg das crianças com TEA.....	60
Tabela 15 – Resultados da associação entre o perfil epidemiológico com os níveis de Hg das crianças.....	61
Tabela 16 - Perfil dos domínios avaliados na CARS-BR.....	73
Tabela 17 - Perfil das crianças com TEA.....	74
Tabela 18 - Comparação entre as medianas e quatis dos resultados gerais e domínios do CARS - Br de acordo com os níveis de Hg da criança.....	75

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

TEA	Transtorno do Espectro do Autismo
TID	Transtorno Invasivo do Desenvolvimento
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade
DNPM	Desenvolvimento Neuropsicomotor
Hg	Mercúrio
SNC	Sistema Nervoso Central
MeHg	Metilmercúrio
EtMg	Etilmercúrio
VCT	Vacina contendo Timerosal
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
OMS	Organização Mundial da Saúde
DSM-V	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders V</i>
CARS	<i>Childhood Autism Rating Scale</i>
APA	American Psychiatric Association
UFOPA	Universidade Federal do Pará
UEPA	Universidade do Estado do Pará
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>CAPÍTULO 1.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1 Problematização .....</b>	<b>18</b>
<b>1.2 Fundamentação Teórica .....</b>	<b>19</b>
1.2.1 Transtorno do Espectro do Autismo TEA.....	19
1.2.2 Mercúrio e o seu potencial Neurotóxico .....	21
1.2.3 Breve histórico das intoxicações por Mercúrio.....	24
1.2.4 Mercúrio na Amazônia.....	25
1.2.5 Neurotoxicidade do Hg e sua relação com o TEA .....	25
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>29</b>
<b>CAPÍTULO 2.....</b>	<b>34</b>
<b>2.1 Introdução.....</b>	<b>35</b>
<b>2.2 Material e Métodos.....</b>	<b>36</b>
2.2.1 Tipo de estudo .....	36
2.2.2 Área de estudo.....	36
2.2.3 Tamanho e processo de seleção amostral.....	37
2.2.4 Procedimentos Éticos .....	37
2.2.5 Coleta de dados .....	38
2.2.6 Análise dos dados.....	38
<b>2.3 Resultados .....</b>	<b>38</b>
2.3.1 Caracterização dos participantes do estudo.....	38
2.3.2 Perfil socioeconômico .....	39
<b>2.4 Discussão .....</b>	<b>43</b>
<b>2.5 Conclusão .....</b>	<b>45</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>47</b>
<b>CAPÍTULO 3.....</b>	<b>49</b>
<b>3.1 Introdução.....</b>	<b>50</b>
<b>3.2 Material e Método .....</b>	<b>51</b>
3.2.1 Coleta de Sangue .....	51
3.2.2 Aplicação de entrevistas com as mães .....	52
3.2.3 Análise dos dados.....	52
<b>3.3 Resultados .....</b>	<b>52</b>
3.3.1 Perfil etário, alimentar e níveis de Hg materno.....	52

3.3.2 A associação e a correlação das variáveis maternas e o nível de Hg .....	55
3.3.3 Análise descritiva dos níveis de Hg, faixa etária e perfil alimentar das crianças .....	58
3.3.4 Perfil etário, alimentar e nível de Hg das crianças.....	60
3.3.5 Associação e a correlação da faixa etária, gênero e perfil nutricional das crianças com o nível de Hg.....	60
<b>3.4 Discussão .....</b>	<b>62</b>
<b>3.5 Conclusão .....</b>	<b>65</b>
REFERÊNCIAS .....	66
<b>CAPÍTULO 4.....</b>	<b>70</b>
<b>4.1 Introdução.....</b>	<b>71</b>
<b>4.2 Material e Métodos.....</b>	<b>72</b>
4.2.1 Avaliação do perfil e grau do TEA .....	72
4.2.2 Análise dos dados.....	72
<b>4.3 Resultados .....</b>	<b>73</b>
4.3.1 Caracterização do perfil dos domínios avaliados na CARS-BR.....	73
4.3.2 Perfil das Crianças com TEA .....	74
4.3.3 Correlação e comparação entre os níveis de Hg e a classificação da CARS-BR.....	74
4.3.4 Comparação da CARS-BR com uso de medicamentos .....	76
<b>4.4 Discussão .....</b>	<b>77</b>
<b>4.5 Conclusão .....</b>	<b>79</b>
REFERÊNCIAS .....	81
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>83</b>
<b>APÊNDICE .....</b>	<b>85</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>90</b>

## CÁPITULO 1

### 1. INTRODUÇÃO GERAL

Um indicativo importante sobre a saúde de uma população está relacionado com a saúde das crianças (UNICEF, 2007). Além da definição clássica de ausência de doenças ou patologias, o conceito de saúde engloba ainda aspectos biológicos, sociais, ambientais e as habilidades neuropsicomotoras que são primordiais para o crescimento e desenvolvimento do indivíduo (BRASIL, 2002).

A saúde e o desenvolvimento da criança são fundamentais nos primeiros anos de vida e no decorrer do seu crescimento físico, social e neuropsicológico, sendo monitorada através de domínios sociais, emocionais, linguísticos e cognitivos. Existem estudos suficientes que documentam a vulnerabilidade do desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) aos efeitos adversos de metais pesados, como o Hg, por exemplo (BRASIL, 2002; SANTOS et al, 2003; GEIER; SYKES; GEIER, 2007).

Revisões em saúde ambiental sugerem que a exposição precoce a substâncias tóxicas pode estar relacionada a alguns casos de distúrbios do desenvolvimento neurológico, incluindo Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), incapacidades de aprendizagem, dificuldades da fala e linguagem, sugerindo relação com o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) (GEIER; SYKES; GEIER, 2007; GEIER *et al*, 2015, GUMP *et al*, 2017).

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) pode ser definido como um transtorno neurológico do desenvolvimento infantil, acarretando prejuízo na área comportamental, na área de interação social, comunicação e linguagem, podendo variar quanto a intensidade e o grau dos sintomas. As causas do TEA ainda permanecem desconhecidas, porém estudos sugerem que fatores ambientais e genéticos estão relacionados com a sua etiologia (SEGURA; NASCIMENTO; KLEIN, 2011). Embora algumas crianças com TEA desenvolvam habilidades normais e avançadas em áreas específicas, a maioria exibe uma série de comprometimento das habilidades de comunicação e interação social (APA, 2013).

Esses comprometimentos a nível intelectual, comportamental, de linguagem e muitas vezes relacionados a déficits motores, consistem em atraso na fala, na compreensão da linguagem, em hiperatividade, pouca atenção, impulsividade, agressão, autoflagelação e birras, podendo estar presente marcha atípica, falta de coordenação e outros sinais motores anormais. Além disso, as crianças com TEA podem exibir muitas vezes respostas incomuns a estímulos



sensoriais, como hipersensibilidades à luz ou a certos sons, cores, cheiros ou toques (AUSTIN, 2008; APA, 2013).

De etiologia multifatorial, as causas fisiopatológicas do autismo ainda permanecem indefinidas (e não claras), porém já se sabe das implicações de fatores genéticos e ambientais (e suas interações) na predisposição do autismo (LAKSHMI PRIYA; GEETHA, 2011; KERN et al, 2016). A exposição a toxinas ambientais, como metais pesados e compostos químicos incluindo Chumbo, Metilmercúrio, Bifenilos Policlorados, Arsênico e Tolueno já são correlacionados como agentes causais do TEA (GRANDJEAN; LANDRIGAN, 2006).

O mercúrio (Hg) é altamente tóxico para saúde humana e para o meio ambiente. É classificado como um metal líquido a temperatura ambiente, causando diversos danos a nível neurológico no sistema nervoso Central (CRESPO-LOPÉZ *et al*, 2005; LIMA DE SÁ *et al*, 2006; BERZAS-NEVADO *et al*, 2010). Entre as suas formas de apresentação, o Metilmercúrio (MeHg), sua forma orgânica, é amplamente conhecido pela sua neurotoxicidade, ilustrado principalmente pelos casos de envenenamento ocorridos na Baía de Minamata, Japão em 1950 e no Iraque em 1970 onde causaram graves alterações neurológicas na população exposta (YORIFUJI *et al*, 2011).

O Hg é um metal altamente tóxico e se encontra disseminado em rios e solos da Amazônia. As fontes emissoras desse metal se concentram em grande parte ao processo de garimpagem na região, onde o Hg residual utilizado no processo de extração do ouro é descartado sobre os rios, solo, ou difundido no ambiente durante o processo de queima do amálgama (SANTOS, 2003; GURJÃO *et al*, 2010 ).

Além disso, o solo amazônico apresenta naturalmente concentrações de Hg na sua constituição e uma vez que ocorrem as queimadas, os desmatamentos e as construções de barragens e hidrelétricas, há a liberação desse metal para o rio e, conseqüentemente, para cadeia alimentar do peixe, chegando até ao homem (SANTOS, 2003). O estilo de vida tradicional da população Amazônica tem sido caracterizado pelo consumo de peixes abundantes, em todas as fases da vida, incluindo a gravidez e a amamentação (DÓREA; MARQUES; ISEJIMA, 2012).

A principal forma de exposição humana ao MeHg se dá através do consumo de peixes contaminados (TRASANDE *et al*, 2010). Concentrações elevadas de Hg podem permanecer no cérebro por vários anos após a exposição. Devido a imaturação do SNC da criança, o cérebro humano em desenvolvimento é inerentemente muito mais suscetível a lesões causadas por agentes tóxicos do que o cérebro de um adulto (CLARKSON; MAGOS; MYERS, 2003).

A principal característica alimentar da Região Oeste do Pará é baseada no pescado, constituindo-se como uma das fontes proteica da região, além disso, a própria localização da

região é propícia para o consumo de peixe, uma vez que as casas são típicas da Amazônia, localizadas a margem do rio Tapajós. A alimentação por pescado contaminado se configura, como uma importante via através da qual o Hg é incorporado no organismo humano (DOLBEC *et al*, 2000; LIMA DE SÁ *et al*, 2006). Sendo assim, os fatores ambientais, os aspectos demográficos, os aspectos de saúde, de saneamento e hábitos culturais tornam a população da região Amazônica, assim como as do município de Santarém, vulneráveis a exposição do Hg e aos seus efeitos neurotóxicos.

Meneses (2016), em seu estudo que procurou investigar os níveis de concentração de Hg no sangue de indivíduos residentes tanto na área urbana de Santarém como na área de várzea, constatou que não só a população da área de várzea está exposta ambientalmente aos efeitos do Hg, mas a própria população da zona urbana também apresenta níveis elevados de Hg no sangue, sendo isso justificado pela alta frequência do consumo de peixe, caracterizando assim, a zona urbana de Santarém como uma área de risco à exposição mercurial.

Para as crianças, além da exposição ambiental ao MeHg pelos peixes contaminados, ou pela transmissão vertical através da placenta e aleitamento materno, há também a carga adicional de etilmercurio (EtHg) provenientes de vacinas contendo timerosal (VTC), sendo relevante para a avaliação neurocomportamental (DÓREA; MARQUES; ISEJIMA, 2012). Alguns estudos sugerem uma relação entre a exposição ao Hg durante a imunização e as desordens do Transtorno do espectro do autismo (GEIER; KERN; GEIER, 2010; GEIER *et al*, 2015).

Logo, a exposição ao Hg é preocupante, uma vez que, mesmo em baixas concentrações, caracteriza-se como um potente neurotóxico que acarreta prejuízos irreversíveis e prejudiciais ao desenvolvimento normal do sistema nervoso central, estando as crianças mais suscetíveis devido a menor capacidade de metabolizar compostos tóxicos e a imaturidade da barreira hematoencefálica (TAVARES, 2005).

Sendo assim, percebe-se a necessidade de estudos que investiguem a presença e o comportamento do Hg em crianças autistas do Oeste do Pará e os seus efeitos na saúde e qualidade de vida desta população. Uma vez que os efeitos nocivos do Hg comprometem a saúde e qualidade de vida não apenas da criança, mas de todo um contexto familiar. Além disso, o fornecimento de maiores esclarecimentos sobre os efeitos que a exposição mercurial pode proporcionar a crianças serve de base para traçar metas de assistência preventiva de saúde pública e propor orientações quanto à alimentação das mães e das crianças, auxiliando assim a sociedade de modo geral.

Sendo ainda importante considerar que os resultados obtidos com esse estudo irão contribuir para a comunidade científica e acadêmica, pois irão gerar dados científicos, portanto conhecimento, sobre a relação do Hg em crianças com TEA, além da ampliação de dados sobre a exposição pós-natal do Hg, servindo de referências para trabalhos posteriores. Dessa forma, a presente pesquisa se faz importante pelo cunho social e científico de grande relevância para comunidade em geral, contribuindo para caracterização da população alvo do estudo.

### **1.1. Problematização**

Levando-se em consideração os efeitos neurotóxico do Hg no corpo, principalmente das crianças em desenvolvimento e que a Amazônia possui um longo histórico de garimpagem e desmatamento, o problema do presente estudo pode ser definido através do seguinte questionamento: Qual a relação da exposição ao mercúrio e o Transtorno do Espectro do Autismo em crianças residentes no município de Santarém, Pará?

## 1.2. Fundamentação Teórica

### 1.2.1. Transtorno do Espectro do Autismo TEA

O diagnóstico e as definições do TEA seguem as especificidades da literatura internacional se baseando no Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais - DSM-V (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*) publicado pela *American Psychiatric Association* (APA) em 2013. Seguindo o manual, o TEA pertence à categoria denominada Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TID), composto pelos seguintes transtornos: Transtorno do Autista ou autismo clássico, Síndrome de Rett, Transtorno Desintegrativo da infância, Síndrome de Asperger e Transtorno Invasivo do Desenvolvimento (APA, 2013).

Logo, o TEA pode ser definido como um distúrbio do neurodesenvolvimento composto basicamente de alterações nas áreas de interação social, comunicação e no campo comportamental, caracterizando-se por movimentos fixos e ou repetitivos (estereotípias), déficits na interação social, na fala e linguagem, podendo-se acrescentar automutilação, agressividades, além de déficits sensoriais (SEGURA; NASCIMENTO; KLEIN, 2011; APA, 2013).

Devido aos atrasos no desenvolvimento da fala, da aprendizagem e relação social, a capacidade sensoriomotora da criança também fica prejudicada, acarretando déficits na aquisição de seus gestos motores, na capacidade de interação com o meio, de se comunicar, relacionar-se, jogar, imaginar e aprender (SOARES; CAVALCANTE NETO, 2015).

Os critérios para o diagnóstico do TEA estão diretamente relacionados aos domínios da comunicação, do comportamento e da interação social, incluindo déficits socioemocional, déficits no contato visual e dificuldades em iniciar e manter interações sociais (KOHANE, 2012; RUBEIS; BUXBAUM, 2015). Além disso, padrões restritos de comportamentos e / ou interesses, incluindo estereótipos motores, insistência na mesmice e inflexibilidade às rotinas, com hipo ou hipersensibilidade a estímulos sensoriais são frequentemente relatados (AUSTIN, 2008; APA, 2013).

O TEA também pode ocorrer associado a outros distúrbios neurológicos como a epilepsia, a esquizofrenia e deficiência intelectual, podendo também se manifestar como parte de síndromes genéticas, incluindo desordens monogênicas (por exemplo, síndrome do X-frágil, síndrome de Rett) ou síndromes causadas por anormalidades cromossômicas (BETANCUR, 2011; KOHANE, 2012).

Em 10-15% dos casos, o TEA está associado a essas desordens genéticas,

principalmente as conhecidas como Esclerose Tuberosa (ET) e Síndrome do X frágil. Estudos têm mostrado que entre 1% e 3% das crianças que apresentam o TEA apresentam também a ET associada, com porcentagens semelhantes às crianças que apresentam a síndrome do X frágil. Outros fatores de riscos para o TEA incluem: irmão com diagnóstico de TEA, uso maternal de ácido valproico durante a gravidez, prematuridade, deficiência intelectual, Rubéola congênita, anemia ferropriva, Síndrome de Charge, distrofia muscular de Duchenne, entre outros (MELTZER; VAN DE WATE, 2016; YATES; COUTEUR, 2016).

As etiologias fisiopatológicas que precipitam os sintomas do TEA permanecem evasivas e controversas em muitos casos, mas os fatores genéticos e ambientais (e suas interações) já são fortemente evidenciados (LAKSHMI PRIYA; GEETHA, 2011). Estudos sugerem que os fatores ambientais influenciam a expressão fenotípica de vários genes de pequeno efeito, em um mecanismo epigenético, onde hábitos da vida e o ambiente social modificam o funcionamento de seus genes (YATES; COUTEUR, 2016).

A pesquisa genética demonstrou que os transtornos mentais do neurodesenvolvimento, incluindo o TEA, apresentam um forte componente hereditário. Sendo que os genes mais fortemente implicados na etiologia desses transtornos codificam proteínas envolvidas na arquitetura sináptica, na síntese de neurotransmissores como a serotonina, por exemplo, e nos receptores de ocitocina (SAKURAI *et al*, 2011).

De acordo com Landrigan, Lambertini e Birnbaum (2012), a fração total de atribuição do TEA à herança genética pode ser de 30 a 40%, sugerindo assim que o TEA se encaixa em uma família de doenças com fenótipos comuns ligados a uma série de anomalias genéticas, cada uma das quais é responsável por não mais que 2–3% dos casos. Logo, fatores não genéticos desempenham um papel significativo na etiologia do TEA (KERN *et al*, 2016).

Assim, as interações entre fatores ambientais e predisposições genéticas são amplamente discutidas na literatura como fatores etiológicos do TEA. Evidências crescentes sugerem que os fatores genéticos representam de 35 a 40% dos elementos contribuintes, enquanto que os fatores ambientais os outros 60 a 65% (GUINCHAT *et al*, 2012; FROEHLICH-SANTINO *et al*, 2014; HADJKACEM *et al*, 2016).

Os fatores de risco ambientais investigados no TEA se constituem de fatores ambientais biológicos e incluem eventos pré-natais (intercorrências ocorridas durante a gravidez como sangramento, perda de líquido, diabetes, hipertensão), eventos perinatais (intercorrências durante o nascimento- hipóxia), eventos pós-natais (intercorrências após o nascimento), idade materna e paterna avançada, ambiente fetal com ativação do sistema imune da mãe, devido infecções maternas, uso de medicamentos inibidores seletivos da recaptção de serotonina, uso

drogas e álcool, má nutrição materna e exposições a poluentes neurotóxicos, como por exemplo, metais pesados (GUINCHAT et al, 2012; HADJKACEM et al, 2016; BÖLTE; GIRDLER;MARSCHIK, 2019).

Os fatores ambientais relacionados a exposição a metais tóxicos, consistem como importantes agentes causais do TEA, devido aos danos cerebrais e a grande vulnerabilidade do cérebro humano em desenvolvimento a produtos químicos tóxicos (GRANDJEAN; LANDRIGAN, 2006). A exposição a substâncias químicas durante o desenvolvimento fetal precoce pode causar danos cerebrais em doses muito inferiores às que afetam a função cerebral do adulto (CLARKSON; MAGOS; MYERS, 2003).

Diversos estudos já demonstram que há uma correlação entre a exposição ao mercúrio e TEA. O Hg pode permanecer no cérebro durante vários anos após a exposição, podendo causar problemas na migração e divisão das células neuronais e em última análise, causar degeneração e morte celular. Além de ocasionar uma reação autoimune, associado a um estresse oxidativo e uma neuroinflamação, ocasionando dano e perda de conectividade neuronal (GEIER; KERN; GEIER, 2010; KERN *ET AL*, 2016; MELTZER; VAN DE WATE, 2016).

### 1.2.2. Mercúrio e o seu potencial Neurotóxico

O mercúrio (Hg) é classificado como metal pesado, líquido, branco-prateado, inodoro e de fácil volatilização, constituindo-se como um elemento químico da tabela periódica. É encontrado em três formas na natureza: Hg metálico, sendo a forma mais pura dele; Hg inorgânicos, presente nos sais obtidos através de sua combinação com outros elementos, como cloro, oxigênio e enxofre; e Hg orgânico resultante da combinação entre mercúrio e cadeia de carbono, destacando-se o Metil mercúrio (MeHg) e o Etilmercúrio (EtHg) (CRESPO-LÓPEZ et al, 2009).

O Hg está presente no meio ambiente originário de atividades humanas, a chamada origem antropogênica, que pode surgir de garimpos, fábrica e minerações, e também pode entrar no meio ambiente de forma natural com a gaseificação da crosta terrestre e atividades vulcânicas. Ao entrar em contato com a biota aquática, os íons de Hg inorgânicos, entram em contato com microorganismos, transformando-se em MeHg (composto orgânico) (CECCATELLI *et al*, 2013).

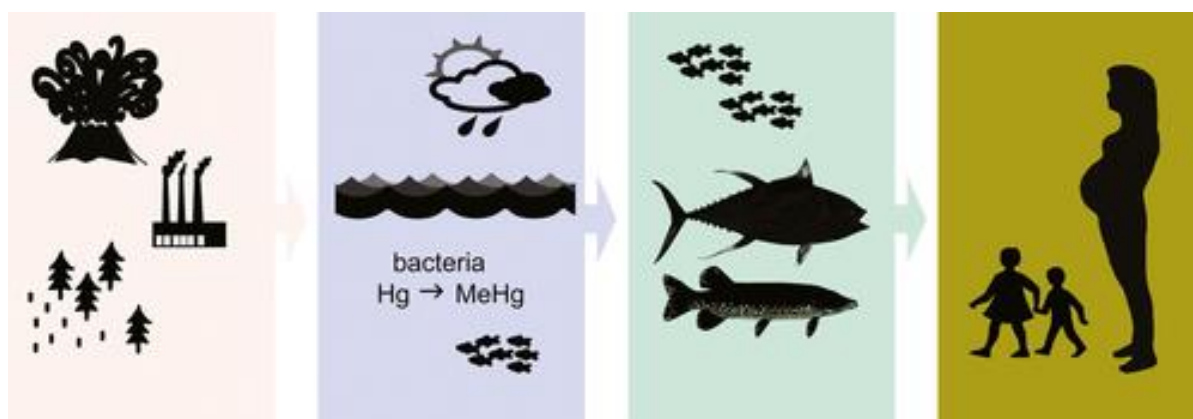
O MeHg passa por processos de bioacumulação e biomagnificação na cadeia alimentar aquática. A bioacumulação se dá através da absorção do Hg em um nível trófico, onde os peixes

do topo da cadeia alimentar apresentam acúmulo do metal em decorrência da ingestão de peixes menores contaminados. O processo de biomagnificação consiste na transferência de MeHg através de níveis tróficos diferentes, ou seja, por ingestão direta dos alimentos contaminados, resultando normalmente em concentrações mais altas no organismo quanto mais alta a cadeia alimentar (MORAES, 2011).

O MeHg é o composto orgânico de mercúrio mais tóxico e mais comum, constituindo-se como o mais importante composto com impactos direto ao meio ambiente e nocivo ao ser humano. Independente da ação do homem na natureza este composto pode ser produzido por ação de microrganismos e por mecanismos abióticos, uma vez que naturalmente ele se encontra distribuído no solo. A concentração elevada de MeHg aumenta com o aumento das cadeias alimentares, sendo maior em peixes do topo da cadeia (CECCATELI *et al*, 2013).

Uma vez liberado na natureza através de indústrias, garimpos, mineração ou devido atividades vulcânicas e erosão do solo, o ser humano passa ser vulnerável aos efeitos adversos do MeHg, principalmente pelo consumo de peixes e frutos do mar contaminados. Mulheres grávidas e lactantes se constituem como grupo de risco, uma vez que a exposição pré-natal ou pós-natal pode induzir a lesões neurológicas na criança, através da transmissão vertical, onde as crianças acabam sendo expostas pelo sangue (período pré-natal) e também pelo leite materno (período pós-natal) no início da vida (figura 1). Essa exposição pré-natal crônica, mesmo a baixos níveis de Hg pode causar alterações na função motora, cognitiva, desenvolvimento da linguagem e capacidade de memória e atenção em crianças e adolescentes (CECCATELI *et al*, 2013; YORIFUJI *et al*, 2011).

Figura 1- Ciclo do Hg na natureza até a chegada ao homem.



Fonte: CECCATELI *et al*, 2013

Revisões em saúde ambiental sugerem que a exposição precoce a substâncias tóxicas pode estar relacionada a alguns casos de distúrbios do desenvolvimento neurológico, incluindo Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), incapacidades de

aprendizagem, dificuldades da fala e linguagem, sugerindo relação do TEA com a exposição ao Hg (GEIER; SYKES; GEIER, 2007; YORIFUJI *et al*, 2011; GEIER *et al*, 2015).

Estudos demonstram os efeitos deletérios do Hg na saúde humana e suas implicações no desenvolvimento neurológico (ASCHNER, 2007; CECCATELLI *et al*, 2013). Uma vez que é absorvido pelo trato gastrointestinal, ele rapidamente é distribuído aos órgãos através da corrente sanguínea, ultrapassando a barreira hematoencefálica e placentária, chegando em órgãos nobres como rins, fígado e cérebro. Os principais sinais e sintomas relacionados a contaminação por Hg incluem redução da visão periférica, perda de coordenação motora, dificuldades na fala e audição, perturbações sensoriais, além de fraqueza muscular, podendo em casos mais graves provocar sequelas irreversíveis e até a morte (BERNAD *et al*, 2002; CLARKSON, 2002).

A exposição ainda no útero resulta em diversos comprometimentos a nível neurológico, motor e cognitivo da criança. O feto é particularmente mais vulnerável aos efeitos dos metais tóxicos do que a mãe, devido às altas taxas de divisão e diferenciação celular que ocorrem nesse período. Assim, níveis relativamente baixos de exposição ao Hg que não causam grandes danos à mãe podem repercutir negativamente no desenvolvimento do feto e, conseqüentemente, no desenvolvimento e comportamento infantil (COUNTER; BUCHANAN; ORTEGA, 2006; CRUMP *et al*, 2013; SANDERS; CLAUS; WRIGHT, 2015).

A outra forma orgânica do Hg, o EtHg, também exerce influência neurotóxica na saúde humana. O EtHg é o composto orgânico com o nome comercial de Timerosal, que é 49,55% Hg em peso. O timerosal rapidamente se decompõe em soluções salinas aquosas em hidróxido de etilmercúrio e cloreto de etilmercúrio. Desenvolvido em 1927, tem sido utilizado pela indústria farmacêutica como medicamentos tópicos, tintura de Merthiolate, antitoxinas, preparações de imunoglobulina, antígenos de teste cutâneo e vacinas (TAN; PARKIN, 2000; GEIER; SYKES; GEIER, 2007).

Até o início de 2001, era um componente da maioria das vacinas contra a hepatite B, *Haemophilus influenzae* tipo B (HiB) e Difteria / Tetano / coqueluche (DTP). Embora a farmacocinética do EtHg não tenha sido bem estudada, considera-se que a sua toxicidade é semelhante ao MeHg e suas propriedades neurotóxicas, logo passam a ter efeito deletério no cérebro em desenvolvimento das crianças expostas ao timerosal contido nas vacinas (BALL; BALL; PRATT, 2001).



### 1.2.3. Breve histórico das intoxicações por Mercúrio

As primeiras evidências neurotoxicológicas do Hg vieram após os episódios de contaminação ocorridos na Baía de Minamata, Japão, entre os anos 1950 e início dos anos de 1960. Desde 1930, uma das maiores fábricas químicas do Japão de propriedade da corporação Chisso, lançava em uma pequena parte do mar Shiranui, localizado na Baía de Minamata, subprodutos do acetaldeído que continham MeHg em grande quantidade. Em 1958, a fábrica reconstruiu seu canal de drenagem de águas residuais, desviando-as diretamente para o rio Minamata, logo, a contaminação por MeHg se espalhou por todo o mar de Shiranu (HARADA et al, 1968).

A contaminação da fauna marinha alcançou a população por meio da cadeia trófica e milhares de pessoas foram envenenadas por frutos do mar contaminados por MeHg. Sequelas neurológicas e óbitos foram intensamente registrados afetando crianças e adultos. As alterações neurológicas foram observadas em grande parte da população, e mesmo mães que aparentemente não apresentaram sinais clínicos de intoxicação, seus filhos apresentaram alterações neurológicas e déficits em seu desenvolvimento neuropsicomotor ((HARADA, et al, 1968; YORIFUJI et al, 2011).

Os danos neurológicos ocorridos nesse envenenamento ficaram conhecidos como “Doença de Minamata” ou mal de Minamata e os sintomas típicos incluem ataxia, parestesia, constrição do campo visual, disartria, dificuldades auditivas e perturbações sensoriais (TAKEUCHI et al, 1962).

Outro fato histórico conhecido mundialmente ocorreu no Iraque, na década de 70, onde mais de seis mil pessoas foram hospitalizadas com quadro clínico parecido com o acidente de Minamata e quatrocentos e cinquenta e nove pessoas evoluíram a óbito. Na ocasião vários agricultores e seus familiares foram contaminados pela ingestão de pães caseiros fabricados com grãos de trigo tratados com fungicidas à base de MeHg (BAKIR, 1973).

Ainda sobre esse incidente no Iraque, foi observado que após isso os teores de Hg das crianças menores de dois anos de idade eram superiores a 25 mg/L e que os níveis de Hg das crianças nascidas antes da epidemia eram menores ou igual os valores maternos. As crianças com níveis altos do metal apresentam sinais de lesão cerebral. Sendo admitido que esses valores altos em crianças estavam relacionados com exposição ainda no útero e na amamentação, através do leite materno (BAKIR, 1973).

#### 1.2.4. Mercúrio na Amazônia

Devido ao histórico de mineração na Amazônia, a exposição ao Hg já é recorrente e crônica. Os municípios de Jacareacanga e Itaituba apresentam em seu histórico grandes concentrações de garimpos, e a o Estado do Pará, através da Bacia do rio Tapajós, já foi responsável por cerca de 50% do ouro produzido no Brasil, por volta de 1980 (SANTOS, 2003). Essas atividades de garimpo por muito tempo foram consideradas como as principais fontes de contaminação por Hg na Amazônia (GURJÃO *et al*, 2010).

Entretanto, tem sido demonstrado nas últimas décadas que além da exploração da mineração, outras fontes de emissões de Hg podem também contribuir para o aumento do metal na biota aquática da Amazônia, tais como o desmatamento, as queimadas, a destruição das raízes dos solos e construção de hidroelétricas (GURJÃO *et al*, 2010).

A incorporação do metal na cadeia alimentar aquática contribui para a exposição humana. A ingestão de peixes contaminados é a principal rota de contaminação do homem por MeHg. Diversos estudos realizados no Brasil apontam que a região Amazônica possui valores de mercúrio total, em alguns casos, superiores aos permitidos pela legislação (BISINOTI; JARDIM, 2004).

Estudos sobre a contaminação mercurial na Amazônia têm sido realizados para avaliar e quantificar as concentrações de mercúrio presentes na água, solo, sedimentos, peixes e humanos. Têm-se também dado especial atenção sobre o impacto provocado por esse metal nas populações expostas, visto que a concentração de Hg encontrada nos peixes da região é alta (BORTOLI, 2009).

#### 1.2.5. Neurotoxicidade do Hg e sua relação com o TEA

As sequelas causadas pela exposição ao mercúrio, incluindo as disfunções imunes, sensoriais, neurológicas, motoras e comportamentais se assemelham as disfunções neurológicas encontradas no TEA (GEIER *et al*, 2008). As anormalidades fisiológicas mais comuns nos indivíduos com TEA e que estão relacionadas à exposição ao Hg incluem, problemas gastrointestinais, distúrbios do sistema nervoso autônomo, atividade irregular no eletroencefalograma, alterações do sistema imunológico, irregularidades no sistema de neurotransmissores e lesões cerebrais não específicas (BERNAD *et al*, 2002).

Além dessas semelhanças nas manifestações neurológicas, motoras e sensoriais, vários outros fatores apontam uma forte relação entre o TEA e o Hg, entre esses fatores incluem: a

presença do Hg em todos os lugares do mundo, a crescente prevalência e incidência do TEA, em uma época em que a exposição ao mercúrio também aumenta, o crescente número de revisões de literatura evidenciando mecanismos fisiológicos de influencia do Hg com TEA, incluindo o sistema de apolipoproteína E (ApoE) com toxicidade relacionada do Hg e o TEA, além, da falta de um agente etiológico que explique definitivamente a causa do TEA (MCCAULLEY, 2019).

Em uma revisão da literatura, Kern *et al* (2016) encontraram 91 estudos que examinavam a relação entre mercúrio e o TEA no período de 1999 a fevereiro de 2016. Destes estudos, a grande maioria (74%) sugere que o mercúrio é um fator de risco para o TEA devido os seus efeitos neurotóxicos e inflamatórios predominantemente ao sistema nervoso Central.

Jafari *et al* (2017), em sua revisão sistemática com metanálise intitulada “A associação entre níveis de mercúrio e distúrbios do espectro do autismo”, cujo o objetivo era avaliar na literatura científica estudos de caso-controle que avaliassem a concentração de Hg total em diferentes tecidos de pacientes com TEA e controle saudáveis, demonstraram que o Hg consiste em um importante fator causal na etiologia do TEA, uma vez que gera alterações biológicas com prejuízo nos mecanismos de desintoxicação e excreção do Hg, levando assim ao acúmulo de desse metal no organismo e consequentemente a alterações neurológicas.

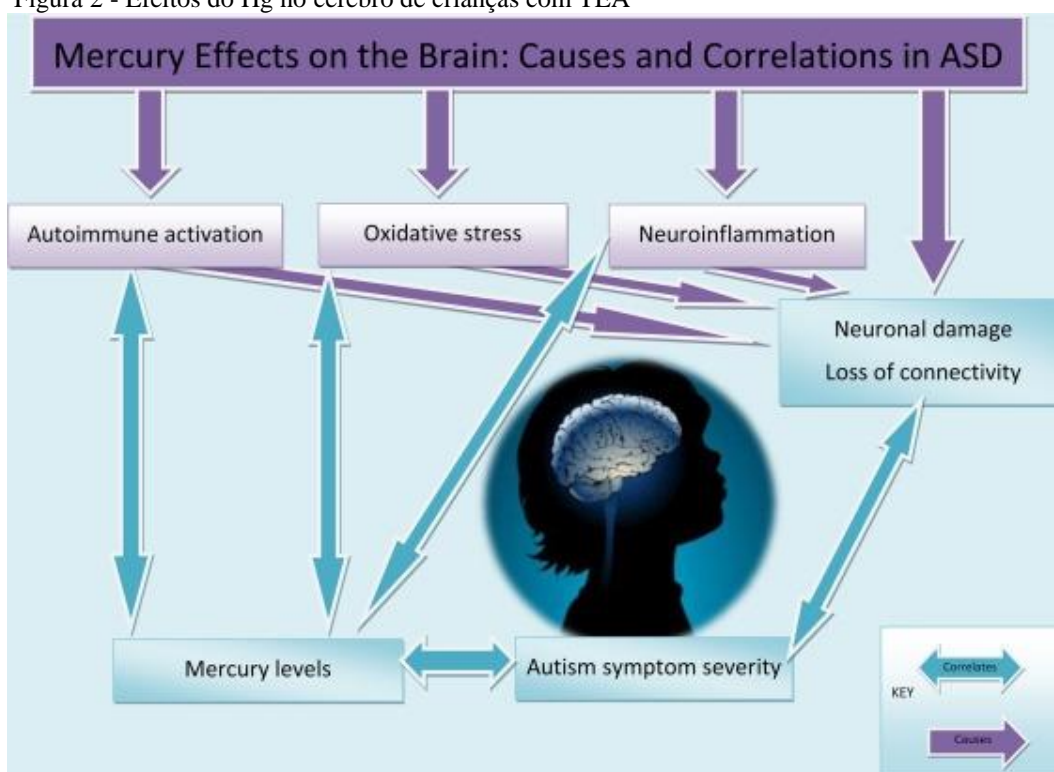
Em outra revisão sistemática com metanálise, Saghazadeh e Rezaei (2017) avaliaram estudos observacionais que mediram os níveis de metais tóxicos (antimônio, arsênio, cádmio, chumbo, manganês, mercúrio, níquel, prata e tálio) em diferentes amostras (sangue total, plasma, soro, glóbulos vermelhos, cabelos e urina) de indivíduos com TEA e grupo controle. No total 48 estudos foram incluídos nessa metanálise. As concentrações de antimônio no cabelo e chumbo nos pacientes com TEA foram significativamente maior do que as dos indivíduos controle. Os pacientes com TEA apresentaram níveis mais elevados de chumbo e Hg no sangue, indicando que metais tóxicos podem atuar como fatores ambientais na etiologia do TEA.

Ao se investigar os níveis sanguíneos de mercúrio, arsênio, cádmio e chumbo de crianças com TEA na China em um estudo caso controle, Huamei *et al* (2018) verificaram que em comparação ao grupo controle saudável, as crianças com TEA apresentaram valores significativamente maiores para arsênio e mercúrio no sangue, ressaltando uma associação importante entre exposição a metais pesados, particularmente o Hg, na etiologia do TEA.

Uma vez presente no organismo humano, o Hg desencadeia uma série de reações neuroquímicas no SNC, produzindo concomitantemente uma reação inflamatória acentuada e contínua com importante dano neuronal. De acordo com o esquema da figura 2, estando presente no cérebro infantil, o Hg causa uma ativação autoimune, um estresse oxidativo e uma

neuroinflamação (setas roxas), ocasionando assim, danos e perda de conectividade neuronal. Logo, a gravidade dos sintomas do autismo também pode ser correlacionada com os níveis de exposição ao Hg e com esses danos e a perda da conectividade neuronal (seta verde) (VERES; ROCHLITZER; BRAUN, 2009; KERN *et al*, 2016).

Figura 2 - Efeitos do Hg no cérebro de crianças com TEA



Fonte: KERN *et al*, 2016

Nos estudos envolvendo análise do sangue (sangue total e glóbulos vermelhos) e unhas, os resultados mostram que quanto mais altos os níveis de mercúrio, pior os sintomas do autismo (LAKSHMI PRIYA; GITA, 2001; ADAMS *et al*, 2013). O estudo de Lakshmi Priya e Gita (2011) demonstrou elevação significativa nos níveis de metais tóxicos Pb e Hg em amostras de cabelo e unhas de crianças autistas quando comparadas ao grupo controle saudável. A elevação foi muito maior em indivíduos do grupo classificado como autismo severo quando comparada entre os grupos autistas classificados como leve e moderado.

O sistema imunológico desempenha um papel importante no neurodesenvolvimento. O Sistema Nervoso Central (SNC) possui seu próprio mecanismo de defesa contra os insultos lesivos ao cérebro. Esse mecanismo se dá através das células gliais ou micróglia, que se constituem como importantes células imunes do SNC, desempenhando papéis de suporte e nutrição para os neurônios, além de regular a proliferação neuronal, a formação de novas

sinapses, a neuroplasticidade e a fagocitose de corpos estranhos e neurônios contendo inflamação (TIAN *et al*, 2012; MEAD; ASHWOOD, 2015; MORRIS *et al*, 2017).

Uma vez que o SNC é invadido por patógenos ou materiais estranhos criados como resultado de lesão, as micróglia realizam sua função imune em um processo denominado fagocitose, na qual engolem e degradam esses agentes agressores (SCHWARTZ *et al*, 2013). Um possível desequilíbrio nesse processo resulta no acúmulo de detritos celulares prejudicando os neurônios circundantes, podendo contribuir para várias doenças de cunho neurológico como as doenças neurodegenerativas (doença de Alzheimer e doença de Parkinson) (LEE; LANDRETH, 2010) e os distúrbios do neurodesenvolvimento (como a síndrome de Rett e o TEA) (DERECKI; CRONK, KIPNIS, 2013).

No entanto, deve-se equilibrar essa neuroproteção com a neurotoxicidade, uma vez que a ativação de células gliais prolongadas ou em excesso resulta em um dano neuronal mais grave e crônico, podendo propagar uma neuroinflamação e neurodegeneração (TIAN *et al*, 2012). Morgan *et al* (2010), em seu estudo encontraram evidências de neuroinflamação no cérebro *post-mortem*, incluindo microglia ativada no cérebro de crianças autistas. Sugerindo que uma ativação microglial pode desempenhar um papel central na patogênese do autismo, representando uma resposta do sistema neuroimune inato.

Além de seu possível papel na indução de autoimunidade ao SNC, o Hg pode induzir danos cerebrais por outros mecanismos que incluem a inibição da glutatona e outras enzimas antioxidantes, o dano das mitocôndrias com subsequente depleção da energia celular e a interrupção de neurotransmissores importantes, como serotonina, acetilcolina, glutamato e dopamina (FENICHEL 2000; BERNARD *et al*, 2001; JAMES *et al*, 2005).

As taquicininas (substância P, neuroquinina A e neuroquinina B) são neuropeptídeos pró-inflamatórios reconhecidos como mediadores fundamentais em algumas doenças autoimunes, incluindo o TEA. A evidência de uma interação entre inflamação crônica em doenças autoimunes e disfunção neural aponta para um mecanismo que liga os sistemas nervoso e imune (VERES *et al*, 2009).

No estudo de Mostafa *et al* (2016), foi encontrado uma relação linear significativa e positiva entre os níveis do neuropeptídeo pró-inflamatório neuroquinina A e os níveis sanguíneos de mercúrio em crianças com TEA classificado como moderado e grave, porém o mesmo nível não foi encontrado em crianças saudáveis. Eles descobriram que 78,3% das crianças com TEA com níveis séricos aumentados de neuroquinina A tinham níveis elevados de mercúrio no sangue.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- APA - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-V: **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. Washington, 2013.
- ASCHNER, M.; SYVERSEN, T.; SOUZA, D., ROCHA, J. B., FARINA, M. Involvement of glutamate and reactiveoxygen species in methylmercury neurotoxicity. **Braz J Med Biol Res**. v. 40, n. 3, p. 285–291, 2007.
- AUSTIN, D. W. An epidemiological analysis of the 'autism as mercury poisoning'. **International Journal of Risk & Safety in Medicine**. v.20, p.135–142, 2008.
- BAKIR, F.; DAMLUJI, S.F; AMIN-ZAKI; MURTHADA, M.; KHALIDI, A; ALRAWI, N.Y; S.; DHAHIR, H.I. CLARKSON, T.W.; SMITH, J. C.; DOHERTY, R.A. Methylmercury poisoning in Iraq. **Science**, v. 181, p. 230-241, 1973
- BALL, L.K.; BAL, R.; PRATT, R.D. An assessment of thimerosal use in childhood vaccines. **Pediatrics**,v. 107, p. 1147–1154, may, 2001.
- BERNARD, S; ENAYATIA; REDWOOD, L. , ROGER, H.; BINSTOCK, T. Autism: a novel form of mercury poisoning. **Med Hypotheses**, v. 56, p. 462–471, 2001.
- BERZAS NEVADO, J.J.; RODRÍGUEZ MARTÍN-DOIMEADIOS, R.C.; GUZMÁN BERNARDO, F.J.; JIMÉNEZ MORENO, M.; HERCULANO A.M.; NASCIMENTO J.L.; CRESPO-LÓPEZ M.E. Mercury in the Tapajós River basin, Brazilian Amazon: a review. **Environ Int**. v.36, n.6, p.593-608, 2010.
- BÖLTE, S.; GIRDLER, S.; MARSCHIK, P.B.; The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 76, p.1275–1297, april 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde do Brasil. Saúde da criança. **Acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil**. Brasília (DF): MS; 2002.
- CECCATELLI, S.; BOSE, R.; EDOFF, K.; ONISHCHENKO, N.; SPULBER LONG-LASTING, S. Neurotoxic effects of exposure to methylmercury during development. **Journal of Internal Medicine**, v.273, p.490–497, 2013
- CLARKSON, T.W. The three modern faces of mercury. **Environ Health Perspect**. v.110, n.1, p. 11–23, 2002.
- CLARKSON, T.W.; MAGOS, L.; MYERS, G.J. The toxicology of mercury – current exposures and clinical manifestations. **New England Journal of Medicine**, v.349, n.18, p. 1731–1737, 2003.
- COUNTER, S.A.; BUCHANAN, L.H.; ORTEGA, F. Neurocognitive screening of mercury-exposed children of Andean gold miners. **Int. J. Occup. Environ. Health**. v.12, p.209–214. 2006.

CRESPO-LÓPEZ, M.E.; MACÊDO, G.L.; PEREIRA, S.I.; ARRIFANO, G.P.; PICANÇO-DINIZ, D.L.; NASCIMENTO, J.L. Mercury and human genotoxicity: critical considerations and possible molecular mechanisms. **Pharmacol Res.**, v. 60, n. 4, p. 212-20, 2009.

CRUMP, K.S., VAN LANDINGHAM C., BOWERS T.S., CAHOY D., CHANDALIA J.K. A statistical reevaluation of the data used in the Lanphear et al. (2005) pooled-analysis that related low levels of blood lead to intellectual deficits in children. **Crit. Rev. Toxicol.** p.43:785–799, 2013.

DERECKI, N. C.; CRONK, J.C.; KIPNIS, J. The role of microglia in brain maintenance: implications for Rett syndrome. **Trends Immunol:** v. 34, p.144–150, 2012

DOLBEC, J., MERGLER, D., SOUSA PASSOS, C.J., SOUSA DE MORAIS, S., LEBEL, J. Methylmercury exposure affects motor performance of a riverine population of the Tapajós River, Brazilian Amazon. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, v.73, n.3, p. 195–203, 2000.

DÓREA, J.G.; MARQUES, R.C.; ISEJIMA, C.J. Neurodevelopment of Amazonian infants: antenatal and postnatal exposure to methyl- and ethylmercury. **J Biomed Biotechnol.**, v.2012, n. 132876, 2012.

FENICHEL, M. **Disorders of cranial volume and shape. In: Fenichel GM (ed) Clinical pediatric neurology: a signs and symptoms approach**, 5th edn. WB Saunders, Philadelphia, p.353–373, 2000

FROEHLICH-SANTINO, W.; LONDONO, T. A.; CLEVELAND, S.; TORRES, A.; PHILLIPS, J.; COHEN, B.; TORIGOE, T.; MILLER, J.; FEDELE, A.; COLLINS, J.; SMITH, K.; LOTSPEICH, L.; CROEN, L. A.; OZONOFF, S.; LAJONCHERE, C.; GREYER, J.K.; O'HARA, R.; HALLMAYER, J. Prenatal and perinatal risk factors in a twin study of Autism Spectrum Disorders. **J Psychiatr Res.** v.54, Jul, 2014.

GEIER, D. A.; KERN, J. K.; GEIER, M.R. The biological basis of autism spectrum disorders: Understanding causation and treatment by clinical geneticists. **Acta Neurobiol Exp. (Wars)**, v.70, n. 2, 2010.

GEIER, D. A.; KING, P. G.; HOOKER, B. S.; DÓREA, J. G.; KERN, J. K.; SYKES, L. K.; GEIER, M. R. Thimerosal: Clinical, epidemiologic and biochemical studies. **Clinica Chimica Acta**, v. 444, p. 212–220, abr., 2015.

GEIER, D.A.; KING, P.G.; SYKES, L.K.; GEIER, M.R. A comprehensive review of mercury provoked autism. **Indian J Med Res.** v.128, p. 383–411, 2008.

GEIER, D.A.; SYKES, L.K.; GEIER, M. R. A review of Thimerosal (Merthiolate) and its ethylmercury breakdown product: specific historical considerations regarding safety and effectiveness. **J Toxicol Environ Health B Crit Ver.**, v.10, n. 8, p. 575–96, 2007.

GRANDJEAN P.; LANDRIGAN, P. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. **The Lancet.** v.368, n. 9553, p.2167–2178, 2006.

GUINCHAT, V.; THORSEN, P.; LAURENT, C.; CANS, C.; BODEAU, N.; COHEN, D. Pre-, peri- and Neonatal risk factors for Autism. **Acta Obstet Gynecol Scand.** v.91, n.3, p. 287-300, 2012

GUMP, B.B.; DYKAS, M.J.; MACKENZIE, J.A.; DUMAS, A.K.; HRUSKA, B.; EWART, C.K.; PARSONS, P.J.; PALMER, C.D.; BENDINKAS, K. Background lead and mercury exposures: Psychological and behavioral problems in children, **Environmental Research**, v.158, p. 576-558, out.2017.

GURJÃO R.S., LEMOS V.P., COSTA M.L., FILHO, H. A. D., DANTAS, K.G.F., LIMA, W.T.S., Comportamento do mercúrio em perfis de solo do sítio ilha de Terra-Caxiuanã, Pará. **Quim. Nova.** Belém – PA, v.33, n.4, p. 821-826, 2010.

HADJKACEM, I.; AYADI, H.; TURKI, M.; YAICH, S.; KHEMEKHEM, K.; WALHA, A.; CHERIF, L.; MOALLA, Y.; GHRIBI, F. Fatores pré-natais, perinatais e pós-natais associados ao Transtorno do Espectro do Autismo. **J. Pediatr.**, v.92, n.6, Porto Alegre Nov./Dec, 2016

HARADA, Y.; MIYAMOTO, Y.; NONAKA, I.; OHTA, S.; NINOMIYA, T. Electroencephalographic studies of Minamata disease in children. **Dev Med Child Neurol** v.10, p. 257–8, 1968.

HUAMEI, L.; HUI, L.; YUN L.; YUJIE, L.; ZHENGYAN, Z. Blood Mercury, Arsenic, Cadmium, and Lead in Children with Autism Spectrum Disorder. **Biol Trace Elem Res.** Jan;v. 181, n.1, p.31-37, 2018

JAFARI, T.; ROSTAMPOUR, N.; FALLAH, A. A.; HESAMI, A. The association between mercury levels and autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. **J Trace Elem Med Biol.**, v.44, P. 289-297, 2017

JAMES, S.J.; SLIKKER, W.; MELNYK, S.; NEW, E.; POGRIBN, M.; JERNIGAN S. Thimerosal neurotoxicity is associated with glutathione depletion: protection with glutathione precursors. **Neurotoxicology**, v.26, p. 1–8, 2005.

KERN, J. K., GEIER, D. A.; SYKES, L. K.; HALEY B.D.; D, GEIER, MARK. The relationship between mercury and autism: A comprehensive review and discussion. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v.37, p. 8–24, 2016.

LAKSHMI PRIYA, M.D.; GEETHA A. Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism, **Biol. Trace Elem. Res.** v.142, n.2, p.148–158, 2011.

LEE, C.Y, LANDRETH, G.E. The role of microglia in amyloid clearance from the AD brain. *J Neural Transm:* v.117, p. 949–960, 2010

LIMA DE SÁ, A. HERCULANO, A. M.; PINHEIRO, M. C.; SILVEIRAS, L. C. L.; NASCIMENTO, J.; L. M.; CRESPO-LÓPEZ, M. E. Exposição humana ao mercúrio na região Oeste do Estado do Pará. **Rev. Para. Med.** v.20, n.1, mar. 2006.



- MCCAULLEY, M. E. Autism spectrum disorder and mercury toxicity: use of genomic and epigenetic methods to solve the etiologic puzzle Mark E. **Acta Neurobiol Exp.** v. 79, p.113–125, 2019
- MEAD, J.; ASHWOOD, P. Evidence supporting an altered immune response in ASD. **Immunology Letters**, v.163, n.1, p. 49-55, Jan, 2015.
- MENESES, H. N. M. **Efeito de genes da família glutathione S transferase em uma população do baixo Amazonas ambientalmente exposta ao mercúrio.** Tese (Doutorado). Programa de Pós Graduação em Sociedade Natureza e Desenvolvimento. Universidade Federal do Oeste do Pará, Santarém, Pará, 2016.
- MORGAN J.T.; CHANA, G.; PARDO, C.A., ACHIM, C.; SEMENDEFERI, K.; BUCKWALTER, J.; COURCHESNE, E.; EVERALL, I. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. **Biol Psychiatry**, v.68, n. 4, p.368-76, 2010
- MOSTAFA, G.A.; BJØRKLUND, G., URBINA, M.A., AL-AYADHI, L.Y. The levels of blood mercury and inflammatory-related neuropeptides in the serum are correlated in children with autism spectrum disorder, **Metab. Brain Dis. Epub ahead of print.** 2016.
- MUTO, E. Y.; SOARES, L. S. H.; SARKIS, J. E. S.; HORTELLANI, M. A.; PETTI, M. A. SAGHAZADEH, A.; REZAEI, N. Systematic review and meta-analysis links autism and toxic metals and highlights the impact of country development status: Higher blood and erythrocyte levels for mercury and lead, and higher hair antimony, cadmium, lead, and Mercury. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 2017
- SANDERS, A.P.; CLAUS, H. B.; WRIGHT R.O. Perinatal and childhood exposure to cadmium, manganese, and metal mixtures and effects on cognition and behavior: a review of recent literature. **Curr. Environ. Health Rep.**v.2,p. 284–294. 2015.
- SANTOS, E.C.O.; JESUS, I. M.; BRABO, E. S.; FAYAL, K. F.; FILHO, G. C. S.; LIMA, M. O.; MIRANDA, A.M. M.; MASCARENHAS, A. S.; SÁ, L. L. C.; SILVA, A. P.; CÂMARA, V. M. Exposição ao mercúrio e ao arsênio em Estados da Amazônia: síntese dos estudos do Instituto Evandro Chagas/FUNASA. **Rev. Bras. Epidemiol.** v. 6, n. 2, 2003
- SEGURA, D. C. A.; NASCIMENTO, F. C.; KLEIN, D. Estudo do conhecimento clínico dos profissionais da Fisioterapia no tratamento de crianças autistas. **Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, v. 15, n. 2, p.159-165, mar., 2011
- TAKEUCHI, T.; MORIKAWA, N.; MATSUMOTO, H.; SHIRAISHI, Y. A pathological study of Minamata disease in Japan, **Acta Neuropathologica**, v.2, 9. 40-57, 1962
- TAN, M.; PARKIN, J.E. Route of decomposition of thiomersal (thimerosal). **Int J Pharm.**, v. 208, n.1–2, p.23–34, 2000.
- TAVARES, L.M.B. et al. Performance on neurological development test by riverine children with moderate mercury exposure in Amazonia, Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.21, n. 4, p.1160-1167, 2005.

TIAN, L., MA, L.; KAARELA, T.; LI, Z. Neuroimmune crosstalk in the central nervous system and its significance for neurological diseases. **J Neuroinflammation**, Jul, 2012.

TRASANDE, L.; CRONK, C.; DURKIN, M.; WEISS, M.; SCHOELLER, D.; GALL, E.; HEWITT, J; CARREL, A.; LANDRIGAN, P.; GILLMAN, M. Environment and Obesity in the National Children's Study. **Ciência & Saúde Coletiva**. v.15, n. 1, p.195-210, 2010.

UNICEF- **Fundo das nações Unidas para infância**. Situação Mundial da Infância 2008. B&C Revisão de Textos, SP, dez. 2007.

VERES, T.Z.; ROCHLITZER, S.; BRAUN. A. The role of neuro-immune crosstalk in the regulation of inflammation and remodelling in asthma. **Pharmacol Ther** v.122, p. 203–214, 2009.

YORIFUJI, T.; TSUDA, T.; INOUE, S.; TAKAO, S.; HARADA, M. Long-term exposure to methylmercury and psychiatric symptoms in residents of Minamata, Japan. **Environ Int** v.37, p. 907–13, 2011.

## **CAPÍTULO 2 - PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO FAMILIAR E CLÍNICO DAS CRIANÇAS COM TEA ATENDIDAS EM INSTITUIÇÕES DE REFERÊNCIA NO MUNICÍPIO DE SANTARÉM**

### **RESUMO**

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento infantil caracterizado por alterações nas áreas social, comportamental e de linguagem, sua etiologia ainda é controversa, porém já se sabe que os fatores genéticos e ambientais influenciam na gênese da patologia. Dentre esses fatores ambientais, as implicações neonatais durante os períodos pré, peri ou pós-natal, já são associados ao TEA. Os critérios de diagnóstico do TEA estão relacionados ao Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais - DSM-V (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*) publicado pela *American Psychiatric Association* (APA) em 2013. Não existem marcadores biológicos para tal diagnóstico, o exame é realizado pela observação clínica e relatos dos pais e ou cuidadores. Os impactos socioeconômicos do cuidado a criança com TEA é extensivo a toda família. Logo, o presente capítulo busca traçar o perfil sociodemográfico e clínico das famílias das crianças com TEA nas instituições de referência de atendimento em Santarém. Os dados obtidos através da aplicação de um formulário foram analisados através da estatística descritiva com a utilização do programa Excel, componente do Microsoft Office® (versão 2013) e o programa BioEstat® (versão 5.3). Participaram do estudo um total de 23 mães e 25 crianças de ambos os gêneros com faixa etária entre 3 a 11 anos de idade. A maioria das mães afirmaram que são casadas (61,5% da APAE e 50% da casa Azul), a maioria se intitula de etnia parda (76,9% da APAE e 70% da Casa Azul), 38,4% das mães da APAE e 40% das mães da Casa Azul concluíram o ensino médio. Quanto à questão profissional a maioria das mães da APAE (53,8%) e da Casa Azul (100%) declarou exercer a profissão dona de casa. Foi observado que todas as mães realizaram o pré-natal (100%) e que a maioria delas apresentaram algum tipo de intercorrência durante o período pré, peri e pós-natal. Os achados do presente estudo sugerem que a questão socioeconômica das famílias, associado à escolaridade e as intercorrências durante os períodos pré, peri e pós-natal são fatores importantes a serem considerados ao estudar a etiologia do TEA.

**Palavras-chaves:** Transtorno do Espectro do Autismo. Implicações Neonatais. Renda familiar.

## 2.1 Introdução

As alterações nas áreas de comunicação, interação social, comportamental em conjunto com comportamentos repetitivos e estereotipados caracterizam o TEA como um distúrbio neurológico presente desde a infância, acarretando comprometimentos significativos em todas as áreas do desenvolvimento infantil, incluindo as habilidades cognitivas, motoras e de aprendizagem, influenciando diretamente na qualidade de vida das crianças (SEGURA; NASCIMENTO; KLEIN, 2011; APA, 2013; SOARES; CAVALCANTE NETO, 2015).

Os critérios para o diagnóstico do TEA foram definidos pela Associação Americana de psiquiatria, baseando-se no quinto Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos mentais (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders.- DSM5*). Os critérios seguidos pelo manual estão diretamente relacionados com os déficits persistentes na comunicação e na interação social da criança, com padrões restritos, repetitivos de comportamento, de interesses ou atividades, incluindo problemas sensoriais com quadro de hiper ou hiporreatividade para percepção sensorial de estímulos do ambiente (AUSTIN, 2008; APA, 2011; KOHANE, 2012).

Não existem marcadores biológicos mensuráveis para diagnóstico do TEA, assim o diagnóstico é realizado de acordo com a observação comportamental e história clínica da criança. No período inicial do desenvolvimento infantil já se pode observar alguns sinais e sintomas característicos do TEA, porém o diagnóstico definitivo é geralmente feito entre 2 a 4 anos de idade, período no qual, a criança já consegue atender de certa forma às demandas sociais, educacionais, ocupacionais ou outras demandas importantes do dia a dia (APA, 2013; BAIIO et al, 2018).

Os estudos científicos já apontam que as interações entre fatores ambientais e a predisposição genética são fatores ligados a etiologia do TEA. Evidências crescentes sugerem que os fatores genéticos representam de 35 a 40% dos elementos contribuintes, enquanto que os fatores ambientais relacionados ao período pré, peri ou pós-natais representariam os 60-65% restantes (GUINCHAT et al, 2012; FROEHLICH-SANTINO et al, 2014; HADJKACEM et al, 2016).

Implicações gestacionais, pré, peri e pós-natais como: hemorragia materna, apresentação pélvica, trauma ao nascimento, nascimento múltiplo, complicações do cordão umbilical, sofrimento fetal, baixo ou muito baixo peso, pequeno para idade gestacional (PIG), malformações congênitas, baixos índices de APGAR, aspiração de mecônio, anemia neonatal, incompatibilidade sanguínea e hiperbilirrubinemia, já vêm sendo relatados na literatura como

possíveis causas do TEA (GARDENER; SPIEGELMAN; BUKA, 2011; GUINCHAT *et al*, 2012; FROEHLICH-SANTINO *et al*, 2014; HADJKACEM *et al*, 2016).

As consequências com relação à saúde de crianças com TEA são bastante adversas, os diferentes graus de gravidade e sintomatologia do autismo associada a total dependência da criança exigem assistência integral de cuidadores, fazendo com que os custos em relação à saúde fique bem extensivos às famílias, provocando grande impacto econômico na vida familiar da criança (CIDAV; MARCUS; MANDELL, 2012). A figura materna representa a maioria dos cuidadores responsáveis pela criança e isso repercute negativamente na sua participação e crescimento no mercado de trabalho (GOULD, 2004; CIDAV; MARCUS; MANDELL, 2012; MISQUIATTI, *et al*, 2015).

Sendo assim, observa-se que a questão socioeconômica e de saúde influenciam diretamente na vida familiar das crianças com TEA, sendo a participação da família de fundamental importância para o desenvolvimento e evolução delas, logo, o presente capítulo têm como objetivo traçar o perfil epidemiológico das famílias das crianças com TEA nas instituições de referência no atendimento do TEA em Santarém.

## **2.2 Material e Métodos**

### **2.2.1 Tipo de estudo**

Este estudo é caracterizado como observacional, do tipo transversal, descritivo e quantitativo, realizado a partir da aplicação de questionários semiestruturados.

### **2.2.2 Área de estudo**

A pesquisa foi realizada nas instituições que oferecem acompanhamento e tratamento multiprofissional às crianças com quadro de deficiência intelectual e múltipla, como a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Santarém (APAE) e o Centro Especializado em Autismo - Casa Azul, após aceite das instituições. A amostra foi composta por 13 mães e 14 crianças (sendo dois irmãos gêmeos) da APAE e 10 mães e 11 crianças (sendo dois irmãos) da Casa Azul.

A APAE está localizada na Rua 24 de Outubro, nº 2668, bairro Liberdade. A instituição é uma Associação Civil, beneficente, sem fins lucrativos com atuação nas áreas de assistência

social, educação, saúde, esporte e lazer, pesquisa, defesa e garantia de direitos da pessoa com deficiência intelectual e múltipla. A Casa Azul é o Centro de Referência especializado em autismo no município de Santarém - Pará. Está localizada na Rua B, s/n, Bairro da Nova República, onde atende gratuitamente pessoas diagnosticadas com TEA, por meio de atividades no âmbito do serviço social, da pedagogia e da saúde, a fim de promover ações para o desenvolvimento do bem-estar social das pessoas diagnosticadas com autismo.

### 2.2.3 Tamanho e processo de seleção amostral

Foram incluídas no estudo crianças de 3 a 11 anos, de ambos os gêneros, com diagnóstico clínico de Transtorno do Espectro do Autismo (transtorno autista, transtorno de Asperger e transtorno global do desenvolvimento não especificado- TGD) já concluído, inseridas e/ou assistidas pela APAE e pela Casa Azul, cujas mães autorizaram a participação dos seus filhos. Com relação aos critérios de exclusão, não participaram do estudo crianças cujos pais/responsáveis, não consentiram e não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), crianças com quadro epiléticos não controlados, distúrbios neurológicos progressivos, portadoras de doenças neurogenéticas conhecidas (como a Síndrome de Down, síndrome de *Cri du Chat*, esclerose tuberosa, neurofibromatose, síndrome do X frágil entre outras).

### 2.2.4 Procedimentos Éticos

A pesquisa foi aprovada no Comitê de Ética e pesquisa (CEP) da Universidade do Estado do Pará (UEPA), campus Santarém, conforme parecer número 2.891.108 (ANEXO A). A pesquisa obedeceu aos aspectos éticos da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional da Saúde (CNS) que regulariza as pesquisas que envolvem seres humanos, onde foram respeitados todos os princípios de ética e sigilo por parte do examinador, além dos princípios de autonomia, beneficência, não-maleficência, justiça e equidade. Todos os pais/responsáveis que aceitaram a participação dos menores no estudo foram esclarecidos a respeito dos objetivos e procedimentos da pesquisa e após isso assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Não foi possível aplicar o Termo de Assentimento livre e Esclarecido (TALE) para as crianças do estudo devido o comprometimento neurológico e cognitivo das mesmas.

### 2.2.5 Coleta de dados

Foi realizada uma entrevista semi-estruturada através de um formulário (APÊNDICE A) com as mães das criança participantes do estudo, onde foram abordados os seguintes tópicos: questões sobre o período gestacional e pós-natal, como a ocorrência de doença durante a gestação, realização do pré-natal, uso de álcool durante a gestação, local do nascimento, período da gestação, paridade, condições de nascimento (Apgar, peso ao nascer), período de amamentação, doença diagnosticada durante a infância que possa interferir no desenvolvimento infantil, antecedentes pessoais e familiares relacionadas com a exposição mercurial (passado em garimpo, ingestão de alimentos potencialmente contaminados, ocupação e o uso de obturações dentária).

### 2.2.6 Análise dos dados

Os dados obtidos através do formulário foram utilizados para traçar o perfil epidemiológico das famílias através de uma análise descritiva com uso de tabelas de frequência e gráficos. Para as variáveis quantitativas, foram calculadas as medidas de tendência central e dispersão (média, mediana e desvio padrão) com a utilização do programa Excel, componente do Microsoft Office® (versão 2013) e o programa BioEstat® (versão 5.3).

## 2.3 Resultados

### 2.3.1 Caracterização dos participantes do estudo

Participaram do estudo um total de 23 mães e 25 crianças inseridas nas instituições que oferecem atendimento as crianças com TEA, com idades entre 3 e 11 anos, de ambos os gêneros. No total foram coletadas amostras de 31 crianças, porém em decorrência de não se enquadrarem nos critérios de inclusão, seis foram excluídas do estudo. Das 23 mães que participaram do estudo 30,4% delas apresentaram mais de 39 anos de idade (tabela 1).

Tabela 1 - Perfil da faixa etária das mães e das crianças da APAE e Casa Azul.

<b>Variável (n=23)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
23 a 26 anos	2	8,7
27 a 30 anos	4	17,4
31 a 34 anos	4	17,4
35 a 38 anos	6	26,1
Mais de 39 anos	7	30,4
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100</b>

Legenda: n= número de amostras

Fonte: Autora (2019)

Com relação ao gênero das crianças envolvidas no estudo, foi verificada uma predominância maior do sexo masculino nas duas instituições pesquisadas. Os usuários da APAE e Casa Azul se constituíram em sua maioria de crianças do gênero masculino: 92, 9% e 90, 9%, respectivamente.

### 2.3.2 Perfil socioeconômico

A tabela 2 mostra os resultados obtidos por meio da aplicação dos formulários às mães envolvidas no estudo. Informações referentes ao estado civil, raça, nível de escolaridade, trabalho e residência na região garimpeira foram investigadas pela presente pesquisa. A maioria das mães afirmaram que são casadas (61,5% da APAE e 50% da casa Azul), a maioria se intitula de etnia parda (76,9% da APAE e 70% da Casa Azul), 38, 4% das mães da APAE e 40% das mães da Casa Azul só concluíram o ensino médio. 100% das mães do estudo nunca trabalharam com Hg, porém 1 mãe da casa Azul (10%) já trabalhou na área de garimpo, como cozinheira, porém sem contato direto com a queima do ouro. Quanto a questão profissional a maioria das mães da APAE (53,8%) e da Casa Azul (100%) declararam exercer a profissão dona de casa, o que pode ser explicado pelo fato da total dependência das crianças de um cuidador, sendo esse papel exercido pela mãe e a impossibilitando de trabalhar fora.



Tabela 2 - Perfil socioeconômico das mães APAE e casa azul

Variável	Mãe APAE		Mãe Casa Azul	
	n=13		n=10	
	n=13	%	n=10	%
<b>Estado Civil</b>				
Solteira	4	30,8	2	20
Casada	8	61,5	5	50
Divorciada	-	-	1	10
União Estável	1	7,7	2	20
Viúvo	-	-	-	-
<b>Raça</b>	<b>(n=13)</b>		<b>n=10</b>	
Branca	1	7,7	2	20
Negra	1	7,7	1	10
Parda	10	76,9	7	70
Índio	1	7,7	-	-
<b>Escolaridade</b>	<b>(n=13)</b>		<b>(n=10)</b>	
Nunca foi à escola	-	-	-	-
Ensino fundamental incompleto	-	-	1	10
Ensino fundamental completo	-	-	-	-
Ensino médio incompleto	1	7,7	3	30
Ensino médio completo	5	38,4	4	40
Ensino superior incompleto	3	23,1	2	20
Ensino superior completo	4	30,8	-	-
Pós –Graduação	-	-	-	-

Continuação Tabela 2 - Perfil socioeconômico das mães APAE e casa azul

Variável	Mãe APAE		Mãe Casa Azul	
	n=13		n=10	
	n=13	%	n=10	%
<b>Profissão</b>	<b>(n=13)</b>		<b>(n=10)</b>	
Dona de casa	7	53,8	10	100
Serviços gerais	1	7,7	-	-
Autônoma	1	7,7	-	-
Comerciante	1	7,7	-	-
Esteticista	1	7,7	-	-
Assistente social	1	7,7	-	-
Estudante	1	7,7	-	-
<b>Trabalha/Trabalhou com mercúrio?</b>	<b>(n=13)</b>		<b>(n=10)</b>	
Não	13	100	10	100
Sim	-	-	-	-

<b>Trabalhou em região de garimpo?</b>	<b>(n=13)</b>		<b>(n=10)</b>	
Não	13	100	9	90
Sim	-	-	1	10
<b>Uso de Amálgama dentária</b>	<b>(n=13)</b>		<b>(n=10)</b>	
Sim	2	14,4	5	50
Não	11	84,6	5	50
<b>Renda familiar</b>	<b>(n=13)</b>		<b>(n=10)</b>	
Nenhuma renda	-	-	-	-
Até 1 salário mínimo	1	7,7	6	60
De 1 -3 salários mínimos	12	92,3	3	30
De 3-6 salários mínimos	-	-	1	10

Legenda: n=Total da amostra; Hg=mercúrio; µg/L=microgramas/litro

Fonte: Autora (2019)

A tabela 3 apresenta as variáveis relacionadas ao histórico gestacional das mães e as condições de nascimento da criança, envolvendo o período antes, durante e após o nascimento. Foi observado que todas as mães realizaram o pré-natal e que a maioria delas apresentou algum tipo de intercorrência durante a gestação. 23,1% das mães da APAE apresentaram sangramento e outras 23,1 % apresentaram infecção urinária, somente 15,4 % relataram não ter apresentado nenhum tipo de intercorrência durante esse período. Com relação à Casa Azul, a distribuição das intercorrências ficou dividida entre 9,1% para sangramento, 9,1% infecção urinária, 9,1% para anemia, 9,1% para hipoglicemia, 9,1% para associação de infecção urinária e pré-eclâmpsia, 9,1 % para associação de Pré-eclâmpsia mais episódios de pré-aborto e 9,1% para associação de sangramento mais infecção urinária, totalizando no total 63,7% de mães com algum tipo de intercorrência durante a gestação, 36,4% relataram gravidez tranquila, sem intercorrências.

Tabela 3 - Perfil clínico do período pré, peri e pós-natal

Variável	Mãe APAE		Mãe Casa Azul	
	n=13	%	n=11	%
<b>Realizou Pré-natal?</b>				
Pré-natal precoce (1, 2 e 3 mês)	13	100	10	90,9
Pré-natal tardio (a partir do 4ºMês)	-	-	1	9,1
Não realizou pré-natal	-	-	-	-
<b>Intercorrências/ problema de saúde durante a gestação:</b>	<b>(n=13)</b>		<b>(n=11)</b>	
Quedas	1	7,7	-	-
Sangramento	3	23,1	1	9,1
Perda de líquido	1	7,7	-	-
Infecção Urinária	3	23,1	1	9,1

Anemia	-	-	1	9,1	
Hipoglicemia	-	-	1	9,1	
Infecção urinária +pré - eclampsia	-	-	1	9,1	
Pré-eclâmpsia + pré-aborto	-	-	1	9,1	
Sangramento+ deslocamento de placenta+ eclampsia	1	7,7	-	-	
Sangramento + infecção urinária	-	-	1	9,1	
Sangramento + infecção urinária+ pré eclampsia	1	7,7	-	-	
Deslocamento de placenta + infecção urinária	1	7,7	-	-	
Sem intercorrências	2	15,4	4	36,4	
<hr/>					
<b>Fumo, drogas e bebidas alcóolicas durante a gravidez.</b>	<b>(n=13)</b>		<b>(n=11)</b>		
Sim	-		-		
Não	13		11		
<hr/>					
<b>Tipo de parto</b>	<b>(n=13)</b>		<b>(n=11)</b>		
Normal	2	15,4	4	36,3	
Cesárea	11	84,6	7	63,7	
Uso de fórceps	-	-	-	-	
<hr/>					
<b>Idade gestacional</b>	<b>(n=13)</b>		<b>(n=11)</b>		
Pré-termo	2	15,4	10	90,9	
A termo	11	84,6	1	9,1	
Pós- termo	-	-	-	-	
<hr/>					
Continuação - Tabela 3 - Perfil clínico do período pré, peri e pós-natal					
		<b>Mãe APAE</b>		<b>Mãe Casa Azul</b>	
<b>Variável</b>		<b>n=13</b>		<b>n=11</b>	
		<b>n=13</b>	<b>%</b>	<b>n=11</b>	<b>%</b>
<hr/>					
<b>Peso ao nascer</b>	<b>(n=14)*</b>	<b>(n=11)</b>			
Baixo peso	2	14,3	-	-	-
Peso Adequado	12	85,7	10	90,9	90,9
Excesso de Peso	-	-	1	9,1	9,1
<hr/>					
<b>Sofrimento fetal</b>	<b>(n=14)*</b>	<b>(n=11)</b>			
Hipóxia grave	-	-	-	-	-
Hipóxia moderada	-	-	-	-	-
Hipóxia leve	-	-	2	18,2	18,2
Sem hipóxia	8	57,1	5	45,4	45,4
Sem dados	6	42,9	4	36,4	36,4
<hr/>					
<b>Uso de suporte ventilatório</b>					
Sim (cateter nasal)	2	14,3	1	9,1	9,1
Não	12	85,7	10	90,9	90,9
<hr/>					

<b>Icterícia</b>	<b>(n=14)*</b>		<b>(n=11)</b>	
Sim	4	28,6	3	27,3
Não	10	71,4	8	72,7
<b>Além do TEA qual outro diagnóstico a criança apresenta?</b>				
Somente autismo	11	78,6	9	81,8
TDAH	1	7,1	1	9,1
Epilepsia controlada	2	14,3	-	-
Arritmia	-	-	1	9,1

Legenda: n= número da amostra, (\*)= caso de irmãos gêmeos na APAE

Fonte: Autora (2019)

## 2.4 Discussão

O presente estudo mostra que a maioria das mães das crianças com TEA apresentam em sua maioria a atividade do lar (dona de casa) como profissão. Outro dado importante relacionado ao fator socioeconômico é a renda familiar, onde 92,3% (12) das mães da APAE responderam apresentar renda até 3 salários mínimos e 60% (6) das mães da Casa Azul disseram apresentar renda familiar de até 1 salário mínimo.

O fator socioeconômico influencia diretamente na família das crianças com TEA. Cidav, Marcus e Mandell (2012) no seu estudo sobre as implicações do autismo infantil no emprego e renda dos pais, observaram que mães de crianças com TEA ganham 35% a menos que as mães de outras crianças com limitação de saúde e 56% a menos que as mães de crianças sem limitação de saúde. Eles têm uma probabilidade 6% menor de serem empregados e trabalham 7 horas a menos por semana, em média, do que mães de crianças sem limitações de saúde.

A renda dos pais se configura fator significativo para garantir o acesso aos cuidados de saúde às crianças com TEA. Os custos com saúde são bem mais onerosos em crianças com TEA do que em crianças com outras deficiências, pois além dos serviços de saúde, as crianças com TEA necessitam de cuidados intensivos e serviços de educação especial, que geralmente são realizados em lugares diferentes, necessitando de mais tempo de transporte, mais envolvimento e supervisão geral dos cuidadores. Além disso, há também custos com os serviços de assistência privada que acabam limitando ou não chegam a cobrir terapias mais específicas para o autismo (GOULD, 2004; GANZ, 2007; SHARPE; BAKER, 2007).

O acesso aos serviços de saúde como pediatras, serviços ambulatoriais, clínicos gerais, fonoaudiólogos, programas para a primeira infância e outros serviços para crianças com TEA

se configuram essenciais e foram relatados na literatura em uma maior porcentagem nas crianças com idade superior a 6 anos (CALLANDER; LINDSAY, 2018).

Percebe-se também que custos financeiros relacionados a crianças com TEA se estendem a toda sociedade, uma vez que programas de educação especial, serviços de apoio, instituições residenciais que acolham as famílias que vêm de outros municípios devem ser pensados e executados, além disso, há a perda de produtividade das crianças e conseqüentemente dos pais, diminuindo a chance no mercado de trabalho. Além disso, deve-se levar em consideração a sobrecarga emocional dos pais e das famílias das crianças afetadas pelo TEA (NIKOLOV, JONKER; SCAHILLIII, 2006).

Assim, a alta dependência das crianças com TEA somando-se a sua fragilidade no quadro clínico e ainda aos problemas de cunho comportamental persistente, acaba afetando negativamente a participação dos pais no mercado de trabalho, principalmente no que diz respeito à profissão das mães. A necessidade de cuidar de seus filhos foi o motivo mais comum citado pelas mães de crianças com TEA para não trabalhar fora (CALLANDER; LINDSAY, 2018).

Com relação à escolaridade foi observada que todas as mães da APAE e da Casa Azul possuem algum tipo de escolaridade, a maioria relatou ensino médio completo, e somente 30,8% (4) das mães da APAE possuem ensino superior. Rosenberg *et al* (2011), em seu estudo sobre os fatores que afetam a idade no diagnóstico inicial do TEA, observaram que quanto maior o nível de escolaridade dos pais mais cedo se chega ao diagnóstico do TEA, demonstrando que o nível de escolaridade parental pode refletir no maior conhecimento dos pais acerca do desenvolvimento normal e anormal da criança.

De acordo com Kelly *et al* (2017), no seu estudo sobre a associação entre status socioeconômico e diagnóstico de autismo no Reino Unido para crianças de 5 a 8 anos, o nível de escolaridade materna influencia diretamente no diagnóstico precoce do TEA, até mais do que o nível socioeconômico. Os autores observaram relação estatisticamente significativa entre o nível de escolaridade da mãe e o diagnóstico precoce do TEA, não sendo observada relação estatisticamente significativa quando comparado a questão socioeconômica. A falta de informação, educação e o fornecimento de serviços de saúde mais acessíveis levam a desigualdade no diagnóstico do TEA (KELLY *et al*, 2017).

Fatores ambientais, como intercorrências período pré, peri e pós natal se configuram como causa do TEA. O presente estudo verificou que as mães tiveram algum tipo intercorrência durante a gestação, incluindo sangramentos, perda de líquido e infecção urinária.

A infecção durante a gravidez ativa o sistema imunológico materno, desencadeando a sinalização de citocinas, passando pela placenta e possivelmente causando numerosos efeitos neurais adversos no cérebro fetal em desenvolvimento (BÖLTE; GIRDLER; MARSCHIK, 2019)

Em um estudo de revisão bibliográfica, cujo objetivo era identificar os fatores de risco pré, peri e neonatais para Transtornos Invasivos do Desenvolvimento e Autismo, Guinchat *et al* (2018), verificaram que durante o período pré-natal esses fatores estavam relacionados com a idade materna ou paterna avançada, o uso de medicamentos pré-natais maternos e status da mãe como nascida no exterior. Os fatores de riscos durante os períodos perinatal e neonatais apontados pela pesquisa, foram: parto prematuro, apresentação pélvica, cesariana planejada, baixo índice de Apgar, hiperbilirrubinemia, defeito de nascença e peso ao nascer pequeno para a idade gestacional.

Hadjkacem *et al* (2016) realizaram um estudo caso controle com um grupo de 50 crianças diagnosticadas com TEA e grupo controle com 51 irmãos não afetados, cujo objetivo era identificar os fatores de risco relacionados aos período pre, peri e pós-natal das crianças com TEA e compará-las com irmão saudáveis. Nesse estudo foi observada uma maior prevalência desses fatores no grupo das crianças com TEA em comparação com irmãos não afetados, com uma associação significativa entre fatores perinatais e pós-natais e TEA.

No grupo do TEA foi verificado que os fatores perinatais foram principalmente do tipo sofrimento fetal agudo, longa duração do parto e prematuridade, enquanto que os fatores pós-natais foram representados principalmente por infecções respiratórias. Com relação a idade avançada dos pais no momento da concepção e o TEA, nenhuma correlação foi encontrada. Da mesma forma, nenhuma correlação foi estabelecida entre a gravidade do TEA e fatores diferentes. Após regressão logística, os fatores de risco de autismo encontrados no modelo final foram: sexo masculino, infecção pré-natal do trato urinário, sofrimento fetal agudo, parto difícil e infecção respiratória (HADJKACEM *et al*, 2016).

## **2.5 Conclusão**

As intercorrências durante o período pré, peri e pós-natal se configuram como fatores importantes a serem considerados ao estudar a etiologia do TEA. Além disso, os fatores socioeconômicos devem ser avaliados juntamente com os fatores biológicos, pois influenciam diretamente no tratamento da criança. Os impactos socioeconômicos acabam se estendendo a toda família e diminuindo a produtividade dos pais, principalmente das mães que abdicam do mercado de trabalho para cuidar de seus filhos. Os custos em relação em relação à saúde e a

educação da criança com TEA são bem onerosos e requerem de programas de educação especial, serviços de apoio assistencial e psicológico, tanto para a criança como para a família. Deve-se considerar importante então, o reconhecimento dos fatores envolvidos na etiologia do TEA, para facilitar um melhor diagnóstico e intervenção precoce e assim promover um melhor prognóstico para as crianças e suporte para os familiares.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APA - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-V: **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. Washington, 2013.

AUSTIN, D. W. An epidemiological analysis of the 'autism as mercury poisoning'. **International Journal of Risk & Safety in Medicine**. v.20 , p.135–142, 2008.

BAIO, J.; WIGGINS, L.; CHRISTENSEN, D.L.; MAENNER, M.J.; DANIELS, J.; WARREN, Z.; KURZIUS-SPENCER, M.; ZAHORODNY, W.; ROSENBERG, R.C.; WHITE, T.; DURKIN, M.S.; IMM, P.; NIKOLAOU, L.; YEARGIN-ALLSOPP, M. LEE, L.C.; HARRINGTON R.; LOPEZ, M.; FITZGERALD, R.T.; HEWITT, A.; PETTYGROVE, S.; CONSTANTINO, J.N.; VEHORN, A.; SHENOUDA, J.; HALL-LANDE, J.; VAN, N.A.; BRAUN, K. ; DOWLING, N.F. Prevalence of Autism Spectrum Disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, united states, 2014. **MMWR Surveill Summ**. v.67, n.6, p. 1-23, Apr 2018

BÖLTE, S.; GIRDLER, S.; MARSCHIK, P.B.; The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 76, p.1275–1297, april 2019

CALLANDER, E. J.; LINDSAY, D. B. The impact of childhood autism spectrum disorder on parent's labour force participation: Can parents be expected to be able to re-join the labour force? **Autism**. v.22, n.5,p.542-548, 2018

CIDAV, Z. MARCUS, S. C.; MANDELL, D.S. Implications of Childhood Autism for Parental Employment and Earnings. **Pediatrics**, v.129, n.4, p. 617-623, April 2012

FROEHLICH-SANTINO, W.; LONDONO, T. A.; CLEVELAND, S.; TORRES, A.; PHILLIPS, J.; COHEN, B.; TORIGOE, T.; MILLER, J.; FEDELE, A.; COLLINS, J.; SMITH, K.; LOTSPEICH, L., CROEN, L. A.; OZONOFF, S.; LAJONCHERE, C.; GREETHER, J.K.; O'HARA, R.; HALLMAYER, J. Prenatal and perinatal risk factors in a twin study of Autism Spectrum Disorders. **J Psychiatr Res**. v.54, Jul, 2014.

GANZ, M.L. The lifetime distribution of the incremental societal costs of autism. **Arch Pediatr Adolesc Med**. v.161, n. 4, p.343–349, 2007

GARDENER, H.; SPIEGELMAN, D.; BUKA, S.L. Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis. **Pediatrics**. v.128, n., p.344-55, 2011

GOULD, E. Decomposing the effects of children's health on mother's labor supply: is it time or money? **Health Econ**. v.13, n.6, p. 525–541, 2004

GUINCHAT, V.; THORSEN, P.; LAURENT, C.; CANS, C.; BODEAU, N.; COHEN, D. Pre-, peri- and Neonatal risk factors for Autism. **Acta Obstet Gynecol Scand**. v.91, n.3, p. 287-300, 2012

HADJKACEM, I.; AYADI, H.; TURKI, M.; YAICH, S.; KHEMEKHEM, K.; WALHA, A.; CHERIF, L.; MOALLA, Y.; GHRIBI, F. Fatores pré-natais, perinatais e pós-natais



associados ao Transtorno do Espectro do Autismo. **J. Pediatr.**, v.92, n.6, Porto Alegre Nov./Dec, 2016

KELLY, B.; WILLIAMS, S.; COLLINS, S. MUSHTAQ, F.; MON-WILLIAMS, M.; WRIGHT, B.; MASON, D., WRIGHT, J. The association between socioeconomic status and autism diagnosis in the United Kingdom for children aged 5–8years of age: Findings from the Born in Bradford cohort. **Autism**, v.23, n.1, p. 131–140, 2019

KOHANE, I.S.; MCMURRY, A.; WEBER, G, MACFADDEN, D.; RAPPAPORT, L.; KUNKEL, L. The co-morbidity burden of children and Young adults with autism spectrum disorders. **PLoS One**, v. 7, 2012

MISQUIATTI, A.; R.; N.; BRITO, M. C.; FERREIRA, F. T. S.; ASSUMPCÃO JUNIOR, F. B. Sobrecarga familiar e crianças com Transtornos do Espectro do Autismo: perspectiva dos cuidadores. **Rev. CEFAC**. v.17, n.1, p. 192-200, 2015.

NIKOLOV; R.; JONKER, J.; SCAHILL, L. Autistic disorder: current psychopharmacological treatments and areas of interest for future developments. **Rev. Bras. Psiquiatr.** v.28, São Paulo May, 2006

ROSENBERG, R. R., LANDA, R. J., LAW, J. K., STUART, E. A., & LAW, P. A. Factors affecting age at initial autism spectrum disorder diagnosis in a national survey. **Autism Research and Treatment**, 2011.

SEGURA, D. C. A.; NASCIMENTO, F. C.; KLEIN, D. Estudo do conhecimento clínico dos profissionais da Fisioterapia no tratamento de crianças autistas. **Ciênc. Saúde Unipar, Umuarama**, v. 15, n. 2, p.159-165, mar., 2011

SHARPE, D.L.; BAKER, D.L. Financial issues associated with having a child with autism. **J Fam Econ Issues**. v.28, n2, p. 247–264, 2007

SOARES, A.M.; CAVALCANTE NETO, J. L., Avaliação do Comportamento Motor em Crianças com Transtorno do Espectro do Autismo: uma Revisão Sistemática. **Rev. Bras. Ed. Esp.**, Marília, v. 21, n. 3, p. 445-458, Jul.-Set., 2015.

### **CAPÍTULO III - EXPOSIÇÃO AO MERCÚRIO EM FAMÍLIAS DE CRIANÇAS COM TEA**

#### **RESUMO**

A forma orgânica do Hg, conhecida como Metilmercúrio (MeHg), é considerada mais tóxica ao ser humano. A presença do Hg no ambiente está relacionada às atividades antropogênicas e também de forma natural, presente no solo. Devido sua alta capacidade neurotóxica, mulheres grávidas, lactentes e crianças se constituem como grupo de risco a exposição ao Hg, uma vez que a exposição pré ou pós-natal pode induzir a lesões neurológicas na criança em desenvolvimento. A exposição precoce a substâncias tóxicas vêm sendo relacionadas ao TEA. Objetivo do presente capítulo busca quantificar os níveis de mercúrio total das crianças portadoras de TEA e suas mães e relacionar o papel da dieta no processo de acumulação do mercúrio no sangue das crianças com TEA e suas mães. Foram coletados sangue periférico (5ml) das 25 mães e 23 crianças participantes da pesquisa. A análise dos níveis de Hg no sangue foi realizada na UFOPA, no Laboratório de Bioprospecção e Biologia experimental (LabBBex). Nesse estudo foi considerado os limites estabelecidos pela OMS que utiliza como parâmetro uma concentração de 5 a 10µg/L classificando o indivíduo como não exposto, acima disso classificado como exposto. Os dados foram analisados pela estatística descritiva e inferencial. Na análise inferencial, primeiramente, verificou-se a normalidade através do teste Shapiro-Wilk. Na análise de distribuição de frequências e associação foram utilizados os testes de Qui-quadrado de aderência e contingência com resultados significantes para as variáveis gênero da criança (92% composta por meninos), classificação das mães expostas e não expostas e para o consumo de peixe durante gestação. Na avaliação da relação das variáveis idades e frequência do consumo de peixe com os níveis de Hg foi aplicado o teste de Correlação de Spearman, onde não foram encontradas correlação positiva nem associação entre o gênero, idade, e frequência de consumo de peixes entre as crianças. Em ambos os testes, utilizou-se nível de significância de 5%. Os testes foram realizados no programa BioEstat 5.3. Os achados da presente pesquisa sugerem que novos estudos devem ser realizados levando em consideração a parte genética e com número maior de amostra.

**Palavras-chaves: Mercúrio. Exposição. Transtorno do Espectro do Autismo**

### 3.1 Introdução

O Hg é classificado como um metal pesado, vaporizando-se até mesmo a zero grau célsius, em seu estado elementar apresenta-se como líquido branco- prateado e está presente na sociedade sobre três formas, metálico (ou elementar), orgânico e inorgânico. É persistente no meio ambiente, sendo ainda muito utilizado na sociedade. Na sua forma metálica é encontrado em aparelhos de medição de pressão arterial e termômetros, sua forma orgânica é encontrado em inseticidas, bactericidas e fungicidas e sua forma inorgânica em catálise na indústria de polímeros sintéticos (CRESPO-LÓPEZ *et al*, 2009).

A forma mais tóxica para a população é o Hg orgânico, conhecido na forma de MeHg e a principal fonte de exposição está relacionadas ao consumo de alimentos do mar e rios contaminados, presente nos peixes, frutos do mar e derivados (CLARKSON *et al*, 2003; CECCATELI *et al*, 2013)

Uma vez presente no meio ambiente, por fontes naturais ou antropogênica, o Hg inorgânico entra no meio aquático e sofre um processo denominado de Metilação, onde as bactérias redutoras de sulfato o transformam em sua forma orgânica, o MeHg. Os peixes e os organismos aquáticos rapidamente o absorvem e o acumulam em seus tecidos, aumentando a concentração de acordo com os níveis tróficos da espécie, significando que o topo da cadeia alimentar apresentará maiores concentrações de MeHg (SALEHI; SARI, 2010; CECCATELI, *et al*, 2013;)

Assim, a incorporação do MeHg no ambiente aquático chega finalmente ao homem, que se encontra no ápice da cadeia alimentar (BISINOTI; JARDIM, 2004). Ao chegar ao organismo humano, o MeHg é rapidamente absorvido no intestino e distribuído para todo o corpo em processo que pode demorar até 6 dias. A eliminação da forma orgânica do Hg é lenta quando comparado às suas outras formas. No corpo humano, seu tempo de meia-vida é relativamente longa, de 44 a 80 dias, e sua excreção ocorre via fezes, leite materno e urina, além do suor, ar exalado, cabelo, descamação da pele e unhas (WHO, 1990; BERNAD *et al*, 2002; CLARCKSON, 2002).

O MeHg é considerado um xenobiótico sugerido como agente causal do TEA. Vários compostos químicos têm sido sugeridos como agentes causais na patologia do TEA. Em uma revisão Grandjean e Landrigan (2006) identificaram cinco produtos químicos industriais como neurotóxicos do desenvolvimento, baseados em evidências epidemiológicas: chumbo, metil-mercúrio, bifenilos policlorados, arsênico e tolueno.

Devido sua alta capacidade neurotóxica, mulheres grávidas, lactentes e crianças se

constituem como grupo de risco a exposição ao Hg, uma vez que a exposição pré ou pós-natal pode induzir a lesões neurológicas na criança em desenvolvimento. A exposição ainda no útero pode resultar em diversos comprometimentos no desenvolvimento neurológico, motor e cognitivo da criança. Assim, níveis relativamente baixos de exposição ao Hg, que não causariam grandes danos as mães, podem repercutir negativamente no desenvolvimento da criança (COOUNTER; BUCHANAN; ORTEGA, 2006; CRUMP et al, 2013; SANDERS; CLAUS; WRIGHT, 2015).

Portanto, os fatores ambientais associados à exposição ao Hg já se configuram como agentes neurotóxicos de influências negativas na saúde da população, incluindo o desenvolvimento das crianças. Logo, o presente capítulo tem como objetivo quantificar os níveis de mercúrio total das crianças portadoras de TEA e suas respectivas mães relacionando com o papel da dieta no processo de acumulação desse metal no sangue.

## **3.2 Material e Método**

### **3.2.1 Coleta de Sangue**

Para o presente estudo foi coletado sangue periférico (5mL) e armazenado em tubo Vacutainer® com EDTA. A coleta de sangue foi realizada com as crianças autistas e com suas respectivas mães. A presença do Hg no sangue indica uma exposição recente ao metal. Existe uma relação direta entre concentrações de Hg no sangue humano e consumo de peixe contaminado com MeHg, que é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal e distribuído para o corpo através do sangue. Foi realizada a quantificação dos níveis de mercúrio a partir de sangue periférico com a utilização do equipamento DMA-80 Direct Mercury Analyser (Milestone). A análise foi realizada na Universidade Federal do Oeste do Pará, no Laboratório de Bioprospecção e Biologia experimental (LabBBex). Nesse estudo foi considerado os limites estabelecidos pela OMS que utiliza como parâmetro uma concentração de 5 a 10µg/L de Hg total no sangue para indivíduos que não consomem peixe contaminado (OMS, 1990). Assim as amostras que apresentavam níveis de Hg acima de 10µg/L foram classificadas como expostas e as que apresentaram níveis de Hg até 10µg/L foram classificadas como não expostas. Com relação a frequência do consumo de peixe, as variáveis foram estratificadas como consumo de alta e baixa frequência, a partir de 1 vez por semana até o consumo diário foi classificadas como alta frequência e o consumo apenas mensal ou sem registro de consumo, classificado como baixa frequência.

### 3.2.2 Aplicação de entrevistas com as mães

Foi realizada uma entrevista semiestruturada através de um formulário (APÊNDICE A) com as mães das crianças participante do estudo, onde foram abordados os seguintes tópicos: o hábito da ingestão de peixes, as principais espécies de peixes consumidas e a sua frequência de consumo, contribuindo para a identificação das possíveis fontes de exposição e acúmulo do Hg. O consumo do peixe entre as mães e as crianças foi classificado como alta e baixa frequência. As mães que relataram uma frequência de consumo semanal foram classificadas como consumo de alta frequência, e as mães que relataram consumo apenas mensal ou nunca foram classificadas como baixa frequência.

### 3.2.3 Análise dos dados

Foi realizada uma-análise descritiva e os resultados foram organizados em tabelas de frequência. Para as variáveis quantitativas, foram calculadas as medidas de tendência central e dispersão (média, mediana e desvio padrão) com a utilização do programa Excel, componente do Microsoft Office® (versão 2016) e o programa BioEstat® (versão 5.3). Os dados foram estratificados em função da idade dos participantes da pesquisa, da concentração de Hg e frequência de peixe consumido pelas famílias.

Na análise inferencial, primeiramente verificou-se a normalidade através do teste Shapiro-Wilk. Para análise de distribuição de frequências e associação foram utilizados os testes de Qui-quadrado de aderência e contingência (linhas x colunas). Para comparação entre as medianas, foi utilizado o teste Mann-Whitney. Para avaliar a relação das variáveis idades e frequência do consumo de peixe com os níveis de Hg foi aplicado o teste de Correlação de Spearman. Em ambos os testes, utilizou-se nível de significância de 5%. Os testes foram realizados no programa BioEstat 5.3.

## 3.3 Resultados

### 3.3.1 Perfil etário, alimentar e níveis de Hg materno

Após a estratificação dos dados, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa em relação à faixa etária materna, frequência do consumo de peixe atual e frequência do consumo de peixe na época da gravidez. Com relação aos níveis de Hg foi

encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre mães expostas e não expostas, ( $p=0,0371$ ). A maioria delas 73, 9% (17) apresentou níveis de Hg acima de  $10\mu\text{g/L}$  (tabela 4).

Tabela 4 - Perfil etário, alimentar e níveis de Hg materno.

Perfil materno	Amostra (n=23) #	%	p-valor
<b>Faixa-etária</b>			
De 23 a 30 anos	6	26,1%	0,1542
De 31 a 40 anos	12	52,2%	
De 41 a 45 anos	5	21,7%	
<b>Frequência atual de consumo de peixe</b>			
Baixa frequência	13	56,5%	0,6767
Alta frequência	10	43,5%	
<b>Frequência de consumo de peixe durante a gestação<sup>†</sup></b>			
Baixa frequência	14	58,3%	0,5403
Alta frequência	10	41,7%	
<b>Classificação Hg (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>			
Até $10\mu\text{g/L}$	6	26,1%	0,0371*
Maior que $10\mu\text{g/L}$	17	73,9%	

\*Resultados significativos para o teste Qui-quadrado de Aderência.

Legenda: # 23 mães constituíram a amostra total, sendo uma delas mãe de gêmeos e a outra mãe de duas crianças; <sup>†</sup>24 mães no total na época da gestação pois, uma mãe teve duas gestações.

Fonte: Autora (2019)

A tabela 5 mostra a frequência do consumo de peixe no período gestacional e no período atual até a aplicação da pesquisa. Verificou-se que a ingestão do peixe foi na sua maioria classificada como alta frequência, tanto no período gestacional como atualmente.

Tabela 5 - Perfil nutricional materno durante o período gestacional e atualmente.

<b>Característica do consumo de peixe durante a gestação e atualmente</b>					
Frequência		Período gestacional n=24 <sup>†</sup>		Atualmente n=23 <sup>#</sup>	
		N	%	N	%
<b>Alta frequência</b>	Diariamente	-	-	-	-
	5 a 3 x por semana	3	12,5	2	8,3
	1 a 2 x por semana	7	<b>29,2</b>	8	<b>33,3</b>
<b>Baixa frequência</b>	2x por mês	3	12,5	4	16,7
	1x por mês	5	20,8	3	12,5
	Raramente	6	<b>25</b>	6	<b>25</b>
Total		24	100	23	100

Legenda: # 23 mães constituíram a amostra total, sendo uma delas mãe de gêmeos e a outra mãe de duas crianças; <sup>†</sup>24 mães no total na época da gestação pois, uma mãe teve duas gestações

Fonte: Autora (2019)

Com relação aos hábitos alimentares dos peixes mais citados na pesquisa, foi observado que no período gestacional, o Tambaqui (*Colossoma macropomum*), foi o peixe mais consumido pelas mães. O Tambaqui é um peixe de água doce, onívoro, que se alimenta de frutas, sementes, folhas, plâncton e insetos ((HONDA, 1974; GOULDING; CARVALHO, 1982). O Pirarucu (*Arapaima gigas*) foi o segundo peixe mais consumido de acordo com elas. Esse peixe é classificado como onívoro, alimentando-se de frutas, vermes, insetos, moluscos, crustáceos e peixes. O terceiro peixe mais consumido pelas participantes da pesquisa foi a Pescada (*Plagioscion spp*), peixe carnívoro, cuja, alimentação é caracterizada por peixes e crustáceos (ALMEIDA; HAHAN; VAZZOLER, 1977) (Tabela 6). Observou-se que atualmente as mesmas espécies de peixe permanecem mais consumidas pelas voluntárias. Portanto, os principais peixes consumidos pelas voluntárias da presente pesquisa são considerados onívoros.

Tabela 6 - Peixes mais consumidos durante a gestação e atualmente

Peixe	Período gestacional		Atualmente	
	(n=24) †	%	(n=23) #	%
Pescada	8	<b>34,8</b>	7	<b>30,4</b>
Pirarucu	9	<b>39,1</b>	8	<b>34,8</b>
Acari	7	30,4	7	30,4
Aracu	6	26,1	4	17,4
Tucunaré	3	13,0	7	30,4
Branquinha	1	4,3	-	-
Surubim	6	26,1	6	26,1
Caratinga	1	4,3	1	4,3
Charuto	1	4,3	2	8,7
Piaba	1	4,3	-	-
Pirapitinga	2	8,7	3	13
Matrinchã	2	8,7	2	8,7
Pacu	7	30,4	8	34,8
Tambaqui	14	<b>60,9</b>	16	<b>69,6</b>
Curimatã	4	17,4	7	30,4
Sardinha	4	17,4	5	21,7
Mapará	2	8,7	3	13,0
Dourada	2	8,7	2	8,7
Jaraqui	6	26,1	2	8,7
Filhote	1	4,3	-	-
Não recorda	1	4,3	-	-

Legenda: # 23 mães constituíram a amostra total, sendo uma delas mãe de gêmeos e a outra mãe de duas crianças; †24 mães no total na época da gestação pois, uma mãe teve duas gestações  
Fonte: Autora (2019)

A tabela 7 mostra a distribuição dos níveis de Hg em mães expostas e não expostas. A média total do nível de Hg entre elas foi de 31,3 µg/L, com mínimo e máximo respectivamente de 5,3 µg/L e 150,7 µg/L.

Tabela 7 - Análise descritiva dos níveis de Hg nas amostras das mães

	n=23	%	Níveis de Hg total no sangue das Mães				
			Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Até 10µg/L	6	26,1	7,4	1,4	7,9	5,3	8,9
Acima de 10 µg/L	17	73,9	41	38,7	29,9	10,6	150,7

Legenda: n=Total da amostra; Hg=mercúrio; µg/L=microgramas/litro

Fonte: Autora (2019)

A tabela 8 mostra a distribuição do nível de Hg total com relação à estratificação por idade das mães. As médias sugerem um aumento na concentração de Hg nas faixas etárias de 27 a 34 anos, exceto na faixa etária de 33 a 26 anos e acima de 39 anos.

Tabela 8 - Distribuição do nível de Hg total estratificado por idade das mães

Variável	Quantidade de Hg no sangue das mães						
	µg/L						
Faixa etária (anos)	n=23	%	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
23-26 anos	2	8,7	13,3	8,9	13,3	7	19,5
27-30 anos	4	17,4	23,8	12,5	23,2	10,6	38,2
31-34 anos	4	17,4	45,4	70,9	14,8	1,3	150,7
35-38 anos	6	26,1	40,8	38,1	33,8	6	113
Mais de 39 anos	7	30,4	25,8	27,1	10,6	8,1	76,3

Legenda: n=Total da amostra; Hg=mercúrio; µg/L=microgramas/litro

Fonte: Autora (2019)

### 3.3.2 A associação e a correlação das variáveis maternas e o nível de Hg

A associação entre a faixa etária das mães e a exposição mercurial não apresentou resultado estatisticamente significativo. A associação entre frequência do consumo do peixe com os níveis de Hg durante o período atual das mães também não apresentou significância estatística, porém ao se avaliar a associação entre o consumo de peixe da época da gestação com os níveis atuais de Hg foi observado uma leve significância ( $p=0,0434$ ) (Tabela 9).



Tabela 9 - Associação entre o perfil etário e alimentar com os níveis de Hg materno.

Perfil materno	Classificação Hg				p-valor
	Até 10 µg/L (n=6)		Maior que 10 µg/L (n=17)		
	N	%	N	%	
<b>Faixa-etária</b>					
De 23 a 30 anos	1	16,7%	5	29,4%	0,6752
De 31 a 40 anos	3	50,0%	9	52,9%	
De 41 a 45 anos	2	33,3%	3	17,6%	
<b>Frequência atual de consumo de peixe (vezes por semana)</b>					
Baixa frequência	5	83,3%	8	47,1%	0,2882
Alta frequência	1	16,7%	9	52,9%	
<b>Frequência de consumo de peixe durante a gestação (vezes por semana)</b>					
Baixa frequência	6	100,0%	7	41,2%	0,0434*
Alta frequência	0	0,0%	10	58,8%	

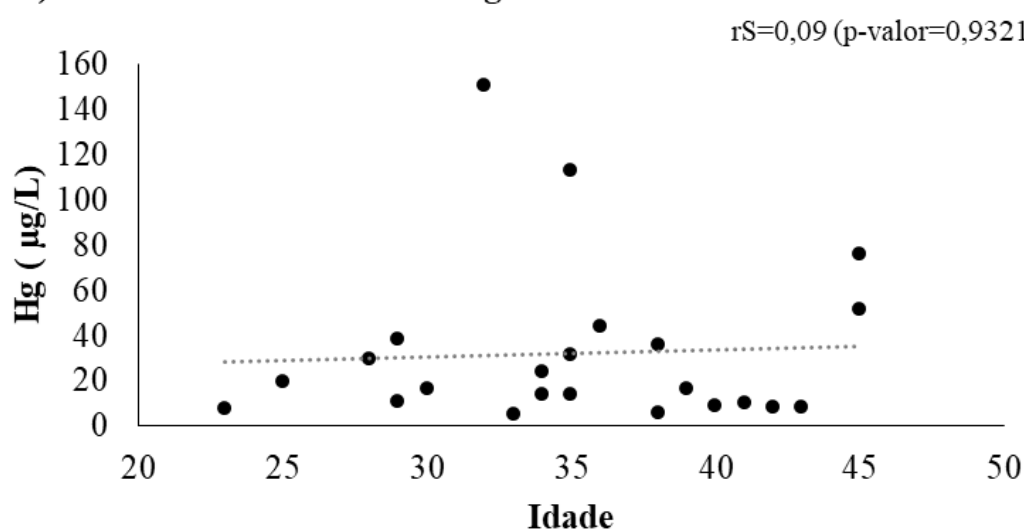
\*Resultados significativos para o teste Qui-quadrado de contingência (linha x coluna).

Fonte: Autora (2019)

Para verificar uma possível relação entre a idade, a frequência atual de consumo de peixe, a frequência de consumo de peixe durante a gestação com os níveis totais de Hg materno, foi realizada uma análise de correlação através do teste de Correlação linear de Spearman (figuras 3a, 3b e 3c). Os gráficos abaixo demonstram resultado significativo para a correlação entre as variáveis frequência de consumo de peixe atual com níveis de Hg (figura 3b) e também com as variáveis frequência de consumo de peixe durante a gestação com níveis de Hg (figura 3c).

Figura 3a- Resultados da Correlação de Spearman entre a idade materna com níveis de Hg.

#### a) Idade materna e Nivel de Hg



$r_S$  = teste de Correlação linear de Spearman; \*Resultados significativos.

Fonte: Autora (2019)

Figura 3b- Resultados da Correlação de Spearman entre a frequência atual do consumo de peixe materno com níveis de Hg.

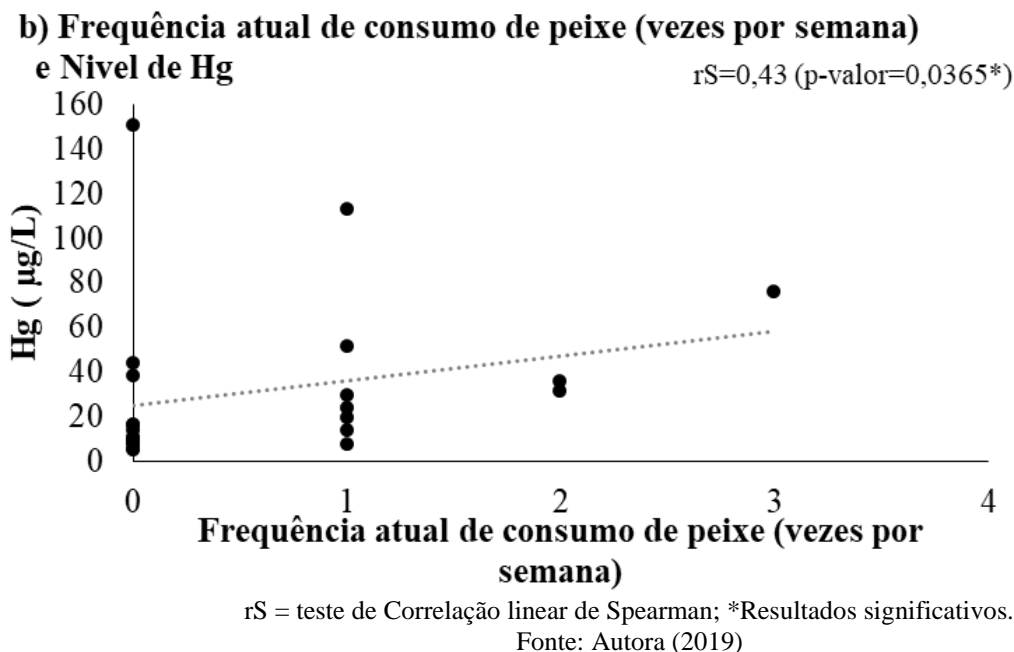
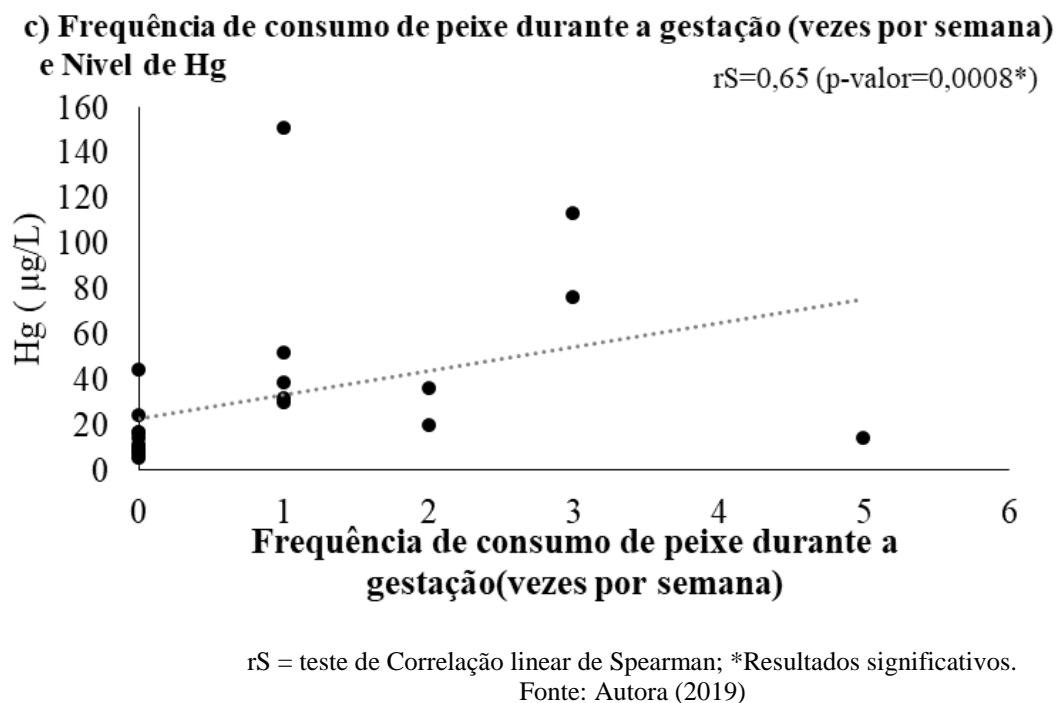


Figura 3c- Resultados da Correlação de Spearman entre a frequência do consumo de peixe durante a gestação com níveis de Hg.



A frequência do consumo de peixe mostrou correlação linear e positiva com o Hg no sangue das mães no período gestacional onde ( $r_s=0,65$ ;  $p=0,0008^*$ ) e no período atual onde ( $r_s=0,43$ ;  $p=0,0365^*$ ).

### 3.3.3 Análise descritiva dos níveis de Hg, faixa etária e perfil alimentar das crianças

A tabela 10 apresenta a análise descritiva dos níveis de Hg nas amostras das crianças.

Tabela 10 - Análise descritiva dos níveis de Hg nas amostras das crianças.

	N	%	Níveis de Hg total no sangue das crianças				
			Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
<i>Até 10µg/L</i>	12	48	6,3	1,1	5,6	3,9	9,6
<i>Acima de 10 µg/L</i>	13	52	129,9	164,4	62	11,9	518,6

Legenda: n=Total da amostra; Hg=mercúrio; µg/L=microgramas/litro  
Fonte: Autora (2019)

A tabela 11 mostra a distribuição do nível de Hg total com relação à estratificação por idade.

Tabela 11 - Distribuição do nível de Hg total estratificado por idade

Variável	Quantidade de Hg no sangue das crianças						
	µg/L						
Faixa etária (anos)	n=25	%	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
3-4 anos	5	20	83,4	169,6	7,8	5,1	386,8
5-6 anos	9	36	30,7	44,1	9,6	4,1	130,7
7 – 8 anos	3	12	95,1	142,4	13	12,7	259,5
9-10 anos	5	20	152,8	215,4	62	5,1	518,6
11 anos	3	12	6,8	4,5	4,6	3,9	12,0

Legenda: n=Total da amostra; Hg=mercúrio; µg/L=microgramas/litro  
Fonte: Autora (2019)

A tabela 12 mostra a frequência do consumo de peixe atual das crianças. Verificou-se que a ingestão do peixe foi, na sua maioria, classificada como baixa frequência (64%). Apenas uma criança (4%), a mãe relatou consumo diário de peixe. O consumo de carne vermelha e frango foram relatados pelas mães como os alimentos mais consumidos pelas crianças durante as principais refeições (32%), seguido pelo consumo de carne vermelha (28%).

Tabela 12 - Perfil Alimentar da criança

	<b>Peixe</b>	<b>n=25</b>	<b>%</b>
<b>Alta Frequência</b>	Diariamente	1	4.0
	3- 5 vezes por semana	-	-
	1-2 vezes por semana	6	24
<b>Baixa Frequência</b>	2x por mês	1	4
	1x por mês	1	4
	Raramente/ nunca	16	64

<b>Alimentos consumidos durante as principais refeições</b>			
	<b>N</b>	<b>%</b>	
Carne vermelha	7	28	
Frango	3	12	
Peixe	1	4	
Carne vermelha e frango	8	32	
Feijão	1	4	
Carne vermelha, calabresa e salsicha.	3	12	
Massa/ macarrão	2	8	

Legenda: n=Total da amostra;

Fonte: Autora (2019)

Com relação consumo de peixe e os níveis de Hg das crianças expostas e não expostas, observou-se que a maioria que consumiam peixe com frequência semanal apresentaram níveis acima de 10µg/L.

Tabela 13 - Relação da frequência de consumo de peixes da criança com os níveis de Hg

Frequência de consumo de peixe da criança			Nível de Hg			
			Até 10µg/L		Acima 10µg/L	
	<b>n=25</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Diariamente	1	4	-	-	1	100
5 a 3 x por semana	-	-	-	-	-	-
1 a 2 x por semana	6	24	2	33.3	4	66,7
2 x por mês	1	4	-	-	1	100
1 vez por mês	1	4	-	-	1	100
raramente	16	64	10	62.5	6	37,5

Legenda: n=Total da amostra; Hg=mercúrio; µg/L=microgramas/litros,

Fonte: Autora (2019)

### 3.3.4 Perfil etário, alimentar e nível de Hg das crianças.

A tabela 14 apresenta a estratificação pela faixa etária, gênero e frequência de consumo de peixe das crianças pesquisadas.

Tabela 14- Perfil etário, alimentar e níveis de Hg das crianças com TEA.

<b>Perfil das crianças com TEA</b>	<b>Amostra (n=25)</b>	<b>%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Faixa-etária</b>			
De 03 a 04 anos	5	20,0%	0,3031
De 05 a 06 anos	9	36,0%	
De 07 a 08 anos	3	12,0%	
De 09 a 11 anos	8	32,0%	
<b>Gênero</b>			
F	2	8,0%	< 0,0001*
M	23	92,0%	
<b>Frequência atual de consumo de peixe (vezes por semana)</b>			
Baixa frequência	17	68,0%	0,1098
Alta frequência	8	32,0%	
<b>Classificação Hg (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>			
Até 10 $\mu\text{g/L}$	12	48,0%	0,8415
Maior que 10 $\mu\text{g/L}$	13	52,0%	

\*Resultados significativos para o teste Qui-quadrado de Aderência.

Fonte: Autora (2019)

Os comportamentos restritivos e seletivos das crianças com TEA afetam diretamente seus hábitos alimentares resultando em desinteresse e recusa para certos tipos de alimentação.

### 3.3.5 Associação e a correlação da faixa etária, gênero e perfil nutricional das crianças com o nível de Hg.

A associação da faixa etária, gênero e perfil nutricional das crianças não apresentou significância com os níveis de Hg (Tabela 15).

Tabela 15 – Resultados da associação entre o perfil epidemiológico com os níveis de Hg das crianças.

Perfil das crianças com TEA	Classificação Hg				p-valor
	Até 10 µg/L (n=12)		Maior que 10 µg/L (n=13)		
	N	%	N	%	
<b>Faixa-etária</b>					
De 03 a 04 anos	3	25,0%	2	15,4%	0,3509
De 05 a 06 anos	5	41,7%	4	30,8%	
De 07 a 08 anos	0	0,0%	3	23,1%	
De 09 a 11 anos	4	33,3%	4	30,8%	
<b>Gênero</b>					
F	1	8,3%	1	7,7%	0,4973
M	11	91,7%	12	92,3%	
<b>Frequência atual de consumo de peixe (vezes por semana)</b>					
Baixa frequência	10	83,3%	7	53,8%	0,2502
Alta frequência	2	16,7%	6	46,2%	
Não	7	58,3%	5	38,5%	

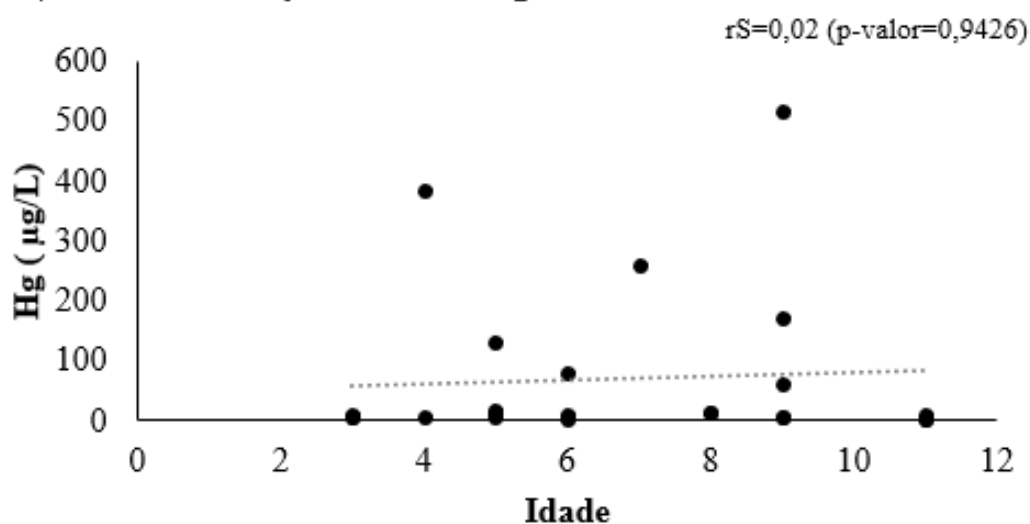
\*Resultados para o teste Qui-quadrado de contingencia (linha x coluna).

Fonte: Autora (2019)

No teste de correlação de Spearman também não foram encontradas correlações positivas entre as variáveis: idade da criança e o nível de Hg no sangue (figura 4a) e frequência atual do consumo do peixe e o nível de Hg no sangue (figura 4b).

Figura 4a - Resultados da Correlação de Spearman entre a idade da criança com níveis de Hg.

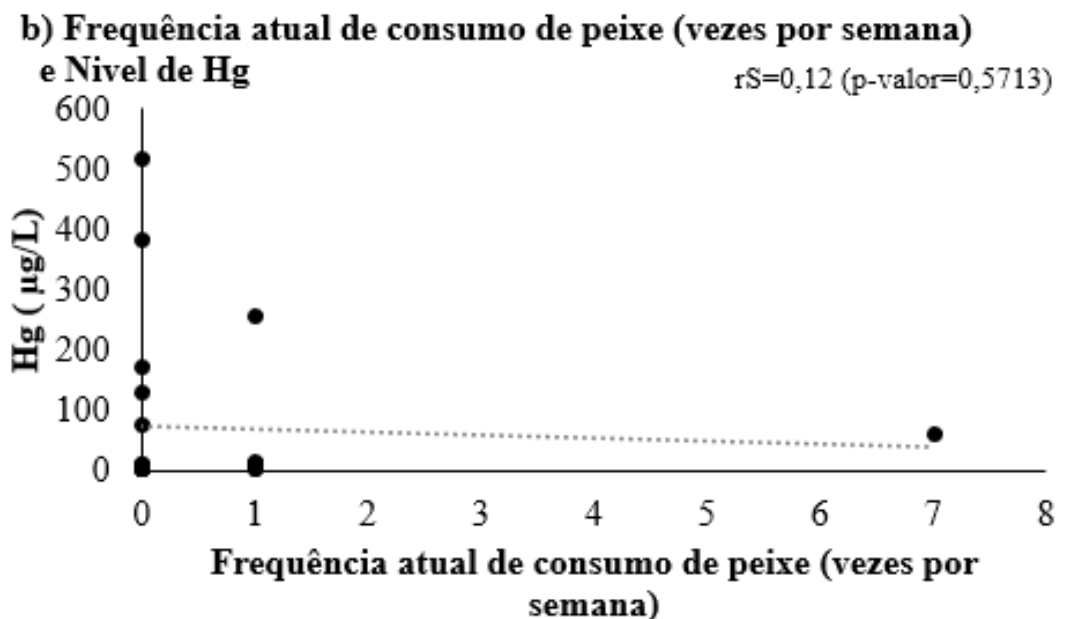
**a) Idade da criança e Nivel de Hg**



$rS$  = teste de Correlação linear de Spearman

Fonte: Autora (2019)

Figura 4b- Resultados da Correlação de Spearman entre frequência atual do consumo de peixe com níveis de Hg.



$r_s$  = teste de Correlação linear de Spearman  
 Fonte: Autora (2019)

### 3.4 Discussão

Diante dos resultados podemos avaliar que não houve associação e nem correlação positiva entre a faixa etária, gênero e perfil nutricional das crianças com o nível de Hg no sangue, mostrando que mesmo com a baixa frequência do consumo de peixe as crianças apresentavam níveis de Hg elevados e que esses níveis elevados não exercem uma correlação linear positiva com a idade da criança e frequência de consumo de peixe.

De acordo com Holmes, Blaxill e Haley (2003), as crianças com TEA apresentariam dificuldade de excretar o Hg do seu organismo quando comparadas com crianças sem TEA. Essa característica é conhecida como a “Teoria dos excretadores pobres”, ou seja, quanto mais afetada é a criança, menores os níveis de mercúrio no cabelo, devido o fato delas estarem mais propensas a acumular o mercúrio no corpo com incapacidade de realizar sua excreção, resultando assim em uma maior carga do Hg no corpo.

A capacidade de excreção diminuída do Hg em pacientes com TEA pode ser explicada pela diminuição do sistema antioxidante através da glutathione-transferase, que é um importante sistema de desintoxicação do Hg e que está bem menos ativa nas crianças com TEA (ALABDALI *et al*, 2014).

No seu estudo Holmes, Blaxill e Haley (2003), onde compararam os primeiros cortes de cabelo de 94 bebês com diagnóstico de TEA, com amostras de 45 bebês controles pareados

por idade e gênero, observaram que os níveis de Hg no cabelo de crianças com TEA eram estatisticamente significativamente menor do que no grupo das crianças controle (correspondendo a níveis de Hg de 0,47 ppm e 3,63 ppm respectivamente).

Além disso, observaram que dentro do grupo das crianças com TEA, as crianças que tiveram a classificação de autismo severo apresentaram níveis mais baixos de Hg capilar quando comparadas as crianças com classificação de autismo moderado. Os níveis de Hg capilar variaram significativamente entre crianças com autismo leve, moderado e severo, com níveis médios de Hg de 0,79, 0,46 e 0,21 ppm, respectivamente, sustentando assim, a ideia de que as crianças com TEA apresentem incapacidade de excreção do metal (HOLMES; BLAXILL; HALEY, 2003). Logo, se os metais não puderem ser eliminados do corpo da criança, serão depositados no cérebro, contribuindo para os sintomas do TEA (QUIG, 1998; HOLMES; BLAXILL; HALEY, 2003).

Os mecanismos de como fatores genéticos ou ambientais (ou ambos) iniciam o estresse oxidativo e perfis metabólicos anormais nas crianças autistas ainda não estão claros. Porém, sabe-se que Hg pode induzir danos cerebrais por estresse oxidativo que incluem a inibição da glutathione e outras enzimas antioxidantes, além de dano nas mitocôndrias com subsequente depleção da energia celular e a interrupção de neurotransmissores importantes, como serotonina, acetilcolina, glutamato e dopamina (FENICHEL 2000; BERNARD et al, 2001 ; JAMES et al, 2005).

A glutathione exerce um importante papel de desintoxicação no organismo, inibindo o acúmulo de agentes tóxicos nos órgãos e contribuindo para defesa contra toxinas, drogas e xenobióticos, como o Hg, por exemplo. Além disso a glutathione ativa algumas proteínas quinases envolvidas na diferenciação e desenvolvimento das células (ALABDALI; AL-AYADHI; EL-ANSARY, 2014). Crianças com TEA apresentam seus mecanismos de desintoxicação prejudicados com menor concentração de glutathione e conseqüentemente, retenção de Hg no organismo (ADAMS *et al*, 2008; SKALNY *et al*, 2017).

James *et al* (2004) em seu estudo sobre os biomarcadores metabólicos para o aumento do estresse oxidativo e da capacidade de metilação prejudicada em crianças com TEA, observaram que crianças TEA eram ainda mais vulneráveis a neurotoxicidade provocadas pelo Hg porque seus níveis de metionina, cisteína e glutathione são mais baixos do que os encontrados nas crianças do grupo controle sem TEA, supondo assim, que esse aumento da vulnerabilidade ao estresse oxidativo (ambiental, intracelular ou ambos) e a capacidade de metilação prejudicada possam contribuir para o desenvolvimento e a manifestação clínica do TEA.



De acordo com a literatura científica, o principal motivo para os níveis elevados de Hg no sangue de crianças com TEA pode ser uma disfunção em uma proteína chamada metalotioneína (MT), uma família de proteínas intracelulares ricas em cisteína e de baixo peso molecular que possuem uma alta capacidade de se ligar ao metal e provocar sua desintoxicação (ASCHNER 1996; BJØRKLUND 2013). Uma vez expostas ao Hg as crianças com TEA não conseguem regular a síntese dessa proteína ficando com seu mecanismo de desintoxicação prejudicado.

Hertz-Picciotto *et al* (2010), em seu estudo cujo o objetivo era comparar as concentrações sanguíneas de Hg total em crianças com TEA e controles saudáveis, determinando o papel do consumo de peixe, observaram que o Hg total presente no sangue do grupo das crianças com TEA não foi estatisticamente diferente dos níveis encontrados no grupos controle, sendo que as crianças com TEA comiam até menos peixes quando comparadas com as do grupo controle.

Em uma metanálise com estudos de caso-controle avaliando a concentração de mercúrio total em sangue, glóbulos vermelhos, cabelo, urina, unha, dentes e cérebro de pacientes com TEA e grupo controle, foi observado que as concentrações de Hg foram significativamente maiores no sangue, hemácias e cérebro das amostras com TEA em comparação com os indivíduos saudáveis, sugerindo assim, que prejuízo nos mecanismo de excreção e desintoxicação do Hg em crianças com TEA levam ao aumento do Hg no organismo (JAFARI *et al*, 2017).

Devem-se considerar as diversas formas de exposição ao Hg. Além da exposição pela dieta de peixes contaminados ou pela transmissão vertical da mãe para o bebê, a literatura traz relato da exposição à outra forma orgânica do Hg, o EtHg, proveniente de vacinas contendo Timerosal (VCT), um conservante a base de Hg (DÓREA; MARQUES; ISEJIMA, 2012). Estudos sugerem que a exposição à VCV desencadeia uma disfunção autoimune, acarretando prejuízo e desordens neurológicas como o TEA (VOLDANI *et al*, 2003; HAVARINASAB, 2004; GEIER, KERN, GEIER, 2019).

Voldani *et al* (2003) realizaram um estudo que demonstrou que uma reação autoimune em crianças TEA estaria relacionada a toxinas bacterianas e xenobióticos, como o timerosal, além de peptídeos alimentares que se ligariam a receptores de linfócitos e / ou enzimas teciduais desencadeando um mecanismo inflamatório. Havarinasab *et al*. (2004) observaram que o timerosal pode induzir em camundongos geneticamente suscetíveis uma síndrome autoimune sistêmica.

A exposição ao Hg proveniente de amálgamas dentárias e consumo de peixe é uma preocupação há décadas, mas o possível risco associado ao timerosal é uma preocupação muito mais recente (CLARCKSON, 2003; VOLDANI et al, 2003; HAVARINASAB, 2004; GEIER, KERN, GEIER, 2019)

Porém a associação entre VCT e TEA ainda continua controversa. Em uma metanálise sobre a associação das vacinas com o TEA, Taylor; Swerdfeger e Eslick (2014) analisaram na literatura científica estudos de caso-controle e coorte até abril de 2014, incluindo estudos de coorte envolvendo 1.256.407 crianças e cinco estudos de caso-controle envolvendo 9.920 crianças. Os dados da coorte não revelaram relação entre vacinação e autismo, nem houve relação entre autismo e timerosal ou Hg. Da mesma forma, os dados do caso controle também não encontraram evidências de aumento do risco de desenvolver o TEA após exposição ao Timerosal.

Portanto, é importante observar que mesmo não tendo pesquisas consistentes a respeito dos reais danos ocasionados pelas VCT, a questão da segurança do timerosal ainda permanece em debate, devido às preocupações com a sua toxicidade, já que é proveniente do Hg (GEIER, *et al*, 2015).

### **3.5 Conclusão**

A pesquisa entre a associação do papel da dieta no processo de acumulação do Hg no organismo é extensa. No presente estudo foi observado níveis altos de Hg tanto nas mães quanto nas crianças participantes da pesquisa, porém não foi observado relação e nem correlação da dieta com esses níveis elevados de Hg no sangue. Deve-se levar em consideração o tamanho amostral pequeno e que existe viés a serem analisados quando se fala em crianças com TEA, como por exemplo, a influência dos fatores genéticos, autoimunes e metabólicos da criança, que acabam influenciando na desintoxicação e excreção do metal. De qualquer forma mais estudos devem ser realizados para uma melhor compreensão entre TEA e a exposição ao Hg.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, J.B.; ROMDALVIK, J.; LEVINE, K.E.; HU, L.W. Mercury in first-cut baby hair of children with autism versus typically-developing children, **Toxicol. Environ. Chem.** v.90, n. 4, p.739–753, 2008
- ALABDALI, A.; AL-AYADHI, L.; EL-ANSARY, A. A key role for an impaired detoxification mechanism in the etiology and severity of autism spectrum disorders, **Behav. Brain Funct.** V.10, n1, 2014
- ASCHNER, M. The functional significance of brain metallothioneins. **FASEB J**, v.10, p. 1129–1136, 1996.
- ALMEIDA, V. L.L; HAHAN, N.S.; VAZZOLER, A.E. M. Feeding patterns in five predatory fishes of the high Paraná River ( PR, Brazil). **Ecology of Freshwater Fish**, v.6, p122-133, 1997.
- BERNARD, S; ENAYATIA; REDWOOD, L. , ROGER, H.; BINSTOCK, T. Autism: a novel form of mercury poisoning. **Med Hypotheses**, v. 56, p. 462–471, 2001.
- CECCATELLI, S.; BOSE, R.; EDOFF, K.; ONISHCHENKO, N.; SPULBER LONG-LASTING, S. Neurotoxic effects of exposure to methylmercury during development. **Journal of Internal Medicine**, v.273, p.490–497, 2013
- BJØRKLUND, G. The role of zinc and copper in autism spectrum disorders. **Acta Neurobiol Exp** (Wars), v. 73, p. 225–236, 2013)
- CLARKSON, T.W. The three modern faces of mercury. **Environ Health Perspect.** v.110, n.1, p. 11–23, 2002.
- CLARKSON, T.W.; MAGOS, L.; MYERS, G.J. The toxicology of mercury – current exposures and clinical manifestations. **New England Journal of Medicine**, v.349, n.18, p. 1731–1737, 2003.
- COUNTER, S.A.; BUCHANAN, L.H.; ORTEGA, F. Neurocognitive screening of mercury-exposed children of Andean gold miners. **Int. J. Occup. Environ. Health.** v.12, p.209–214. 2006.
- CRESPO-LÓPEZ, M.E.; MACÊDO, G.L.; PEREIRA, S.I.; ARRIFANO, G.P.; PICANÇO-DINIZ, D.L.; NASCIMENTO, J.L. Mercury and human genotoxicity: critical considerations and possible molecular mechanisms. **Pharmacol Res.**, v. 60, n. 4, p. 212-20, 2009.
- CRUMP, K.S., VAN LANDINGHAM C., BOWERS T.S., CAHOY D., CHANDALIA J.K. A statistical reevaluation of the data used in the Lanphear et al. (2005) pooled-analysis that related low levels of blood lead to intellectual deficits in children. *Crit. Rev. Toxicol.* p.43:785–799, 2013.
- DERECKI, N. C.; CRONK, J.C.; KIPNIS, J. The role of microglia in brain maintenance: implications for Rett syndrome. **Trends Immunol:** v. 34, p.144–150, 2012

FENICHEL, M. **Disorders of cranial volume and shape. In: Fenichel GM (ed) Clinical pediatric neurology: a signs and symptoms approach**, 5th edn. WB Saunders, Philadelphia, p.353–373, 2000

GEIER, D. A.; KING, P. G.; HOOKER, B. S.; DÓREA, J. G.; KERN, J. K.; SYKES, L. K.; GEIER, M. R. Thimerosal: Clinical, epidemiologic and biochemical studies. **Clinica Chimica Acta**, v. 444, p. 212–220, abr., 2015

GEIER, D.A.; KING, P.G.; SYKES, L.K.; GEIER, M.R. A comprehensive review of mercury provoked autism. **Indian J Med Res.** v.128, p. 383–411, 2008.

GEIER, D.A.; SYKES, L.K.; GEIER, M. R. A review of Thimerosal (Merthiolate) and its ethylmercury breakdown product: specific historical considerations regarding safety and effectiveness. **J Toxicol Environ Health B Crit Ver.**, v.10, n. 8, p. 575–96, 2007.

GOULDING, M.; CARVALHO M. L. Life history and management of the Tambaqui (*Colossoma macropomum*, Characidae): An important Amazonian food fish. **Revista Brasileira de Zoologia**, v. 1, p. 107-133, 1982.

HUAMEI, L.; HUI, L.; YUN L.; YUJIE, L.; ZHENGYAN, Z. Blood Mercury, Arsenic, Cadmium, and Lead in Children with Autism Spectrum Disorder. **Biol Trace Elem Res.** Jan;v. 181, n.1, p.31-37, 2018

HOLMES, A.S.; BLAXILL, M.F.; HALEY, B.E. Reduced levels of mercury in first baby haircuts of autistic children. **Int J Toxicol.**, v.22, n. 4, p. 277-85, Jul-Aug, 2003.

HONDA, E. M. S. Contribuição ao conhecimento da biologia de peixes do Amazonas. II. Alimentação do tambaqui, *Colossoma bidens*. **Acta Amazonica**, v. 4, p. 47-53, 1974.

JAFARI, T.; ROSTAMPOUR, N.; FALLAH, A. A.; HESAMI, A. The association between mercury levels and autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. **J Trace Elem Med Biol.**, v.44, P. 289-297, 2017

JAMES, S. J.; CUTLER, P. MELNYK, S.; JERNIGAN, S.; JANAK, L.; GAYLOR, D. W.; NEUBRANDER, A. J. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. **Am J Clin Nutr.** v. 80, n. 6, p. 1611-7, 2004

JAMES, S.J.; SLIKKER, W.; MELNYK, S.; NEW, E.; POGRIBN, M.; JERNIGAN S. Thimerosal neurotoxicity is associated with glutathione depletion: protection with glutathione precursors. **Neurotoxicology**, v.26, p. 1–8, 2005.

KERN, J. K., GEIER, D. A.; SYKES, L. K.; HALEY B.D.; D, GEIER, MARK. The relationship between mercury and autism: A comprehensive review and discussion. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v.37, p. 8–24, 2016.

LAKSHMI PRIYA, M.D.; GEETHA A. Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism, **Biol. Trace Elem. Res.** v.142, n.2, p.148–158, 2011.

LEE, C.Y, LANDRETH, G.E. The role of microglia in amyloid clearance from the AD brain. **J Neural Transm:** v.117, p. 949–960, 2010

MCCAULLEY, M. E. Autism spectrum disorder and mercury toxicity: use of genomic and epigenetic methods to solve the etiologic puzzle Mark E. **Acta Neurobiol Exp.** v. 79, p.113–125, 2019

MEAD, J.; ASHWOOD, P. Evidence supporting an altered immune response in ASD. **Immunology Letters**, v.163, n.1, p. 49-55, Jan, 2015.

MORGAN J.T.; CHANA, G.; PARDO, C.A., ACHIM, C.; SEMENDEFERI, K.; BUCKWALTER, J.; COURCHESNE, E.; EVERALL, I. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. **Biol Psychiatry**, v.68, n. 4, p.368-76, 2010

MOSTAFA, G.A.; BJØRKLUND, G., URBINA, M.A., AL-AYADHI, L.Y. The levels of blood mercury and inflammatory-related neuropeptides in the serum are correlated in children with autism spectrum disorder, **Metab. Brain Dis. Epub ahead of print.** 2016.

MUTO, E. Y.; SOARES, L. S. H.; SARKIS, J. E. S.; HORTELLANI, M. A.; PETTI, M. A. V.; CORBISIER, T. N. Biomagnificação de mercúrio na teia trófica marinha da baixada Santista (SP). **Oceanografia e Políticas Públicas**, v. 43, p. 12-17, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Environmental Health Criteria Document 101 -Methylmercury. Geneva. World Health Organization, 1990.

QUIG, D. Cysteine metabolism and metal toxicity. **Altern. Med. Rev.**v. 3, p. 262–270, 1998

SAGHAZADEH, A.; REZAEI, N. Systematic review and meta-analysis links autism and toxic metals and highlights the impact of country development status: Higher blood and erythrocyte levels for mercury and lead, and higher hair antimony, cadmium, lead, and Mercury. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 2017

SANDERS, A.P.; CLAUS, H. B.; WRIGHT R.O. Perinatal and childhood exposure to cadmium, manganese, and metal mixtures and effects on cognition and behavior: a review of recent literature. **Curr. Environ. Health Rep.**v.2,p. 284–294. 2015.

SKALNY, A.V.; SIMASHKOVA, N.V., KLYUSHNIK, T.P.; GRABEKLIS, A.R.; BJØRKLUND, G.; SKALNAYA, M.G. Hair toxic and essential trace elements in children with autism spectrum disorder. **Metab. Brain Dis.** v32, n.1, p.195–202, 2017

TAN, M.; PARKIN, J.E. Route of decomposition of thiomersal (thimerosal). **Int J Pharm.**, v. 208, n.1–2, p.23–34, 2000.

TAYLOR L. S.; WERDFEGER, A.L.; ESLICK, G.D. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. **Vaccine**. Jun v.32, n.29, p.3623-9, 2014

TIAN, L., MA, L.; KAARELA, T.; LI, Z. Neuroimmune crosstalk in the central nervous system and its significance for neurological diseases. **J Neuroinflammation**, Jul, 2012.

VERES, T.Z.; ROCHLITZER, S.; BRAUN. A. The role of neuro-immune crosstalk in the regulation of inflammation and remodelling in asthma. **Pharmacol Ther** v.122, p. 203–214, 2009.

YORIFUJI, T.; TSUDA, T.; INOUE, S.; TAKAO, S.; HARADA, M. Long-term exposure to methylmercury and psychiatric symptoms in residents of Minamata, Japan. **Environ Int** v.37, p. 907–13, 2011.

## CAPÍTULO 4 - RELAÇÃO DA EXPOSIÇÃO MERCURIAL COM A CLASSIFICAÇÃO DO TEA

### RESUMO

O TEA se caracteriza como um distúrbio neurológico de cunho comportamental, com prejuízo na área social, comunicativa e cognitiva, seu diagnóstico pode ser feito precocemente através dos sinais comportamentais da criança, porém, o diagnóstico definitivo só é feito entre os 2 a 4 anos de idade. A incidência do TEA é maior em meninos em uma proporção de 4 homens para uma 1 mulher. Não existem marcadores biológicos específicos para indicar o TEA. Existem escalas padronizadas que são bem úteis na detecção e otimização do diagnóstico do TEA, entre elas, a CARS é amplamente e mundialmente utilizada. A pesquisa foi realizada com 25 crianças usuárias da APAE e Casa Azul no município de Santarém-Pará, com faixa etária de 3 a 11 anos de idade. Foram realizadas entrevistas com os pais e observação da criança durante a aplicação da CARS-BR. Os dados obtidos na CARS foram analisados com análise descritiva e análise inferencial. Na análise inferencial, primeiramente verificou-se a normalidade através do teste Shapiro-Wilk. Para análise de distribuição de frequências e associação foram utilizados os testes de Qui-quadrado de aderência e contingência (linhas x colunas). Para comparação entre as medianas, foi utilizado o teste Mann-Whitney. Para avaliar a relação das variáveis idades e frequência do consumo de peixe com os níveis de Hg foi aplicado o teste de Correlação de Spearman. Em ambos os testes, utilizou-se nível de significância de 5%. Os testes foram realizados no programa BioEstat 5.3. De acordo com a classificação do percentual do grau do TEA, 56% (n=14) das crianças apresentaram segundo a CARS classificação de não autistas, 28% (n=7) apresentaram a classificação de autista leve ou moderado e 16% (4) apresentaram classificação de Autismo severo. No teste de correlação de Sperman não foram encontradas correlações positivas entre o nível de Hg no sangue da criança e sua relação com a classificação do grau do TEA, na comparação entre a classificação da CARS-BR com o uso de medicamentos também não houve diferença significativa entre as duas variáveis, na comparação dos domínios da CARS-BR com os níveis de Hg só foram encontradas significância nos domínios IV e V. Portanto, os achados desses estudos demonstraram que apesar de expostas, as crianças com TEA não apresentavam gravidade na classificação da CARS-BR.

**Palavras- chaves:** Transtorno do Espectro do Autismo. Diagnóstico. CARS-BR.

## 4.1 Introdução

O diagnóstico do TEA é baseado na observação comportamental da criança, ou seja, através da observação do profissional da saúde e relatos de Pais. A criança pode manifestar sinais e comportamentos autistas já no início da infância, antes mesmos dos 12 meses de idade. Dependendo do grau do comprometimento os sintomas podem ser mais ou menos exacerbados, sintomas mais leves só serão percebidos após os 24 meses de idade, sendo assim, o diagnóstico definitivo é geralmente feito entre 2 a 4 anos de idade (APA, 2013; BAIIO et al, 2018).

O TEA é mais comum em homens, com uma proporção de diagnóstico de 4 homens para cada 1 mulher. Atualmente, 1 em cada 68 crianças nos EUA é afetada por esse distúrbio. Por não existir uma homogeneidade na apresentação dos sintomas e nem marcadores biológicos para exames específicos, o diagnóstico a prevalência de TEA permanecem prejudicados (APA, 2013; BAIIO et al, 2018).

O diagnóstico especificamente clínico do TEA pode ser otimizado através de escalas padronizadas e reconhecidas mundialmente. Entre as escalas reconhecidas, a *Childhood Autism Rating Scale (CARS)*, ou seja, Escala do Autismo Infantil vêm sendo bastante utilizada como critério de classificação da gravidade do TEA. A CARS é um instrumento simples de fácil aplicação, podendo ser aplicado por vários profissionais incluindo psicólogos, médicos, professores e terapeutas (MAGYAR; PANDOLFI, 2007). Sua versão traduzida e validada no Brasil é denominada CARS-BR.

Essa escala avalia 15 domínios do comportamento da criança em várias situações do dia a dia, sendo que o ultimo domínio leva em consideração a opinião do avaliador. O valor dos escores varia de 1 (dentro dos limites da normalidade) a 4 (sintomas autistas graves). A pontuação varia de 15 a 60, e o ponto de corte para autismo é 30, significando que quanto mais alta a pontuação maior é o grau do TEA (SCHOPLER; REICHLER; RENNER, 1988).

Sendo assim, observa-se que as escalas que utilizam padrões de classificação e pontuação apresentam grande eficácia para o diagnóstico do TEA, logo, o presente capítulo tem como objetivo relacionar o nível de exposição do mercúrio com o grau do TEA.



## 4.2 Material e Métodos

### 4.2.1 Avaliação do perfil e grau do TEA

Para a avaliação do perfil e grau de autismo (leve ou moderado e severo) foi utilizada a escala denominada *Childhood Autism Rating Scale* (CARS -BR) – Escala de Avaliação de Autismo Infantil, versão traduzida, que fornece informações sobre comportamentos específicos do indivíduo em 15 diferentes itens, cada um avaliado em uma escala de quatro pontos (ANEXO B). O indivíduo é considerado não autista quando seu escore total cai no intervalo de 15-29, autista leve a moderadamente quando seu escore total cai no intervalo de 30-36 e autista severo quando sua pontuação total cai no intervalo de 37-60. A CARS é realizada no formato de entrevista, onde se encontram presentes a criança e um familiar que responderá aos questionamentos do avaliador. Entre os itens avaliados, incluem relações pessoais, imitação, resposta emocional, uso corporal, uso de objetos, entre outros (SCHOPLER; REICHLER; RENNER, 1988; MAGYAR; PANDOLFI, 2007). A CARS é projetada para ser avaliada por uma variedade de profissionais (por exemplo, psicólogos, médicos, professores e terapeutas) que são treinados sobre o uso dos CARS e baseiam suas avaliações nas observações durante a escola e testes psicológicos, relatório dos pais e relevantes registros médicos (SCHOPLER; REICHLER; RENNER, 1988). Foi realizada a entrevistas com as mães em conjunto com a observação do comportamento da criança.

### 4.2.2 Análise dos dados

Os dados obtidos na CARS foram analisados de forma descritiva com uso de tabelas de frequência. Para as variáveis quantitativas, foram calculadas as medidas de tendência central e dispersão (média, mediana e desvio padrão) com a utilização do programa Excel, componente do Microsoft Office® (versão 2016) e o programa BioEstat® (versão 5.3). Os dados foram estratificados em função dos domínios da CARS.

Na análise inferencial, primeiramente verificou-se a normalidade através do teste Shapiro-Wilk. Para análise de distribuição de frequências e associação foram utilizados os testes de Qui-quadrado de aderência e contingência (linhas x colunas). Para comparação entre as medianas, foi utilizado o teste Mann-Whitney. Para avaliar a relação das variáveis idades e frequência do consumo de peixe com os níveis de Hg foi aplicado o teste de Correlação de

Spearman. Em ambos os testes, utilizou-se nível de significância de 5%. Os testes foram realizados no programa BioEstat 5.3.

### 4.3 Resultados

#### 4.3.1 Caracterização do perfil dos domínios avaliados na CARS-BR

As 25 crianças do estudo foram avaliadas através da CARS-BR. A tabela 16 mostra os valores descritivos da classificação do TEA de acordo com a Escala do Autismo Infantil (*Childhood Autism Rating Scale- CARS-BR*). Observou-se os valores de pontuação variando entre 1 e 4 na maioria dos domínios, sendo os domínios Imitação, adaptação a mudança, comunicação verbal, nível de atividade, nível e consciência da resposta intelectual e a impressão do avaliador apresentando níveis com pontuação alta.

Tabela 16- Perfil dos domínios avaliados na CARS-BR.

Variáveis	Média	Desvio padrão	Valor mínimo	Valor máximo
I. Relação com as pessoas	1,8	0,6	1,0	3,0
II. Imitação	2,0	0,8	1,0	<b>4,0</b>
III. Resposta emocional	2,4	0,6	1,0	3,0
IV. Uso corporal	1,8	0,7	1,0	3,5
V. Uso de Objetos	1,7	0,7	1,0	3,0
VI. Adaptação a mudança	1,1	0,8	1,0	<b>4,0</b>
VII. Resposta visual	1,6	0,6	1,0	3,0
VIII. Resposta auditiva- ao som	1,9	0,7	3,0	1,0
IX. Resposta ao paladar, olfato e tato.	1,9	0,8	1,0	4,0
X. Medo ou ansiedade	1,8	0,6	1,0	3,0
XI. Comunicação verbal	2,5	0,9	1,0	<b>4,0</b>
XII. Comunicação não verbal	1,6	0,7	1,0	3,0
XIII. Nível de atividade	2,5	0,6	1,0	<b>4,0</b>

XIV. Nível e consciência da resposta intelectual	2,2	0,6	1,0	<b>4,0</b>
XV. Impressão global	2,6	0,6	2,0	<b>4,0</b>

Fonte: Autora (2019)

#### 4.3.2 Perfil das Crianças com TEA

Quanto à classificação do percentual do grau do TEA, houve uma distribuição na classificação do grau do TEA com valores significativos ( $p=0,024$ ) distribuído em Não autista, autista leve ou moderado e autista severo (tabela 17).

Tabela 17- Perfil das crianças com TEA

<b>Perfil das crianças com TEA</b>	<b>Amostra (n=25)</b>	<b>%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Classificação do grau do Autismo</b>			
Autista leve/ Moderado	7	28,0%	0,0424*
Autista Severo	4	16,0%	
Não autista	14	56,0%	
<b>Uso de medicamentos (Antipsicótico atípico e Anticonvulsivante)</b>			
Sim	13	52,0%	0,8415
Não	12	48,0%	

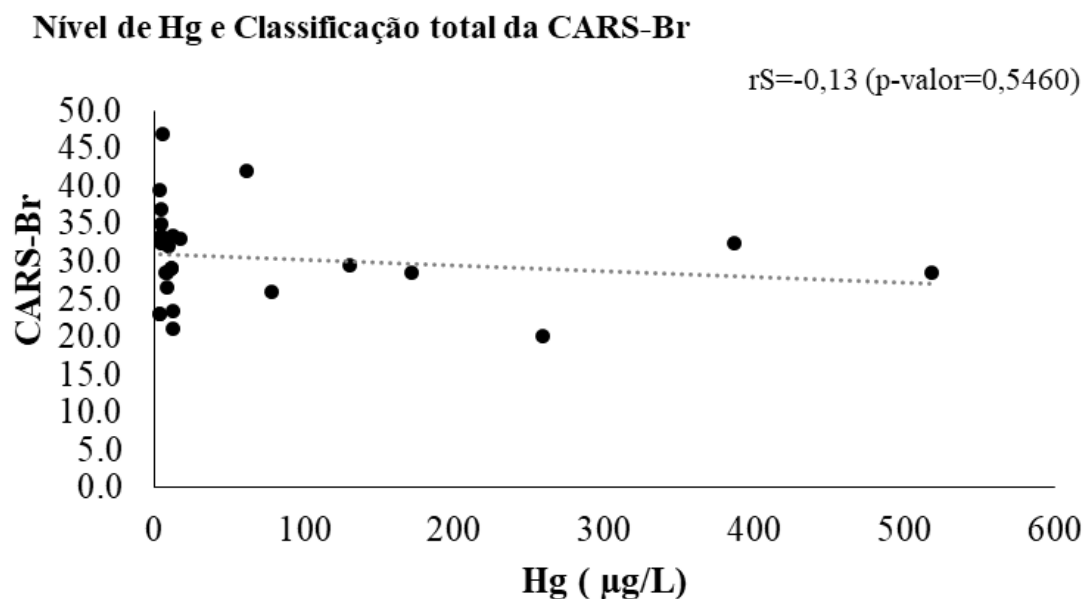
\*Resultados significativos para o teste Qui-quadrado de Aderência

Fonte: Autora (2019)

#### 4.3.3 Correlação e comparação entre os níveis de Hg e a classificação da CARS-BR

No teste de correlação de Serman não foram encontradas correlações positivas entre o nível de Hg no sangue da criança e sua relação com a classificação do grau do TEA (figura 5).

Figura 5 – Resultados da Correlação de Spearman entre o nível de Hg e a classificação total da CARS.



$rS$  = teste de Correlação linear de Spearman  
 Fonte: Autora (2019).

A tabela 18 mostra que na comparação dos domínios da CARS-BR com os níveis de Hg só foram encontradas significância nos domínios IV e V, Ou seja, os domínios relacionados ao uso corporal e uso de objetos (IV e V respectivamente) demonstraram relação com a variável níveis de Hg.

Tabela 18- Comparação entre as mediana e quatis dos resultados gerais e domínios do CARS – Br de acordo com os níveis de Hg da criança.

Resultados do grau de autismo	Nível de Hg		p-valor
	Até 10 µg/L	Maior que 10 µg/L	
	Md (1°Q-3°Q)	Md (1°Q-3°Q)	
Domínio I - Relação com as pessoas	2,0 (1,9-2,6)	1,5 (1,0-2,0)	0,1211
Domínio II - Imitação	1,8 (1,5-2,1)	2,5 (1,5-3,0)	0,2314
Domínio III - Resposta emocional	3,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,2314
Domínio IV - Uso corporal	2,3 (1,4-2,6)	1,5 (1,0-2,0)	0,0442*
Domínio V - Uso de objetos	2,0 (1,4-2,6)	1,5 (1,0-1,5)	0,0433*
Domínio VI - Adaptação a mudança	2,0 (1,4-2,7)	2,0 (1,5-2,0)	0,2840
Domínio VII - Resposta visual	1,8 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,3122
Domínio VIII - Resposta auditiva - ao som	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-2,0)	0,2073
Domínio IX - Resposta ao paladar, olfato e tato	1,5 (1,4-2,3)	2,0 (1,0-2,5)	0,3517
Domínio X - Medo ou ansiedade	2,0 (1,9-2,0)	2,0 (1,0-2,0)	0,257
Domínio XI - Comunicação verbal	2,5 (2,4-3,1)	2,0 (2,0-2,5)	0,1444

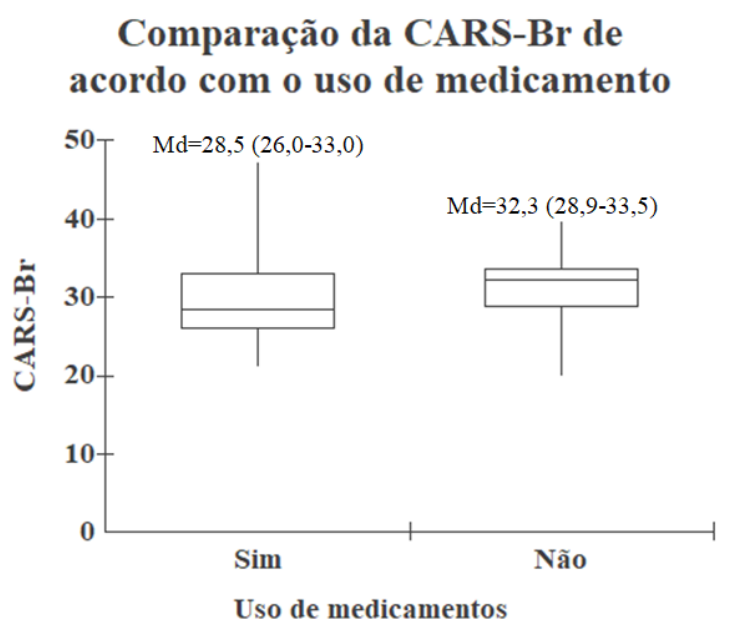
Domínio XII - Comunicação não verbal	1,8 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,2570
Domínio XIII - Nível de atividade	2,0 (2,0-3,0)	2,5 (2,0-3,0)	0,1996
Domínio XIV - Nível e consciência da resposta Intelectual	2,0 (2,0-2,5)	2,0 (2,0-2,5)	0,4352
Domínio XV - Impressão global	2,5 (2,4-3,0)	2,5 (2,0-3,0)	0,2314
<b>Classificação Total (CARS-Br)</b>	<b>32,3 (26,4-35,4)</b>	<b>28,5 (28,5-32,5)</b>	<b>0,1638</b>

\*Resultados significativos para o teste de Mann-Whitney; Md= mediana  
 Fonte: Autora (2019)

#### 4.3.4 Comparação da CARS-BR com uso de medicamentos

A figura 6 representa a comparação entre a classificação da CARS-BR com o uso de medicamentos e sua possível influência sobre a pontuação na escala da CARS-BR. Obteve-se valor de  $p=0,3992$  na comparação do teste de Mann-Whitney, demonstrando que não houve diferença significativa entre as duas variáveis, ou seja o uso de medicamento não influenciou na pontuação da CARS-BR.

Figura 6 – Relação entre a pontuação na escala CARS-BR e o uso de medicamentos no teste de Mann Whitney



Resultado do teste Mann-Whitney:  $p=0,3992$ .  
 Fonte: Autora (2019).

Diante dos resultados apresentados nesse estudo, observou-se que não houve correlação e nem comparação positiva com o nível de Hg total no sangue e a classificação total da CARS,

mostrando que mesmo com níveis elevados do metal no sangue não houve aumento na gravidade do TEA. As crianças classificadas como autistas severos apresentaram em sua maioria níveis menores de Hg em relação às crianças classificadas como não autistas.

#### 4.4 Discussão

O diagnóstico do TEA é feito puramente através da observação da criança e conversa com pais e cuidadores (APA, 2013; BAIO *et al*, 2018). A *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), validada e traduzida para o Brasil (CARS-BR) é uma das principais escalas utilizadas para detecção e diagnóstico do TEA. Sua análise e aplicação se dá através de 14 domínios comportamentais associados ao TEA, acrescido de mais um domínio referente às considerações do terapeuta (SCHOPLER *et al*, 1980).

De acordo com Chlebowski *et al* (2010), o diagnóstico clínico do TEA sem a utilização de escalas padronizadas que utilizam ponto de corte tendem a ser menos confiáveis, especialmente em crianças menores. Os instrumentos de avaliação com pontuações e ponto de corte seriam mais úteis, devido sua especificidade e medidas padronizadas de julgamento clínico.

Segundo Santos *et al* (2012), a CARS é mais sensível para indivíduos com comportamentos autísticos mais exacerbados, ou seja, para indivíduos que apresentam maiores déficits nos domínios avaliados, podendo assim, não diagnosticar crianças efetivamente autistas.

As escalas devem utilizar uma sensibilidade alta quando o objetivo for a identificação e a triagem de um maior número de crianças com TEA e assim manter os pais sempre em alerta a respeito do desenvolvimento da criança (CHARMAN; BARON-COHEN, 2006). Porém, uma alta sensibilidade resulta em menor especificidade, e quando se utiliza o instrumento para diagnóstico, é necessário sempre ter maior especificidade para evitar o diagnóstico equivocado das crianças. Uma sensibilidade moderada e uma boa especificidade seriam ideais para os instrumentos utilizados para o diagnóstico do TEA (CHLEBOWSKI *et al*, 2010).

Os instrumentos utilizados para diagnóstico do TEA devem utilizar medidas e metodologia estruturada e semiestruturadas como o relatório dos pais e observação direta, sendo o diagnóstico final baseado na opinião clínica de especialistas. Os domínios avaliados e que se configuram como padrão-ouro no diagnóstico do TEA estão relacionados com as habilidades cognitivas precoces, habilidades de comunicação e interação social, habilidades adaptativas e presença de comportamentos motores e / ou sensoriais atípicos (STEINER *et al*, 2012).

Nesta pesquisa foi observado que houve uma variação na pontuação dos domínios avaliados na CARS, os domínios relacionados a imitação, adaptação a mudança, comunicação verbal, nível de atividade e consciência obtiveram a pontuação máxima de 4 pontos, enquanto que os outros domínios variaram nas pontuações.

Por se tratar de um distúrbio com sintomas heterogêneos, o TEA apresenta uma grande variação na gravidade dos seus sinais e sintomas, e mesmo a CARS sendo uma escala altamente relevante para o diagnóstico do TEA, ainda apresenta algumas limitações com relação ao seu escore total. Ao se avaliar cada domínio, observa-se que uma criança pode mostrar déficits bem graves em um domínio, como por exemplo, domínio da comunicação e interação social e déficits leves em outro domínio. Portanto, um único escore total pode não representar melhor a gravidade do TEA de uma criança e, por sua vez, pode não ser o mais útil na determinação do diagnóstico (MOULTON *et al*, 2019)

Na presente pesquisa todas as crianças envolvidas no estudo possuíam o diagnóstico clínico para o TEA, porém 56% (14) delas se encaixaram na faixa de “não-autista” quando submetidas a classificação da CARS. Santos *et al* (2012), em seu estudo onde compararam as respostas de da avaliação da CARS e de outro instrumentos avaliativo na identificação e caracterização de indivíduos com TEA, observaram que 50% dos indivíduos apresentaram classificação na faixa de “não- autista” na CARS, enquanto que na outra escala aplicada 67% dessa mesma amostra apresentou moderada probabilidade para o TEA.

A triagem rotineira do TEA é recomendada pela Academia Americana de Pediatria aos 18 e 24 meses de idade. Os resultados positivos na triagem devem ser imediatamente encaminhados para a avaliação, por isso a importância de métodos avaliativos padronizados (JOHNSON; MYERS, 2007; ZWAIGENBAUM *et al*, 2015)

Outro achado importante no estudo é a utilização de medicamentos nas crianças estudadas. Foi observado que 52% (13) faziam uso de algum fármaco. De acordo com Gringas (2000), a ação de muitos medicamentos é para controlar os sintomas exacerbados do autismo, como comportamentos repetitivos, tiques, autoagressões e hiperatividade.

Não existem tratamentos medicamentosos-padrão disponíveis, que trate os sintomas do TEA relacionados aos prejuízos na interação social, distúrbios da comunicação e interesses restritos, o que existe são as intervenções farmacológicas que agem em sintomas específicos que geram incapacidade e não permitem a criança evoluir nas terapias e intervenções educacionais como, por exemplo, automutilações, rituais compulsivos, baixa tolerância à frustração com acessos explosivos e hiperatividade (NIKOLOVI; JONKER; SCAHILL, 2006).

De acordo com a comparação entre a classificação da CARS-BR com o uso de medicamentos, observou-se que não houve diferença significativa entre as duas variáveis. Os fármacos mais utilizados pelas crianças da presente pesquisa são classificados como antipsicóticos atípicos e fármacos anticonvulsivantes (figura 2).

Os fármacos antipsicóticos atípicos são utilizados para tratamento de psicose, graves problemas comportamentais e transtorno bipolar, os Fármacos anticonvulsivantes agem contra as crises convulsivas focais e generalizadas. Esses medicamentos são amplamente utilizados para amenizar os sintomas do autismo e de outros transtornos do desenvolvimento (MORENO et al, 2004; NIKOLOVI; JONKER; SCAHILL, 2006).

Assim, compreende-se o fato das crianças mesmo com diagnóstico do TEA fechado, apresentaram classificação segundo a CARS, na faixa de “não –autista”. Os medicamentos podem agir mascarando os sinais e sintomas dos domínios avaliados pela CARS-BR, amenizando os resultados e por escala ser altamente sensível, não detecte os sintomas mascarados pelos medicamentos em alguns domínios.

Ao se comparar as mediana dos resultados gerais e domínios do CARS – Br com os níveis de Hg da criança foram encontrados resultados significativos apenas entre os domínios IV - uso corporal Domínio e domínio V- Uso de objetos, portando não houve comparação estatisticamente significativa entre a maioria dos domínios da CARS-BR e o nível de Hg da criança.

O domínio IV está relacionado com a movimentação do corpo, com a coordenação e agilidade motora da criança. São observados movimentos repetitivos, estereotipados, marcha na ponta dos pés, autoagressão e rodopio da criança, quanto mais intenso esses movimentos maios a pontuação da CARS-BR. O domínio V está relacionado com a utilização de objetos ou brinquedos, se a criança brinca com o objeto de forma adequada ou de modo estranho, mostrando menos interesse ou interesse excessivo em uma parte insignificante dele (SCHOPLER *et al*, 1980; PEREIRA, 2007).

#### **4.5 Conclusão**

Os achados do presente estudo demonstram que o as crianças afetadas pelo TEA apesar de expostas quando relacionadas ao nível de Hg, podem não apresentar a exacerbação dos seus sintomas e que por isso a sua classificação se enquadre na fase de não autista, porém, avaliação por meio da CARS-BR é de fundamental importância, pois irá nortear a evolução ou não da criança quando submetidas a algum tipo de tratamento e ou acompanhamento e servirá de base



para o diagnóstico multiprofissional. A CARS-BR não atenderá todas as necessidades dessas crianças, mas é claramente um primeiro passo realista e importante para diagnóstico do TEA.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APA - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-V: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, 2013.

BAIO, J.; WIGGINS, L.; CHRISTENSEN, D.L.; MAENNER, M.J.; DANIELS, J.; WARREN, Z.; KURZIUS-SPENCER, M.; ZAHORODNY, W.; ROSENBERG, R.C.; WHITE, T.; DURKIN, M.S.; IMM, P.; NIKOLAOU, L.; YEARGIN-ALLSOPP, M. LEE, L.C.; HARRINGTON R.; LOPEZ, M.; FITZGERALD, R.T.; HEWITT, A.; PETTYGROVE, S.; CONSTANTINO, J.N.; VEHORN, A.; SHENOUDA, J.; HALL-LANDE, J.; VAN, N.A.; BRAUN, K. ; DOWLING, N.F. Prevalence of Autism Spectrum Disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, united states, 2014. *MMWR Surveill Summ*. v.67, n.6, p. 1-23, Apr 2018

CHARMAN, T.; BARON-COHEN, S. Screening for autism spectrum disorders in populations: Progress, challenges, and questions for future research and practice. *Social and communication development in autism spectrum disorders*, p 63–82.2006.

CHLEBOWSKI, C.; GREEN, J. A., BARTON, M. L.; FEIN, D. Using the Childhood Autism Rating Scale to Diagnose Autism Spectrum Disorders. *J. Autism Dev Disord*. v. 40, n. 7, p. 787–799, 2010

JOHNSON, C.; MYERS, S. M. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, v.120, n. 5, p. 1183–1215, 2007

MAGYAR, C.L.; PANDOLFI, V. Factor structure evaluation of the childhood autism rating scale. *J. Autism Dev Disord*. v.37; p. 1787-1794, 2007

MCCAULLEY, M. E. Autism spectrum disorder and mercury toxicity: use of genomic and epigenetic methods to solve the etiologic puzzle Mark E. *Acta Neurobiol Exp*. v. 79, p.113–125, 2019

MOULTON, E.; BRADBURY, K.; BARTON, M., FEIN, D. Factor Analysis of the Childhood Autism Rating Scale in a Sample of Two Year Olds with an Autism Spectrum Disorder, *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v.49,p 2733–2746, July 2019

PEREIRA. A.M. *Autismo Infantil: Tradução e validação da CARS( Childhood Autism Rating Scale) para uso no Brasil*. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós- Graduação em Ciências médicas: Pediatria. Universidade do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007

SANTOS, T. H. F.; BARBOSA, M. R. P.; PIMENTEL, A. G. L.; LACERDA, C. A.; BALESTRO, J. I.; AMATO, C. A.H.; FERNANDES, F. D.M. Comparação dos instrumentos Childhood Autism Rating Scale e Autism Behavior Checklist na identificação e caracterização de indivíduos com distúrbios do espectro autístico. *J Soc Bras Fonoaudiol*. v.24, n. 1, p. 104-6, 2012

SCHOPLER, E., REICHLER, R. J., DEVELLIS, R. F.; DALY, K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood autism rating scale (CARS). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v.10, n. 1, 91–103, 1980.

SCHOPLER, E.; REICHLER, R.; RENNER, B.R. *The Childhood Autism Rating Scale (CARS)*. 10th ed. Los Angeles, CA:Western Psychological Services; 1988.

STEINER, A. M.; GOLDSMITH, T. R.; SNOW, A. V.; CHAWARSKA, K. Practitioner's Guide to assessment of autism spectrum disorders in infants and toddlers. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v.42, p.1183–1196, 2012.

ZWAIGENBAUM, L.; BAUMAN, M. L.; FEIN, D.; PIERCE, K.;BUIE, T.; DAVIS, P. A.; WAGNER, S. Early screening of autism spectrum disorder: Recommendations for practice and research. *Pediatrics*, v. 136, p. S41–S59, 2015.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As pesquisas que examinam a relação entre mercúrio e TEA na América do norte, Europa e Ásia são extensas, porém no Brasil não foram encontrados estudos do tipo observacionais, transversais ou estudo de caso controle com essa temática. Os achados da presente pesquisa foram analisados com cautela principalmente em função do número de amostras que foi reduzido e também por se tratar de uma pesquisa pioneira no interior da Amazônia. Assim, foi observado que:

- Todas as crianças apresentaram níveis variados de Hg no corpo, e a maioria foi classificada como expostas; porém o consumo de peixe foi considerado de baixa frequência, o que sugere que essas crianças apresentam alterações nos seus mecanismos antioxidantes.
- Não houve correlação positiva entre o gênero, frequência de consumo de peixe, classificação da CARS-BR e o uso de medicamentos com os níveis de Hg no sangue das crianças, demonstrando e que os níveis elevados de Hg não exercem influência sobre o grau do TEA;
- As crianças classificadas como autistas severos apresentaram em sua maioria níveis menores de Hg em relação às crianças classificadas como classificadas como “não autistas” segundo a CARS-BR;
- A maioria das crianças era do sexo masculino, condizente com a literatura científica que traz a incidência maior em homens.
- Talvez um dos grandes viés desse estudo foi o tamanho amostral pequeno. Durante a pesquisa houve baixa adesão das mães, mesmo interessadas em participar da pesquisa em um primeiro momento, não iam para as coletas nos dias marcados. As coletas então, tiveram que ser fragmentadas no dia dos atendimentos das crianças e mesmo assim, tivemos poucas mães, pois nem todas compareceram nos atendimentos nas semanas de coleta;
- A irritabilidade das crianças era bem grande que as etapas da pesquisa tiveram que ser em vários dias (coleta de material biológico, aplicação do questionário, aplicação da CARS-BR), além disso, o acesso a uma das unidades de referência ao atendimento de crianças com TEA era bem difícil.
- Esperava-se na presente pesquisar encontrar níveis elevados de Hg no sangue das crianças com TEA, devido o fato da região Amazônica já apresentar exposição crônica

ao Hg, e relaciona-los ao consumo de peixe, porém não houve essa correlação. O que levanta novas hipóteses de estudo sobre a questão genética e o Hg, os mecanismos antioxidantes e metabólicos.

## APÊNDICE A- FORMULÁRIO DE ENTREVISTAS COM AS MÃES

Amostra n° \_\_\_\_\_

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### 1. IDENTIFICAÇÃO MÃE

**Nome:** \_\_\_\_\_ **Idade:** \_\_\_\_ **Data de Nasc.** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Cor:** ( ) Branco ( ) Pardo ( ) Negro ( ) Índio

**Estado civil:** ( ) Solteira ( ) Casada ( ) Viúva ( ) Divorciada ( ) União Estável

**Grau de escolaridade:** ( ) Ensino Fundamental Incompleto

( ) Ensino Fundamental Completo ( ) Ensino Médio Incompleto ( ) Ensino Médio Completo

( ) Superior Completo ( ) Superior Incompleto

( ) Pós-graduação \_\_\_\_\_ ( ) Não estudou

**Endereço Atual:** \_\_\_\_\_

**Bairro:** \_\_\_\_\_ **Município:** \_\_\_\_\_

**Tempo de permanência no local atual:** \_\_\_\_\_

**Morava antes em outro lugar:** ( ) Não ( ) Sim **Onde?** \_\_\_\_\_

**Quantas pessoas moram na casa:** \_\_\_\_\_ **Adultos** \_\_\_\_\_ **Crianças** \_\_\_\_\_

**Quantas gestações** \_\_\_\_\_ **Quantos abortos:** \_\_\_\_\_ **quantos partos:** \_\_\_\_\_ **número de filhos no total:** \_\_\_\_\_

**Você já teve ( 0 ) ou tem ( X )?**

( ) Malária ( ) Dengue ( ) Leishmaniose ( ) Chagas ( ) amebíase ( ) Esquistossomose

( ) Sífilis ( ) Hepatite ( ) Toxoplasmose ( ) Rubéola ( ) Citomegalovírus ( ) HIV ( ) Caxumba

( ) Tuberculose ( ) hipertensão ( ) hipotensão ( ) outras \_\_\_\_\_

### 2 HISTÓRICO GESTACIONAL DA MÃE COM RELAÇÃO A CRIANÇA PARTICIPANTE DA PESQUISA

**Pré - natal:** ( ) Sim ( ) Não. Se sim: **início** \_\_\_\_\_ **local** \_\_\_\_\_

**Início dos movimentos fetais:** \_\_\_\_\_

**Intercorrências ou algum problema de saúde durante a gestação:** ( ) Quedas

( ) Sangramento ( ) Deslocamento da placenta ( ) Infecção urinária ( ) pré-eclâmpsia

( ) Eclâmpsia ( ) hipertensão ( ) hipotensão ( ) Outras especificar \_\_\_\_\_

**Uso de medicamentos durante a gestação:** ( ) Sim ( ) Não

Se sim, especificar \_\_\_\_\_

**Consumiu bebida alcoólica durante a gravidez?** ( ) Não ( ) Sim

Frequência: \_\_\_\_\_

**Consumiu drogas durante a gravidez?** ( ) Não ( ) Sim

Frequência: \_\_\_\_\_

**Fumou durante a gravidez?** ( ) Não ( ) Sim

Frequência: \_\_\_\_\_

**Tipo do Parto:** ( ) Normal ( ) Cesárea ( ) uso de fórceps

**DUM** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ **DPP** \_\_\_\_\_

**Idade gestacional:**

( ) gravidez *pré-termo* (menos de 37 semanas de gestação)

( ) gravidez *a termo* (37 a 41 semanas de gestação)

( ) gravidez *pós termo* (com 42 ou mais semanas de gestação)

### 3 DADOS DA CRIANÇA QUANDO RECÉM-NASCIDO

**Sexo:** ( ) Feminino ( ) masculino

**Peso da criança ao nascer:**

( ) baixo peso (>2500g)

( ) peso adequado

( ) excesso de peso (<4000g)

**Estatura** \_\_\_\_\_ **PC** \_\_\_\_\_ **chorou ao nascer:** ( ) Sim ( ) Não ( ) **Cianótico** ( ) **ictérico**

**Condições do RN ao nascer: Apgar 1º min** \_\_\_\_\_ **5º min** \_\_\_\_\_

**Circular de cordão:** ( ) Não ( ) Sim

**Reanimado:** ( ) Não ( ) Sim

**Uso de suporte ventilatório:** ( ) O2 cateter nasal ( ) Oxi hood ( ) ambu ( ) intubação / ventilação mecânica

**Eliminou mecônio antes da expulsão** ( ) não ( ) sim

**A criança nasceu com alguma doença congênita?** ( ) Não ( ) Sim

Qual?

---

Além do autismo qual outro quadro clínico/ diagnóstico a criança apresenta?

( )Epilepsia controlada ( )Síndrome de Down ( )

#### 4 HISTÓRICO OCUPACIONAL DA MÃE

Profissão: \_\_\_\_\_

Trabalhou com Mercúrio? Não ( ) Sim ( )

Quando? \_\_\_\_\_

Trabalhou com queima de ouro (garimpo)? Não ( ) Sim( )

Por quanto tempo? \_\_\_\_\_ Quando? \_\_\_\_\_

Onde? \_\_\_\_\_

Outras atividades Anteriores: \_\_\_\_\_

Quanto tempo mora no endereço atual: \_\_\_\_\_

Uso de medicamentos: ( ) Não ( ) Sim . Quais \_\_\_\_\_

Contato com substâncias praguicidas ou semelhantes: ( )Não ( )Sim

Quais: \_\_\_\_\_

Tinge os cabelos: ( ) sim ( ) não periodicidade \_\_\_\_\_

Faz uso de obturação dentária? ( )Sim ( )Não

#### 5 HÁBITOS ALIMENTARES DA MÃE

Qual a origem da água que você ingere? ( ) poço ( ) rios ( ) mineral ( ) torneira

Quantas vezes você comeu peixe por semana no Período gestacional?

( ) 1x por semana ( ) 2x por semana ( ) 3x por semana ( ) Todos os dias

Quais as espécies mais consumidas no período gestacional? \_\_\_\_\_

Consome peixe habitualmente atualmente? ( ) Não ( ) Sim

Consome: ( ) Todo dia ( ) 3x por semana ( ) 1x por semana ( ) a cada 15 dias

( ) uma vez por mês ( ) raramente

Você sabe a procedência do peixe? Não ( ) Sim ( )

Qual? \_\_\_\_\_

Da lista a seguir quais peixes você consome com mais frequência?



- Pescada  Aracu  Tucunaré  
 Branquinha  Piranha  Surubim  
 Caratinga  Charuto  Matrinchã  
 Pacu  Tambaqui  Traira  
 Curimatã  Sardinha  Acari  
 Mapará  Dourada  Pirapitinga  
 Piaba  Tilápia  Pirarucu  
 Atum  Sardinha  Salmão

**Outros** \_\_\_\_\_

**Da lista a seguir quais alimentos você consome frequentemente (pelo menos uma vez por semana)?**

- Abóbora  Beterraba  Brócolis  
 Cenoura  Couve  Ervilha  
 Espinafre  Tomate  Gérmen de trigo  
 Nozes  Berinjela  Aveia  
 Lentilha  Amêndoa  Castanha do pará

**Material Coletado da mãe**

- Sangue  
 cabelo

**6 HISTÓRICO VACINAL DA CRIANÇA**

VACINAS	DATAS					
<b>BCG</b>						
<b>Anti-hepatite B</b>						
<b>DPT</b>						
<b>Outras</b>						

**7 HISTÓRICO ALIMENTAR DA CRIANÇA**

**Idade:** \_\_\_\_\_ **Gênero:** (M) (F)

**Nº de refeições por dia** \_\_\_\_\_

**Alimentos que a criança consome com mais frequência nas principais refeições?**

Peixe     frango     Carne vermelha     Verduras e frutas     Caça

Outros: \_\_\_\_\_

**Frequência do consumo de peixe:**

Todo dia     3x por semana     1x por semana     a cada 15 dias     uma vez por mês

raramente

**Da lista a seguir quais peixes que a criança consome com mais frequência?**

Pescada     Aracu     Tucunaré

Branquinha     Piranha     Surubim

Caratinga     Charuto     Matrinchã

Pacu     Tambaqui     Traira

Curimatã     Sardinha     Acari

Mapará     Dourada     Pirapitinga

Piaba     Tilápia     Pirarucu

Atum     Sardinha     Salmão

**Outros** \_\_\_\_\_

**Material Coletado da criança:**

Sangue

cabelo

## ANEXO A- PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UEPA - UNIVERSIDADE DO  
ESTADO DO PARÁ - CAMPUS  
XII - TAPAJÓS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Exposição ao mercúrio em crianças com Transtorno do Espectro do Autismo na região de Santarém, Pará

**Pesquisador:** MAIARA SILVANA SALGADO BATISTA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 94898818.8.0000.5168

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Oeste do Pará

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.891.108

#### Apresentação do Projeto:

Os pesquisadores apresentam sua temática inicialmente mencionando que o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) configura-se como uma alteração neurológica presente desde o início da infância, acarretando déficits nas áreas de interação social, comunicação e linguagem. Também se esclarece que a TEA apresenta etiologia ainda desconhecida, apesar de algumas linhas de pesquisas já indicarem que fatores genéticos, ambientais e imunológicos podem desempenhar um papel importante na sua patogênese, sugerindo uma forte correlação entre a exposição ao mercúrio (Hg) e o autismo.

Em seguida é dito que o Hg é um metal pesado altamente neurotóxico, sendo sua forma orgânica, o Metilmercúrio (MeHg), o mais tóxico e mais comum encontrado no meio ambiente e na cadeia alimentar aquática, sendo incorporado ao organismo humano através do consumo do peixe contaminado. Enfatiza-se que as sequelas causadas pela exposição ao mercúrio, incluem as disfunções imunes, sensoriais, neurológicas, motoras e comportamentais que se assemelham as disfunções neurológicas encontradas no TEA.

Buscando uma melhor contextualização de sua temática os autores relatam que na Amazônia, por seu histórico de garimpagem e desmatamento, a exposição ao Hg é considerada crônica, tornando-se importantes as pesquisas que investiguem a relação entre exposição ao mercúrio e o transtorno do espectro do autismo nessa região.

Este estudo pretende ser desenvolvido em crianças com diagnóstico fechado de autismo que

**Endereço:** Av. Plácido de Castro, 1399

**Bairro:** Aparecida

**CEP:** 68.040-090

**UF:** PA

**Município:** SANTAREM

**Telefone:** (93)3512-8013

**Fax:** (93)3512-8000

**E-mail:** cepuepa@outlook.com

UEPA - UNIVERSIDADE DO  
ESTADO DO PARÁ - CAMPUS  
XII - TAPAJÓS



Continuação do Parecer: 2.891.108

estejam inseridas e ou assistidas na APAE e na Casa azul, e crianças do grupo controle sem qualquer alteração neurológica. Uma análise do Hg total será realizada através do cabelo e do sangue dessas crianças bem como das mães. Será aplicada uma entrevista semi-estruturada com essas mães a fim de se investigar as possíveis fontes de exposição e acúmulo do Hg, além de outros tópicos relacionados ao período pré, peri e pós-natal capazes de interferir no diagnóstico do TEA. Para a avaliação do perfil e grau de autismo (leve ou moderado e severo) será aplicada a Escala de Avaliação do Autismo - Childhood Autism Rating Scale.

Por fim os pesquisadores revelam o desejo em ampliar o conhecimento sobre os efeitos da exposição ao mercúrio no desenvolvimento neurológico de crianças autistas, além de fornecer dados relevantes que contribuirão para traçar o perfil dessas crianças, proporcionando assim, conhecimento sobre possível relação dessa exposição com o TEA bem como a relação do grau de gravidade.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

- Investigar a relação entre exposição ao mercúrio e o transtorno do espectro do autismo em Santarém, Pará.

**Objetivo Secundário:**

- Quantificar os níveis de mercúrio total das crianças portadoras de TEA e das mães e do grupo controle;
- Avaliar o papel da dieta no processo de acumulação do mercúrio no cabelo e no sangue das mães e crianças com TEA e do grupo controle;
- Traçar o perfil epidemiológico das famílias que compõem o estudo;
- Relacionar o nível de exposição do mercúrio com o grau do TEA;
- Investigar e descrever outros fatores relacionados ao período pré, peri e pós-natal capazes de interferir no diagnóstico do TEA das crianças avaliadas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os pesquisadores identificam os seguintes riscos relacionados a sua pesquisa: não aceitação dos pais na participação das crianças na pesquisa. Para minimizar tal risco os pais/responsáveis serão esclarecidos dos objetivos da pesquisa e de quaisquer dúvidas que surgirem, tendo pleno acesso à pesquisadora. Outro risco é a não adesão das crianças autista durante a coleta de material biológico, que devido ao seu quadro clínico poderão se mostrar irritadas, agressivas e pouco

Endereço: Av. Plácido de Castro, 1399  
 Bairro: Aparecida CEP: 68.040-090  
 UF: PA Município: SANTAREM  
 Telefone: (93)3512-8013 Fax: (93)3512-8000 E-mail: cepuepa@outlook.com

UEPA - UNIVERSIDADE DO  
ESTADO DO PARÁ - CAMPUS  
XII - TAPAJÓS



Continuação do Parecer: 2.891.108

colaborativas, o que será minimizado com auxílio dos pais durante o procedimento, sendo que a coleta só será realizada quando a criança estiver tranquila. Nenhuma coleta será realizada sem acompanhamento dos pais dos dois grupos da pesquisa. O risco relacionado à coleta de sangue, por ser invasiva e dolorosa, será minimizada pela coleta feita por profissionais experientes e capacitados para tal função. Há ainda o risco de dano moral aos participantes da pesquisa, que será evitado, pois não haverá a identificação dos sujeitos em nenhuma etapa da pesquisa, não será necessário fotografar e ou filmar o sujeito e os resultados serão avaliados em conjunto. Os resultados individuais serão apresentados apenas aos pais no final da pesquisa, sendo que estes poderão ter acesso ao resultado parcial da pesquisa a qualquer momento.

Os pesquisadores identificam os seguintes riscos relacionados a sua pesquisa: 1) Conhecimento sobre níveis de exposição ao mercúrio em crianças com diagnóstico de Transtorno do Espectro do Autismo e grupo controle de Santarém, Pará, área da região Amazônica, onde a contaminação por mercúrio já pode ser considerada crônica, sendo esclarecidos aos pais esses dados sem custos para os mesmos; 2) na eventualidade de identificação de níveis de exposição ao mercúrio, ocorrerá um esclarecimento quanto os prováveis fatores de riscos ambientais para o autismo. A identificação do mercúrio como possível fator de risco para o autismo proporcionará medidas de prevenção e orientações as mães quanto aos cuidados com a dieta e o consumo do peixe; 3) Os pesquisadores serão beneficiados pela oportunidade de estarem desenvolvendo um trabalho de cunho científico e que gerarão dados importantes sobre a população estudada, gerando assim conhecimento sobre o autismo em crianças residentes na região Amazônica; 5) Os resultados obtidos na pesquisa também beneficiarão a comunidade científica como referência para trabalhos posteriores.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A temática apresenta grande relevância social e científica. A metodologia proposta é factível e poderá atingir os objetivos pretendidos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os documentos necessários para realizar esta pesquisa foram devidamente apresentados.

**Recomendações:**

Realizar a pesquisa de acordo com o descrito no projeto de pesquisa apresentado a este CEP e manter o compromisso ético e a postura humana diante do participante.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Todas as pendências identificadas foram devidamente respondidas.

Endereço: Av. Plácido de Castro, 1399  
 Bairro: Aparecida CEP: 68.040-090  
 UF: PA Município: SANTAREM  
 Telefone: (93)3512-8013 Fax: (93)3512-8000 E-mail: cepuepa@outlook.com

UEPA - UNIVERSIDADE DO  
ESTADO DO PARÁ - CAMPUS  
XII - TAPAJÓS



Continuação do Parecer: 2.891.108

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Os(As) Pesquisadores(as) deverão apresentar relatórios parciais informando à este CEP sobre o andamento da pesquisa, assim como deverão apresentar um relatório final, informando os principais resultados alcançados ao final desta investigação.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1151505.pdf	02/09/2018 04:44:25		Aceito
Outros	cartaResposta.pdf	02/09/2018 04:43:39	MAIARA SILVANA SALGADO BATISTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMestradoModificado.pdf	02/09/2018 04:39:08	MAIARA SILVANA SALGADO BATISTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALEModificado.pdf	02/09/2018 04:38:42	MAIARA SILVANA SALGADO BATISTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEModificado.pdf	02/09/2018 04:38:16	MAIARA SILVANA SALGADO BATISTA	Aceito
Outros	cartadeaceite_casaAzul.pdf	24/07/2018 15:33:23	MAIARA SILVANA SALGADO BATISTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetomestrado.pdf	12/06/2018 14:38:37	MAIARA SILVANA SALGADO BATISTA	Aceito
Outros	cartadeaceite_APAE.pdf	12/06/2018 14:35:37	MAIARA SILVANA SALGADO BATISTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.pdf	12/06/2018 14:29:04	MAIARA SILVANA SALGADO BATISTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	12/06/2018 14:28:34	MAIARA SILVANA SALGADO BATISTA	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	12/06/2018 14:27:48	MAIARA SILVANA SALGADO BATISTA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Endereço: Av. Plácido de Castro, 1399  
 Bairro: Aparecida CEP: 68.040-090  
 UF: PA Município: SANTAREM  
 Telefone: (93)3512-8013 Fax: (93)3512-8000 E-mail: cepuepa@outlook.com

UEPA - UNIVERSIDADE DO  
ESTADO DO PARÁ - CAMPUS  
XII - TAPAJÓS



Continuação do Parecer: 2.891.108

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SANTAREM, 12 de Setembro de 2018

---

Assinado por:

Rodrigo Luis Ferreira da Silva  
(Coordenador)

**Endereço:** Av. Plácido de Castro, 1399

**Bairro:** Aparecida

**CEP:** 68.040-090

**UF:** PA

**Município:** SANTAREM

**Telefone:** (93)3512-8013

**Fax:** (93)3512-8000

**E-mail:** cepuepa@outlook.com

**ANEXO B- ESCALA DE AVALIAÇÃO DO AUTISMO INFANTIL –  
CHILDHOOD AUTISM RATING SCALE - VERSÃO EM PORTUGUÊS**

**C A R S  
(CHILDHOOD AUTISM RATING SCALE)**

De: Eric Schopler, Robert J., Reichler e Barbara Rothen Renner  
Hospital Pediátrico de Coimbra – Centro de Desenvolvimento da Criança

“ Escala comportamental composta por 15 Itens, desenvolvida para identificar crianças com síndrome autista, permitindo ainda uma classificação clínica da sua gravidade desde leve a moderado e severo”.

Aluno: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_. Idade: \_\_\_\_ anos.

Série \_\_\_\_\_

Instituição/Escola estuda: \_\_\_\_\_

Instituição que faz acompanhamento \_\_\_\_\_

Data de observação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Aplicador: \_\_\_\_\_

<b>ESCALA DE COTAÇÃO</b>		
<b>DOMÍNIOS</b>	<b>PONTUAÇÃO</b>	<b>OBSERVAÇÕES</b>
I	Relação com pessoas	<b>1 - 1,5 - 2 - 2,5 - 3 - 3,5 - 4</b>
II	Imitação	
III	Resposta emocional	
IV	Uso corporal	
V	Uso de objectos	
VI	Adaptação à mudança	
VII	Resposta visual	
VIII	Resposta auditiva – ao som	
IX	Resposta ao paladar, olfacto e tacto	
X	Medo ou ansiedade	
XI	Comunicação verbal	
XII	Comunicação não verbal	
XIII	Nível de actividade	
XIV	Nível e consistência da resposta intelectual	
XV	Impressão global	



<b>Cotação Total:</b>		
-----------------------	--	--

## **I – RELAÇÃO COM AS PESSOAS**

### **1 - Sem evidência de anormalidade ou dificuldade na relação com as pessoas.**

Alguma timidez, agitação ou aborrecimento pode ser observada na avaliação, mas não um nível superior do que é esperado para uma criança da mesma idade.

### **2 - Relação levemente anormal.**

Evita olhar nos olhos do adulto, evita o adulto ou zanga-se se a interação é forçada, excessivamente tímido, não responde para o adulto como uma criança da sua idade, ou mais ligada aos pais do que é esperado.

### **3 - Relação moderadamente anormal.**

A criança mostra-se distante ignorando os adultos e parecendo ausente por momentos. São necessários esforços e persistência para prender a sua atenção. O contacto iniciado pela criança e a qualidade é pouco pessoal.

### **4 - Relação severamente anormal.**

A criança está distante e desinteressada do que o adulto está a fazer. Quase nunca inicia ou responde ao contacto com o adulto. Somente um esforço mais persistente consegue prender a sua atenção.

#### **Observações:**

## **- II – IMITAÇÃO**

### **1 - Imitação apropriada.**

A criança é capaz de imitar sons, palavras e movimentos de forma adequada às suas capacidades.

### **2 - Imitação levemente anormal.**

Imita comportamentos simples como bater palmas ou sons simples na maior parte das vezes. Ocasionalmente pode imitar somente depois de muito estimulado ou com algum tempo de atraso.

### **3 - Imitação moderadamente anormal.**

Imita só parte do tempo, requerendo uma grande persistência e ajuda do adulto. Pode frequentemente imitar após algum tempo de atraso.

### **4 - Imitação severamente anormal.**

Raramente ou nunca imita sons, palavras ou movimentos mesmo com a ajuda do adulto.

#### **Observações:**

## **- III – RESPOSTA EMOCIONAL**

### **1 - Respostas emocionais adequadas à idade e à situação.**

A criança mostra um tipo e um grau de resposta adequada, revelada por alteração na expressão facial, postura e modo/atitude.

### **2 - Resposta emocional levemente anormal.**

Ocasionalmente desenvolve um tipo ou grau de reacção emocional desajustada. As reacções muitas vezes não estão relacionadas com os

objectos ou acontecimentos à sua volta.

**3 - Resposta emocional moderadamente anormal.**

Tipo e ou grau de resposta desajustada. Reacções muito apagadas ou excessivas e outras vezes não relacionadas com a situação. Pode gritar,

rir, sem motivo aparente.

**4 - Resposta emocional severamente anormal.**

Raramente a resposta é adequada á situação; o humor mantém-se independentemente da alteração dos acontecimentos. Por outro lado, pode

manifestar diferentes emoções num curto espaço de tempo, mesmo que nada se altere.

**Observações:**

**IV- MOVIMENTOS DO CORPO**

**1 - Movimento do corpo apropriado à idade.**

Move-se com a facilidade, agilidade e coordenação da criança normal na mesma idade.

**2 - Movimento do corpo levemente anormal.**

Algumas peculiaridades podem estar presentes, tais como uma criança desajeitada, movimentos repetitivos, coordenação pobre, ou aparecimento raro de movimentos invulgares referidos no ponto 3.

**3 - Movimento do corpo moderadamente anormal.**

Notados comportamentos nitidamente estranhos e não usuais para esta idade. Pode incluir movimentos finos dos dedos, postura peculiar dos dedos ou corpo, auto-agressão, balanceio, rodopiar, enrolar/entrelaçar de dedos, marcha em bicos de pés.

**4 - Movimento do corpo severamente anormal.**

Movimentos descritos no ponto 3 mais frequentes e intensos. Estes comportamentos persistem, muito embora se proibam e se envolva a criança noutras atividades.

**Observações:**

**V- UTILIZAÇÃO DOS OBJETOS**

**1 - Interesse e uso apropriados de brinquedos ou objectos.**

A criança mostra um interesse normal em objectos ou brinquedos apropriados para o seu nível e usa - os de um modo adequado.

**2 - Interesse e uso ligeiramente inapropriados de objectos ou brinquedos.**

Pode mostrar menos interesse que o normal em um brinquedo ou brincar com ele de modo infantil, como batendo com ele ou levando-o à boca numa idade em que este comportamento já não é aceitável.

**3 - Interesse e uso moderadamente inapropriados de objectos ou brinquedos.**

Mostra pouco interesse em brinquedos e objectos, ou pode estar preocupado em os utilizar de um modo anómalo e estranho. Pode focar a atenção numa parte insignificante destes, ficar fascinado com a reflexão de luz do objecto, mover repetidamente uma parte do objeto em particular ou brincar só com um objecto excluindo os outros. Este comportamento pode ser pelo menos parcial ou temporariamente modificado.

#### 4 - **Interesse e uso severamente inapropriados de objetos ou brinquedos.**

Comportamento semelhante ao ponto 3 mas de um modo mais frequente e intenso. É muito difícil desligar-se destas actividades uma vez nela embrenhada, sendo muito difícil alterar esta utilização desajustada

##### **Observações:**

#### **VI- ADAPTAÇÃO À MUDANÇA**

##### 1 - **Adaptação à mudança adequada.**

Pode reagir à mudança de rotina, mas aceita-a sem stress desajustado.

##### 2 - **Adaptação à mudança levemente anormal.**

Quando o adulto tenta mudar de tarefa esta pode querer continuar na mesma tarefa ou usar o mesmo material, mas consegue-se desviar a sua atenção facilmente. Por exemplo, pode-se zangar se é levada a um supermercado diferente ou se fez um percurso diferente da escola, mas acalma-se facilmente.

##### 3 - **Adaptação à mudança moderadamente anormal.**

Resiste ativamente às mudanças de rotina. Quando se pretende alterar uma actividade, tenta manter a anterior, sendo difícil de distrai-la. Por exemplo, insiste em recolocar a mobília que foi mudada. Fica zangada e infeliz quando uma rotina estabelecida é alterada.

##### 4 - **Adaptação à mudança severamente anormal.**

Quando ocorrem mudanças mostra uma reacção intensa que é difícil de eliminar. Se a mudança é imposta, fica extremamente zangada, não colaborante respondendo com birras.

##### **Observações:**

#### **VII- RESPOSTA VISUAL**

##### 1 - **Resposta visual adequada à idade.**

O comportamento visual é normal. A visão é usada em conjunto com os outros sentidos para explorar novos objectos.

##### 2 - **Resposta visual levemente anormal.**

Tem de ser lembrada de tempos a tempos para olhar para os objectos. Pode estar mais interessada em olhar para um espelho ou luzes que uma criança da mesma idade e, ocasionalmente, ficar com olhar ausente. Pode também evitar o contacto visual.

##### 3 - **Resposta visual moderadamente anormal.**

Tem de ser lembrada frequentemente para olhar o que está a fazer. Pode ficar com o olhar fixo, ausente, evitar olhar nos olhos das pessoas, olhar para os objectos de um ângulo estranho ou levá-los muito perto dos olhos embora os vendo normalmente.

##### 4 - **Resposta visual severamente anormal.**

Evita constantemente olhar para as pessoas ou certos objectos e pode mostrar formas extremas de peculiaridades visuais descritas acima.

##### **Observações:**

### **VIII- RESPOSTA AO SOM**

#### **1 - Resposta ao som adequada à idade.**

O comportamento auditivo é normal. A audição é utilizada em conjunto com os outros sentidos, como a visão e o tacto.

#### **2 - Resposta ao som levemente anormal.**

Alguma falta de resposta para alguns sons ou uma resposta ligeiramente exagerada para outros. Por vezes, a resposta ao som pode ser atrasada e os sons podem ocasionalmente necessitar de repetição para prender a atenção da criança. Pode por vezes distrair-se por sons externos.

#### **3 - Resposta ao som moderadamente anormal.**

A resposta ao som varia muitas vezes. Muitas vezes ignora um som nos primeiros minutos em que é desencadeado. Pode assustar-se por sons do dia-a-dia tapando os ouvidos quando os ouve.

#### **4 - Resposta ao som severamente anormal.**

A criança hiper ou hiporeage de um modo externo independentemente do tipo de som.

#### **Observações:**

### **IX - RESPOSTAS AO PALADAR, OLFACTO E TACTO**

#### **1 - Resposta normal ao paladar, olfacto e tacto.**

Explora objectos novos de um modo apropriado à idade tocando-lhes e observando-os. O paladar e o olfacto podem ser utilizados quando apropriado como nos casos em que o objecto é parecido com algo que se come. Reagem a estímulos dolorosos menores do dia-a-dia decorrentes de quedas, pancadas e beliscões, expressando desconforto mas não de um modo excessivo.

#### **2 - Uso e resposta ligeiramente anormal do paladar, olfacto e tacto.**

Persiste em levar objectos à boca, mesmo quando as crianças da sua idade já ultrapassaram essa fase. Pode por vezes cheirar ou tomar o gosto de objectos não comestíveis. Pode ignorar ou reagir excessivamente a um beliscão ou estímulo doloroso ligeiro, que a criança normal expressa apenas como ligeiro desconforto.

#### **3 - Uso e resposta moderadamente anormal do paladar, olfacto e tacto.**

Pode estar moderadamente preocupada em tocar, cheirar ou saborear objectos ou pessoas. Pode mostrar uma reacção moderadamente anormal à dor reagindo muito ou pouco.

#### **4 - Uso e resposta severamente anormal do paladar, olfacto e tacto.**

Mostra-se preocupada em cheirar, saborear ou tocar objectos mais pela sensação do que pela expressão ou uso normal do objeto. Pode ignorar completamente a dor ou reagir fortemente a algo que apenas motiva desconforto ligeiro.

#### **Observações:**

### **X - MEDO OU ANSIEDADE**

#### **1 - Medo ou ansiedade normais.**

O comportamento da criança é adequado à idade e à situação.

#### **2 - Medo ou ansiedade ligeiramente anormal.**

Revela ocasionalmente medo ou ansiedade que é ligeiramente desajustada,

**3 - Medo ou ansiedade moderadamente anormal.**

A resposta de mesmo desencadeada é excessiva ou inferior ao esperado em idêntica situação mesmo por uma criança mais nova. Pode ser difícil de entender o que a desencadeou sendo também difícil de a confortar.

**4 - Medo ou ansiedade severamente anormal.**

Os medos persistem mesmo após repetidas experiências com situações ou objectos desprovidos de perigo. Pode parecer amedrontada durante toda a consulta sem qualquer motivo. Pelo contrário pode não mostrar qualquer receio a situações como cães desconhecidos ou tráfego, que crianças da mesma idade evitam.

**Observações:**

**XI - COMUNICAÇÃO VERBAL**

**1 - Normal em relação com a idade e situação.**

**2 - Comunicação verbal ligeiramente anormal.**

Atraso global da linguagem. Muita linguagem tem sentido. Contudo, ecolálias e troca de pronomes ocorrem ocasionalmente quando já ultrapassada a idade e quem isso normalmente ocorre. Muito ocasionalmente são utilizadas palavras peculiares e jargon.

**3 - Comunicação verbal moderadamente anormal.**

A linguagem pode estar ausente. Se presente, pode ser uma mistura de alguma linguagem com sentido e outra peculiar como o jargon, ecolália a troca de pronomes. Alguns exemplos incluem repetição sem fins comunicativos, de reclames de TV, reportagens do tempo e jogos. Quando é utilizada linguagem com sentido pode incluir peculiaridades como questões frequentes ou preocupação com tópicos particulares.

**4 - Comunicação verbal severamente anormal.**

Não é utilizada linguagem com sentido. Em vez disso pode ter gritos, sons esquisitos ou parecidos com animais ou barulhos complexos simulando linguagem. Pode mostrar uso persistente e bizarro de palavras ou frases reconhecíveis.

**Observações:**

**XII - COMUNICAÇÃO NÃO VERBAL**

**1 - De forma adequada à idade e situação.**

**2 - Uso levemente anormal da comunicação não verbal.**

A comunicação não verbal utilizada é imatura. Pode apontar, por exemplo, vagamente para o que pretende, em situações em que uma criança normal da mesma idade aponta mais especificamente.

**3 - Uso moderadamente anormal da comunicação não verbal.**

É geralmente incapaz de exprimir as suas necessidades ou desejos de um modo não verbal, e é geralmente incapaz de entender a comunicação não verbal dos outros. Pode levar o adulto pela mão ao objecto desejado, mas é incapaz de exprimir o seu desejo por gesto ou apontando.

**4 - Uso severamente anormal da comunicação não verbal.**

Usa somente gestos peculiares e bizarros sem significado aparente e não parece compreender o significado dos gestos e expressões faciais dos outros.

**Observações:**

**XIII – NÍVEL DE ATIVIDADE**

**1 - Normal em relação com a idade e circunstâncias.**

A criança não é nem mais nem menos activa do que uma criança normal, da mesma idade, e nas mesmas circunstâncias.

**2 - Nível de atividade levemente anormal**

Pode ser ligeiramente irrequieta ou lenta. O nível de actividade desta só interfere ligeiramente com a sua realização. Geralmente é possível encorajar a criança a manter o nível de actividade adequado.

**3 - Nível de atividade moderadamente anormal**

Pode ser muito activa e muito difícil de conter. À noite parece ter uma energia ilimitada e não ir rapidamente para a cama. Pelo contrário, pode ser uma criança completamente letárgica, sendo necessário um grande esforço para a fazer mobilizar. Podem não gostar de jogos que envolvam actividade física parecendo muito preguiçosos.

**4 - Nível de atividade severamente anormal**

Mostra-se extremamente activa ou inactiva, podendo transitar de um extremo para outro. Pode ser muito difícil orientar a criança. A hiperactividade quando presente ocorre virtualmente em todos os aspectos da vida da criança, sendo necessário um controle constante por parte do adulto. Se é letárgica é extremamente difícil despertá-la para alguma actividade e o encorajamento do adulto é necessário para que inicie a aprendizagem ou execute alguma tarefa.

**Observações:**

**XIV - NÍVEL E CONSISTÊNCIA DA RESPOSTA INTELECTUAL**

**1 - Inteligência normal e razoavelmente consistente nas diferentes áreas.**

Tem uma inteligência sobreponível às outras da sua idade e não apresenta uma incapacidade invulgar ou outro problema.

**2 - Função intelectual levemente anormal**

Não é tão desperta como as da sua idade e as suas capacidades parecem do mesmo modo atrasadas em todas as áreas.

**3 - Função intelectual moderadamente anormal**

No global a criança não é tão esperta como as da sua idade; contudo em uma ou mais áreas pode funcionar próximo do normal.

**4 - Função intelectual severamente anormal**

Enquanto a criança não é tão esperta como as outras da sua idade, pode funcionar melhor que uma criança da sua idade em uma ou mais áreas. Pode ter capacidades invulgares como talento especial para a música, arte ou facilidade particular com os números

**Observações:**



