



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA



CHRISSIE FERREIRA DE CARVALHO

**Efeitos neuropsicológicos da exposição
ao manganês em crianças**

SALVADOR

2013

CHRISSIE FERREIRA DE CARVALHO

**Efeitos neuropsicológicos da exposição
ao manganês em crianças**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Universidade Federal da Bahia, como requisito final para a obtenção do título de Mestre em Psicologia.

Área de Concentração: Psicologia do Desenvolvimento Humano.

Orientador: Prof^o Dr. Neander Abreu

SALVADOR

2013

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

C331 Carvalho, Chrissie Ferreira de
Efeitos neuropsicológicos da exposição ao manganês em
crianças / Chrissie Ferreira de. – Salvador, 2013.
128 f. : il.

Orientador: Prof^o. Dr^o. Neander Abreu
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia,
Instituto de Psicologia. 2013.

1. Neuropsicologia - Avaliação. 2. Cognição. 3. Manganês -
Toxicologia. 4. Comportamento - Avaliação. 5. Atenção. I.
Abreu, Neandro. II. Universidade Federal da Bahia, Instituto de
Psicologia. III. Título.

CDD: 612.8

Nome: Chrissie Ferreira de Carvalho

Título: Efeitos neuropsicológicos da exposição ao manganês em crianças

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Universidade Federal da Bahia, como requisito final para obtenção do grau de Mestre em Psicologia.

Data: 22/03/2013

Comissão Examinadora

Prof^o. Dr. Neander Abreu

Instituição: Universidade Federal da Bahia

Prof^a. Dr^a Gaëlle Marie Adélia Spielmann Moura Alvares

Instituição: Faculdade Castro Alves

Prof^a. Dr^a Nayara Argollo

Instituição: Universidade Federal da Bahia

Ao meu esposo, José Garcia, por todo o amor que compartilhamos e apoio integral.

A minha mãe, Dóris que sempre me incentivou e me fez acreditar que tudo é possível.

A meu pai Milnélio pelo carinho e valorização da família e da fé em Deus.

Aos meus irmãos Igor e Thiana pela companhia e alegria compartilhada.

Janinha por está sempre presente na minha vida com muito amor.

As crianças que inspiram minha caminhada com leveza e brincadeiras.

AGRADECIMENTOS

Tenho muitos agradecimentos, afinal uma maratona como esta só é possível quando somos parte de uma grande teia, entrelaçada e interconectada. Cada movimento dessa grande teia contribui para a dinâmica final, e qualquer novo movimento gera um novo produto, tudo regido por uma força maior que integra tudo o que existe. Agradeço à todos que fazem parte dessa grande teia, amigos, familiares, mestres, professores e que contribuíram diretamente e indiretamente para que isso se tornasse possível.

Começo então agradecendo às famílias de Cotegipe e Santa Luzia que nos receberam de braços abertos e confiaram neste projeto.

Agradeço ao meu esposo José Garcia que com muita paciência e amor me incentivou nesta longa jornada com seu apoio emocional, espiritual e cumplicidade. Não posso esquecer também o apoio técnico com gráficos, tabelas, análises estatísticas e montagem das redes. Não sei porque com ele tudo se torna “Complexidade”.

Em especial agradeço aos meus pais Dóris e Milnélio, que nunca duvidaram da minha capacidade e investiram muito em meu crescimento pessoal, espiritual e acadêmico. Acho que o fato de serem engenheiros e pragmáticos influenciaram o meu direcionamento na psicologia para a área psicométrica e de estatística. Eu adorei essa influência. Agradeço à minha irmã Thiana, que sempre esteve ao meu lado como amiga, e sem dúvida, sua dedicação e determinação sempre me inspiraram. Agradeço a meu irmão Igor, que espalha simpatia e bom humor e, com certeza, me permite ter momentos alegres, descontraídos e engraçados.

Ao meu orientador Neander Abreu que contribuiu para a minha formação como pesquisadora e psicóloga através da disponibilização de um espaço crítico, reflexivo e de amizades que foi criado com os membros colaboradores do Laboratório de Pesquisa em Neuropsicologia Clínica e Cognitiva (Neuroclíc). Agradeço a Neander por sua sensibilidade e disponibilidade presente ao longo desses dois anos de trabalho para construirmos o melhor para este projeto.

Ao professor Antônio Menezes-Filho que nos permitiu participar deste grande projeto, com o convite para a parceria e a possibilidade de desvendar um campo novo de

pesquisa através diálogo constante entre duas áreas de conhecimento a Toxicologia e a Neuropsicologia.

A Nayara Argollo, que me proporcionou a experiência única de participar da equipe de validação do NEPSY-II e pela disponibilização do instrumento para o projeto. Foi quem permitiu minha primeira experiência com testagem neuropsicológica com crianças. Admiro muito Nayara como pessoa e profissional que é.

Aos integrantes e colegas do Neuroclíc que contribuíram desde o início do projeto com visitas de campo e convite às famílias, reuniões nas escolas, avaliações e banco de dados e correção dos protocolos: Anna Paula Brandão, Stefanne Rodrigues, Ana Elisa Sousa, Lucas do Carmo, Vitor Parente, Jonatas Bessa, Leonardo Pinheiro e Yuri. As psicólogas que contribuíram principalmente com a avaliação das crianças Juliana Coelho e Dayane Pereira; e com a avaliação das mães Carolinne Baptista e Marina Farias. Aos demais membros do Neuroclíc e colaboradores que estiveram presentes nas visitas coletivas de mobilização da comunidades. Foram muitas horas de trabalho compartilhadas por este grupo. Meu eterno agradecimento a toda essa equipe que colaborou neste projeto, se tornando impossível a realização de um projeto como este sem uma equipe como esta.

Ao Labtoxi e todos os seus integrantes que contribuíram para a análise dos biomarcadores, além dos grupos de estudo que permitiram ampliar meus conhecimentos, representados por Nathália, Sérgio, Juliana, Vanesca, Diego, Lorena, Rodrigo e Mariana. Em especial agradeço a parceria estabelecida com Gustavo Viana, graças ao seu caráter colaborativo pudemos nos ajudar em nossos projetos de mestrados desenvolvidos juntos às comunidades.

Aos meus grande amigos de mestrado do Neuroclíc Nara Andrade e Gustavo Siquara que me apoiaram e sempre estiveram disponíveis para ajudarem com o projeto.

Aos meus colegas do Pospsi-UFBA que foram essenciais para que eu pudesse sentir-me integrada em um grupo, em especial Bianca, Letícia, Taiane, João, Rebeca, Elisa, Joice, Avimar e Joelma.

Agradeço a todos aos meus professores de graduação UFBA e da universidade de Granada-Espanha, e da Pós-Graduação Pospsi e Especialização Avançada em Neuropsicologia. Tenho certeza que são mestres e contribuíram de forma única na minha formação.

As professoras Júnia e Ana Karina, parceiras do projeto, que atuaram junto às comunidades e nos possibilitou maior aproximação com as comunidades, permitindo

que o projeto tivesse o tripé ensino, pesquisa e extensão. As Atividades curriculares em Comunidade (ACC's) "Saúde e Qualidade de Vida" e "Práticas educativas em atenção à saúde de mulher", propostas pelas professoras atuaram em 2011 e 2012 em Santa Luzia e Cotegipe fomentando a saúde, levando informações, atuando de forma participativa e motivando o envolvimento das comunidades com a UFBA.

Mais uma vez agradeço a todas as famílias das comunidades de Santa Luzia e Cotegipe, por nos receberem de braços abertos e acreditarem na nossa proposta. Aos líderes comunitários representados por Dona Rita e Cleidson, aos professores representados por Gladin, Eva e Rita, as diretoras das escolas Marilúcia e Eliana, e funcionários das escolas locais, representados por Dona Raimunda.

Agradeço especialmente a todos os voluntários e participantes dessa pesquisa, que estiveram disponíveis para nos receber em suas casas e para participarem de todas as etapas do projeto.

Agradeço à grandiosa oportunidade do financiamento recebido pela rede COPEH-LAC para poder participar do curso "Evaluación de efectos neurocognitivos en poblaciones expuestas a contaminantes ambientales" ministrado pelo Instituto Nacional de Saúde Pública do México. O curso me proporcionou conhecer pesquisadores importantes envolvidos com pesquisas semelhantes a desenvolvida neste estudo. Graças ao curso foi possível estreitar os laços com os pesquisadores David Hernández Bonilla, Donna Mergler, Max e Marlene e desenvolver novas parcerias nas pesquisas que vem sendo realizadas por eles.

Agradeço ao órgão de fomento à pesquisa, FAPESB, pelo financiamento do projeto (Edital FAPESB 025/2010 – PPP, Pedido nº 449/2011) e pela CAPES pelo financiamento da bolsa de mestrado que me possibilitou dedicar-me integralmente ao projeto. Sem este apoio seria muito difícil ter realizado este projeto.

Enfim agradeço a toda essa rede de colaboração e crescimento que me impulsionam na direção do conhecimento e da sabedoria.

“O amor existe por causa do amor, e nada mais. Ele é espontâneo e espalha amor. Tudo é permeado pelo amor”

Sathya Sai Baba

Carvalho, C. F. (2013). Efeitos neuropsicológicos da exposição ao manganês em crianças. Dissertação de Mestrado, Instituto de Psicologia. Universidade Federal da Bahia, Salvador.

Introdução: O Manganês (Mn) é um elemento essencial ao corpo humano. O funcionamento do Mn no organismo ocorre através de um mecanismo homeostático eficaz que mantém os níveis deste metal em concentrações ótimas. No entanto, altas concentrações de Mn no organismo podem acarretar prejuízos ao Sistema Nervoso Central, uma vez que, possui um potencial neurotóxico. O excesso de Mn no organismo tem sido associado a prejuízos neuropsicológicos em crianças e adultos. Os estudos com crianças expostas ao Mn retratam associações com a diminuição do desempenho em testes de Coeficiente Intelectual (QI), Desenvolvimento Psicomotor, Memória, Atenção e Função Motora. **Objetivos:** O presente trabalho tem por objetivo avaliar o desempenho neuropsicológico e comportamental de crianças em idade escolar e a associação com a exposição ao manganês. **Materiais e Métodos:** Participaram deste estudo 78 díades criança-mãe/responsável, crianças com idades entre 7 e 12 anos, e residentes em duas comunidades, Cotegipe e Santa Luzia, do município de Simões-Filho, situadas na região metropolitana de Salvador - Bahia, Brasil. Essas comunidades estão sob influência da poluição atmosférica gerada pelo processo de produção de ligas ferro-manganês de uma metalúrgica. Foi aplicada uma bateria neuropsicológica nas crianças compreendendo os domínios cognitivos: Inteligência, Memória, Atenção, Funções Executivas e Função Motora. Os pais ou responsáveis responderam a um questionário sociodemográfico e ao *Child Behavior Checklist* (CBCL), enquanto que os professores responderam à Escala Abreviada de Conners. Os níveis de Mn foram determinados por espectrometria de absorção atômica com forno de grafite e os resultados expressos em $\mu\text{g/g}$ de Mn no cabelo (MnC). O desempenho neuropsicológico das crianças das duas comunidades foi comparado segundo testes estatísticos paramétricos e não paramétricos. Realizaram-se análises de correlação bivariada e análise de regressão múltipla para a investigação das associações entre o desempenho neuropsicológico e os níveis de Mn no cabelo. **Resultados:** Encontramos um desempenho inferior das crianças da comunidade de Santa Luzia, situada entre 2,5 a 3,5 km da fábrica, em relação à comunidade de Cotegipe situada até 2 km da Fábrica, nos seguintes testes: Fluência Fonológica ($p=0,03$), Cubos-WISC-III ($p=0,04$), Dígitos Ordem Indireta (OI) ($p=0,002$), Cubos de Corsi Ordem Direta (OD) ($p=0,006$), e maior quantidade de Erros em Nomeação ($p=0,047$). A análise do tamanho de efeito revelou que as diferenças entre as comunidades foi pequena, apenas a diferença entre o desempenho em Fluência Fonológica obteve uma magnitude de efeito moderada (d de

cohen= 0,56). Considerando os demais testes, o desempenho neuropsicológico das comunidades de Cotegipe e Santa Luzia foi semelhante. A análise do desempenho neuropsicológico geral das crianças das duas comunidades evidenciou escores abaixo da média que crianças com desenvolvimento típico em: Cubos (WISC-III), Tempo de Reação e Erros por Ação (TAVIS-III), Produzindo Palavras (Fluência Fonológica) e Soma dos Erros em Inibindo Respostas (NEPSY-II). A análise de rede das variáveis que estiveram correlacionadas significativamente ($p < 0,05$) evidenciou uma rede coesa e com grau de nós interligados alto. As variáveis que apresentaram maior grau de correlações significativas com as demais foram: os escores em Dígitos OI, Cubos de Corsi OI, Fluência Fonológica, e o tempo total do Grooved Pegboard em ambas as mãos. O QI da criança correlacionou-se diretamente e moderadamente com o QI materno ($r = 0,47$; $p < 0,001$). Foram encontradas associações inversas entre log de MnC e os escores dos testes de QI, Dígitos OD e OI e recordação livre imediata em Memória para Lista (NEPSY-II). Observou-se a associação positiva entre log de MnC e velocidade motora, problemas de atenção, hiperatividade e comportamentos externalizantes. **Conclusão:** Os resultados confirmam que as crianças estão sob efeito da exposição crônica ao Mn advindo das emissões da planta metalúrgica. Concentrações elevadas de MnC foram associadas a um menor desempenho em medidas neuropsicológicas e comportamentais. Os resultados corroboram evidências crescentes que indicam aumento de comportamentos de impulsividade e externalizantes, assim como dificuldade de inibição de respostas, associados a exposição ao Mn e com possíveis efeitos sob o sistema dopaminérgico e de auto-regulação.

Palavras-chave: avaliação neuropsicológica; funções cognitivas; manganês; toxicologia; neuropsicologia; problemas de comportamento; atenção.

Carvalho, C. F. (2013). Neuropsychological effects of manganese exposure in children. Dissertação de Mestrado, Instituto de Psicologia. Universidade Federal da Bahia, Salvador.

Introduction: Manganese (Mn) is an essential element to the human body. The functioning of Mn in the body occurs through a homeostatic mechanism that maintains effective levels of this metal in optimal concentrations. However, high concentrations of Mn in the body may cause damage to the central nervous system, assuming that Mn has a neurotoxic potential. Excess Mn in the body has been associated with neuropsychological impairments in children and adults. Studies with children exposed to Mn indicate associations with decreased performance on tests of intellectual coefficient (IQ), Psychomotor Development, Memory, Attention and Motor Function. **Objectives:** The aim of this study is to assess the behavioral and neuropsychological performance in school age children and the association with manganese exposure. **Materials and Methods:** The study included 78 dyads children-mother/caregiver, children aged between 7 and 12 years old, and residents in two communities, Cotegipe and Santa Luzia, in the district of Simões-Filho, located in the state of Bahia, Brazil. These communities are under the influence of pollution generated by the production process of a iron-manganese alloy plant. Was administered a neuropsychological battery for children including the cognitive domains: Intelligence, Memory, Attention, Executive Functions and Motor Function. Parents or caregivers answered a sociodemographic questionnaire and the Child Behavior Checklist (CBCL), while teachers answered to the Abbreviated Conners Scale. The levels of Mn were determined by atomic absorption spectrometry with graphite furnace and the results expressed in $\mu\text{g/g-Mn}$ in the hair (MnH). The neuropsychological performances of children of both communities were compared according to parametric and non-parametric statistical tests. Bivariate correlations and multiple regression analysis were applied to investigate the associations between neuropsychological performance and manganese biomarkers' levels. **Results:** We found a lower performance of children in the community of Santa Luzia, located between 2.5 to 3.5 km radius from the iron-manganese alloy plant, in relation to the community of Cotegipe located within 2 km radius of the plant, in the following tests: Phonologic Fluency ($p = 0.03$), Block Design -WISC-III ($p = 0.04$), Digit Span-Indirect Order (IO) ($p = 0.002$), Corsi Block - Direct Order (DO) ($p = 0.006$), and greater number of Naming Errors ($p = 0.047$). The effect size analysis revealed that the differences between communities was small, only the difference between the performance on Phonologic Fluency obtained a moderate effect size (Cohen $d = 0.56$). Considering the other tests, neuropsychological performance of both communities was similar. The analysis of general neuropsychological performance of

children of both communities showed below average scores than children with typical development in: Block Design (WISC-III), Reaction Time and Commission Errors (TAVIS-III), Word Generation (Phonologic Fluency) and Total Inhibition Errors (NEPSY-II). A network analysis of the variables that were significantly correlated ($p < 0.05$) showed a cohesive network with a high degree of interconnected nodes. The variables that have higher degree of significant correlations with the others were: Digit Span IO, Corsi Block IO, Phonologic Fluency, and Grooved Pegboard total time on both hands. The child's IQ correlated directly and moderately with maternal IQ ($r = 0.47$, $p < 0.001$). We found inverse associations between log MnH and scores on IQ, Digit Span DO and IO and immediate free recall in Memory List (NEPSY-II). We observed a positive association between log MnH and motor speed, attention problems, hyperactivity and externalizing behaviors. **Conclusion:** The results showed that the children of these communities are under the effect of chronic exposure to Mn emissions arising from the iron-manganese alloy plant. High levels of MnH were associated with lower performance on neuropsychological and behavioral measures. The results corroborate growing evidence that indicate increased impulsivity and externalizing behaviors, as well as difficulty to inhibition of responses, associated with Mn exposure and possible effects on the dopamine system and self-regulation.

Keywords: neuropsychological assessment, cognitive functions; manganese; toxicology; neuropsychology, behavioral problems, attention.

LISTA DE TABELAS

Capítulo 1

- Tabela 1** – Fontes de exposição ao Manganês..... 26
Tabela 2 – Normas de Referência média de concentrações de Mn 27

Capítulo 3

- Tabela 1** – Estudos que demonstraram comprometimento em Memória e Atenção em crianças expostas a Metais Neurotóxicos. 50
Tabela 2 – Estudos com comprometimentos significativos na função da Memória associados à exposição aos metais com potenciais neurotóxicos. 51
Tabela 3 – Estudos com comprometimentos significativos na função da Atenção e Funções Executivas associados à exposição aos Metais com potenciais neurotóxicos..... 57

Capítulo 4

- Tabela 1** – Dados sociodemográficos dos participantes das duas comunidades do estudo..... 70
Tabela 2 – Comparação entre as duas comunidades do desempenho nos Testes Neuropsicológicos e Tamanho de Efeito (Testes não paramétricos)..... 72
Tabela 3 – Comparação entre o desempenho neuropsicológico entre os grupos e o tamanho de efeito (Testes paramétricos). 73
Tabela 4 – Matriz de Correlação de Spearman entre os escores dos testes neuropsicológicos e características sociodemográficas..... 77

Capítulo 5

- Tabela 1** – Dados sociodemográficos da população de estudo..... 89
Tabela 2 – Distribuição por percentis dos níveis de Mn no cabelo ($\mu\text{g/g}$) das crianças do estudo. 90
Tabela 3 – Comparação entre os escores dos testes neuropsicológicos e comportamentais agrupados por Tercil dos níveis de Mn no cabelo..... 94
Tabela 4 – Matriz de correlação de Spearman. 97
Tabela 5 – Associações entre Mn no Cabelo das crianças e os escores nos testes neuropsicológicos e comportamentais (ajustados por modelos em regressão múltipla)..... 99

LISTA DE FIGURAS

Introdução

Figura 1 – Localização esquemática das comunidades de Santa Luzia e Cotegipe, município de Simões Filho, BA, e seus posicionamentos em relação à fonte emissora. 21

Capítulo 1

Figura 1 – Mecanismo de transporte responsável pela absorção do Mn complexado a Transferrina. Tf – transferrina; TfR Receptor de transferrina; DMT1 – transportador de metal divalente 1 30

Figura 2 – Áreas do cérebro afetadas pelo Manganês 31

Capítulo 2

Figura 1 – Representação do processo ensino-aprendizado 39

Figura 2 – Representação dos módulos de memória. 43

Figura 3 – Representação dos componentes da memória operacional 44

Capítulo 3

Figura 1 – Número de estudos que pesquisaram a função da Memória sem e com prejuízos associados à exposição e distribuídos por: (a) subdomínios dos testes neuropsicológicos; (b) Metais: As (Arsênico), Mn (Manganês), Pb (Chumbo) e MeHg/Hg (Metilmercúrio e Mercúrio). 53

Figura 2 – Número de estudos que pesquisaram a função da Atenção sem e com prejuízos distribuídos por: (a) subdomínios; (b) Metais: As (Arsênico), Mn (Manganês), Pb (Chumbo) e MeHg/Hg (Metilmercúrio e Mercúrio). 59

Capítulo 5

Figura 1 – Distribuição dos escores com diferenças significativas ($p < 0,05$) nos Testes Neuropsicológicos e Comportamentais entre as crianças dos grupos do Tercil Superior de Mn no cabelo (MnC) e do Tercil Inferior – tomado como referência (Teste U de Mann Whitney). 92

Figura 2 – Comparação entre os escores dos testes neuropsicológicos agrupados de acordo com o Tercil dos níveis de Mn no cabelo: 1- Inferior-referência (0 – 8,1 $\mu\text{g/g}$), 2-Médio (8,2 – 16,1 $\mu\text{g/g}$) e 3- Superior ($>16,1 \mu\text{g/g}$)..... 93

Figura 3 – Rede de correlações significativas de Spearman ($p < 0,05$) considerando as variáveis sociodemográficas e índices dos testes neuropsicológicos: a) rede geral b) rede dos índices que se correlacionaram com o Mn no cabelo. 96

LISTA DE SIGLAS

ABEP	Critério de Classificação Econômica Brasil
NA	Avaliação Neuropsicológica
As	Arsênico
ATSDR	Agency For Toxic Substances And Disease Registry
CBCL	Child Behavior Check List
Cd	Cádmio
CPT	Continuous Performance Test
CVLT-c	California Verbal Learning Test-Children
FE	Funções Executivas
GPT	Grooved Pegboard Test
Hg	Mercúrio
IMC	Índice de massa corporal
IR	Inibindo Respostas
MeHg	Metilmercúrio
MLP	Memória para Lista de Palavras
Mn	Manganês
MnA	Manganês na água
MnC	Manganês no cabelo
MnS	Manganês no sangue
MP	Metais Pesados
MSCA	McCarthy Scales of Children's Abilities
NEPSY-II	Bateria de Avaliação Neuropsicológica do Desenvolvimento - 2ª edição
OD	Ordem Direta
OI	Ordem Indireta
OMS ou WHO	Organização Mundial da Saúde
Pb	Chumbo
PP	Produzindo palavras
RLM	Regresão Linear Múltipla
SNC	Sistema Nervoso Central
TAVIS-III	Teste de Atenção Visual - 3ª edição
TDAH	Transtorno do déficit de atenção por hiperatividade
Tf	Transferrina
WAIS-III	Escalas Wechsler de Inteligência para Adultos- 3ª edição
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WISC-III	Escalas Wechsler de Inteligência para Crianças - 3ª edição
WRAML	Wide Range Assessment of Memory and Learning

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	18
INTRODUÇÃO.....	20
PROBLEMA DE PESQUISA.....	23
OBJETIVO GERAL.....	24
<i>Objetivos Específicos:</i>	24
CAPÍTULO 1 - EXPOSIÇÃO AO MANGANÊS E EFEITOS NEUROPSICOLÓGICOS.....	25
<i>Exposição e Normas Públicas</i>	26
<i>Absorção e Transporte do Manganês no organismo</i>	28
<i>Manganês e efeitos neuropsicológicos</i>	30
<i>Estudos Neuropsicológicos com crianças e adolescentes</i>	31
CAPÍTULO 2 - REFERENCIAL TEÓRICO – NEUROPSICOLOGIA.....	37
<i>Avaliação Neuropsicológica em crianças e adolescentes</i>	40
<i>Domínios Cognitivos no foco deste estudo</i>	40
CAPÍTULO 3 – ESTUDO EMPÍRICO 1:.....	46
EFEITOS NA MEMÓRIA E NA ATENÇÃO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES EXPOSTOS A METAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	46
<i>Introdução</i>	47
<i>Métodos</i>	48
<i>Resultados e Discussão</i>	49
<i>Considerações finais</i>	60
CAPÍTULO 4 – ESTUDO EMPÍRICO 2:.....	63
PERFIL NEUROPSICOLÓGICO E SOCIODEMOGRÁFICO DE CRIANÇAS EXPOSTAS À POLUIÇÃO DE ATIVIDADE METALÚRGICA.....	63
<i>Introdução</i>	63
<i>Métodos</i>	65
<i>Resultados</i>	69
<i>Discussão</i>	78
<i>Conclusões</i>	81
CAPÍTULO 5 – ESTUDO EMPÍRICO 3:.....	82
AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E COMPORTAMENTAL EM CRIANÇAS EXPOSTAS AO MANGANÊS.....	82
<i>Introdução</i>	82
<i>Métodos</i>	84
<i>Resultados</i>	88
<i>Discussão</i>	100
<i>Conclusões</i>	104
CONCLUSÃO FINAL.....	106
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	108
REFERÊNCIAS:.....	110
ANEXOS.....	123
<i>Anexo I - Questionário Sociodemográfico e Desenvolvimento Neuropsicomotor</i>	123
<i>Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</i>	125
<i>Anexo III- Escala Connors Abreviada para Professores</i>	127
<i>Anexo IV- Aprovação do Comitê de Ética</i>	128

APRESENTAÇÃO

O meu interesse pelo estudo na área iniciou com a participação no grupo de pesquisa interdisciplinar CONES (Modelagem da complexidade em Neurociências, Artes e Saúde), cujos membros eram pesquisadores da UFBA e de outras instituições. Esse primeiro contato foi essencial, pois pude ver o meu interesse crescente pela neurociência, assim como a noção de que o trabalho interdisciplinar é imprescindível para aqueles que querem atuar neste campo. Tive a oportunidade de realizar um intercâmbio acadêmico na Universidad de Granada - Espanha, na qual cursei disciplinas específicas da área de Neuropsicologia. No último ano da graduação em Psicologia na UFBA ingressei no grupo de pesquisa NeuroClic (Neuropsicologia Clínica e Cognitiva) sob coordenação do professor Dr. Neander Abreu, o que tem me permitido colaborar nas pesquisas que estão sendo realizadas pelo grupo. Por fim, comecei a participar do processo de validação nacional do NEPSY-II uma bateria de Avaliação Neuropsicológica do Desenvolvimento, sob coordenação da professora Dr^a Nayara Argollo.

A partir de então, o interesse pelo desenvolvimento neuropsicológico em contextos específicos me contagiou. Visitei duas comunidades que se situam próximo a uma zona de atividade industrial em Simões Filho e me interessei por estudar o impacto da exposição ao manganês no desenvolvimento das funções cognitivas das crianças. Decidi estudar com mais profundidade o impacto dessa exposição no desenvolvimento e as implicações na saúde das crianças.

Este trabalho está organizado em cinco capítulos, sendo os dois primeiros capítulos introdutórios à temática exposição ao Manganês e Avaliação Neuropsicológica, enquanto que os capítulos terceiro, quarto e quinto são os resultados dos estudos empíricos realizados. O primeiro capítulo é uma explanação sobre manganês, normas de referências deste metal na população e principais efeitos neuropsicológicos em crianças. O segundo capítulo é sobre o referencial teórico Neuropsicologia e os domínios cognitivos examinados no presente estudo. O terceiro capítulo é uma revisão sistemática, na qual, foram levantando estudos que investigaram os domínios da memória e da atenção em crianças expostas à metais pesados. O quarto capítulo apresenta os resultados do desempenho neuropsicológico das crianças expostas

ao Mn e a comparação do desempenho entre as comunidades. Por fim o último capítulo apresenta as associações entre os níveis de Mn e as medidas neuropsicológicas e comportamentais avaliadas.

O presente estudo avaliou as funções cognitivas em crianças em idade escolar e suas associações com os níveis de manganês no organismo das crianças das duas comunidades envolvidas. A avaliação neuropsicológica foi realizada através de testes neuropsicológicos e foi feito um estudo comparativo levando em consideração a proximidade de cada comunidade ao principal foco de exposição – a metalúrgica.

INTRODUÇÃO

Dentre os aspectos do desenvolvimento, as funções cognitivas ocupam papel central para a aprendizagem e maturação do sistema nervoso. O desenvolvimento e a própria condição de imaturidade do sistema nervoso podem sofrer ação da contaminação de substâncias químicas exógenas. A exposição a substâncias tóxicas tornou-se frequente na vida urbana e rural moderna e parte dessa exposição pode ser atribuída à proximidade de comunidades a atividades industriais e agrícolas que lançam no ar ou na água agentes químicos.

As crianças são mais susceptíveis aos efeitos tóxicos decorrentes da exposição de substâncias. Em geral a exposição da criança apresenta mais riscos ao seu desenvolvimento do que os adultos, mesmo quando estão sob as mesmas condições de exposição ambiental (Menezes-Filho, Bouchard, Sarcinelli, & Moreira, 2009). O cérebro da criança em desenvolvimento possui grande sensibilidade a danos, destacando assim o papel crítico do Sistema Nervoso Central (Dietrich et al., 2005).

Diferentes contaminantes ambientais como chumbo (Pb), mercúrio (Hg) e manganês (Mn) têm sido associados aos déficits nas funções cognitivas. Com isso, houve a maior necessidade de estudos com a intenção de entender os efeitos desses tipos de tóxicos no sistema nervoso central e, conseqüentemente, na cognição e no comportamento de crianças (Lanphear, Dietrich, Auinger, & Cox, 2000; Rosado et al., 2007; Wright, Amarasiriwardena, Woolf, Jim, & Bellinger, 2006). Apesar do Mn ser um elemento essencial, altas concentrações deste metal são prejudiciais. O acúmulo inadequado de Mn no organismo pode resultar em efeitos neurotóxicos. A preocupação com os efeitos neuropsicológicos em crianças expostas a Mn é recente. Os estudos que primeiro buscaram avaliar os efeitos quanto ao nível de contaminação ao Mn ocorreram em ambientes ocupacionais.

As comunidades de Cotegipe e Santa Luzia estão situadas no município de Simões Filho-BA. As duas comunidades estão próximas a uma metalúrgica, situadas em um raio de até 3,5 quilômetros de distância à atividade industrial. A comunidade de Vila de Cotegipe possui aproximadamente 719 habitantes e a comunidade de Santa Luzia possui cerca de 450 habitantes. A fábrica situada nas proximidades destas comunidades era denominada de Siderúrgica do Brasil (SIBRA) e atualmente é chamada de Vale

S.A.. A metalúrgica iniciou suas atividades em 1965. A produção da metalúrgica é de ligas de ferro-manganês e ferro-cilício feitas pelo processo termodinâmico de redução de óxidos de manganês, silício e ferro (Menezes-Filho, 2009).

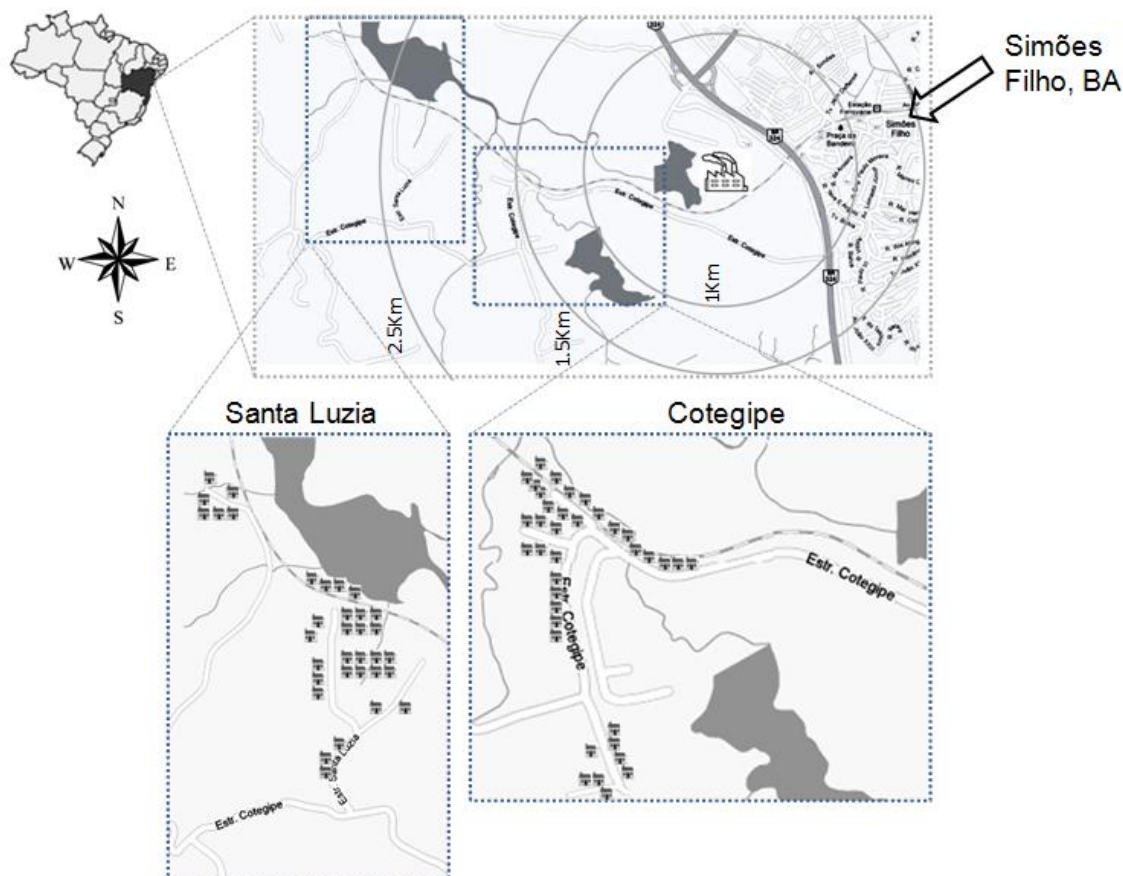


Figura 1 – Localização esquemática das comunidades de Santa Luzia e Cotegipe, município de Simões Filho, BA, e seus posicionamentos em relação à fonte emissora. Fonte: retirado de Viana (2013).

A contaminação por manganês ocorre principalmente por via atmosférica através da inalação. Em Cotegipe, as famílias que moram mais próximas e na direção dos ventos oriundos da metalúrgica são as mais contaminadas (Menezes-Filho, Paes, et al., 2009). Estudos anteriores mostraram que na comunidade de Cotegipe, as crianças e suas mães possuem níveis elevados de Mn no organismo, que foi associado ao baixo desempenho intelectual (Menezes-Filho, Novaes, Moreira, Sarcinelli, & Mergler, 2011). A concentração de Mn no cabelo (MnC) das crianças obteve uma média dez vezes superior do que os níveis da população brasileira (Menezes-Filho et al., 2011). Foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica sobre as associações entre a

exposição ao Mn e os efeitos sobre as funções neuropsicológicas em crianças e os resultados sugerem que maiores níveis de Mn podem interferir no desenvolvimento das funções cognitivas nas dimensões motoras, da memória e da atenção (Menezes-Filho, Bouchard, et al., 2009).

Os estudos que envolvem a avaliação das funções neuropsicológicas associados à exposição ambiental ao Mn ainda estão em desenvolvimento e necessitam de mais investigações. Após uma exaustiva revisão da literatura não foi possível encontrar um estudo como este aqui no Brasil. Este estudo poderá contribuir para a literatura pré-existente, pois será possível conhecer mais detalhadamente a associação entre as funções cognitivas e a exposição ao Mn em crianças. O estudo permitirá levantar os efeitos da exposição ao Mn nos diferentes domínios cognitivos das crianças das comunidades envolvidas. A avaliação neuropsicológica neste contexto permitirá identificar as possíveis alterações nestes domínios. Espera-se que a partir dos dados obtidos seja possível propor intervenções adequadas às crianças das comunidades.

PROBLEMA DE PESQUISA

A partir do contexto em que estão inseridas as comunidades de Cotegipe e Santa Luzia caracterizados por vulnerabilidade e exposição aos componentes da atividade industrial, e de acordo com estudos anteriores que avaliam os efeitos neuropsicológicos da exposição ao manganês questiona-se:

- Qual a associação entre o desempenho neuropsicológico e o nível de manganês no organismo de crianças expostas a componentes da atividade industrial?
- A comunidade mais próxima da metalúrgica é mais afetada? Existem diferenças no desempenho neuropsicológico?
- Quais os efeitos da exposição ao manganês nas funções cognitivas em crianças de 7 a 12 anos?

OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste estudo consiste em avaliar o desempenho neuropsicológico em crianças em idade escolar de duas comunidades expostas ambientalmente ao manganês e a associação com os níveis deste metal no organismo.

Objetivos Específicos:

- Revisar estudos na literatura científica com crianças e exposição a metais.
- Investigar o desempenho neuropsicológico nos domínios Inteligência, Memória, Atenção, Funções Executivas e Função Motora.
- Comparar o desempenho neuropsicológico de crianças de duas comunidades nos domínios Inteligência, Memória, Atenção, Funções Executivas e Função Motora.
- Investigar a associação entre os níveis de exposição ao manganês e desempenho nos testes neuropsicológicos.
- Investigar a associação entre os níveis de exposição ao manganês e a ocorrência de problemas de comportamento com o uso de escalas comportamentais.

CAPÍTULO 1 - EXPOSIÇÃO AO MANGANÊS E EFEITOS NEUROPSICOLÓGICOS

O Manganês (Mn) é uma substância essencial ao organismo, com importantes funções para o desenvolvimento e metabolismo. Está presente no meio ambiente, pode ser encontrado em diferentes tipos de rochas e solos. É considerado um metal de transição, possuindo uma coloração branca acinzentado e com propriedades semelhantes ao Ferro. O Mn é importante na atividade industrial e é usado principalmente na produção de aço, em metalúrgicas na fabricação de ligas de ferro-manganês, sendo que a presença do Mn contribui para aumentar a resistência, rigidez e força do material produzido (ATSDR - Agency For Toxic Substances And Disease Registry, 2008). O Mn também está presente na dieta em diferentes alimentos e disponível como suplemento alimentar. Outros produtos que são consumidos possuem Mn, como fogos de artifício, baterias, fertilizantes, tinta e cosméticos (ATSDR, 2008).

Quando exposto a uma substância com poder neurotóxico, diferentes fatores devem ser considerados como a dose da exposição, a duração, a fonte principal da exposição e como se deu o contato com a substância. Além desses fatores, devem ser considerados o público alvo da exposição, localidade, condições de moradia, idade, se são mulheres, se estão grávidas e se são crianças em que estágio do desenvolvimento se encontram. Para o Mn existem três fontes principais de exposição através da alimentação, do ar e da água (ver Tabela 1).

Tabela 1 – Fontes de exposição ao Manganês.

Fontes de Exposição	Principais formas de exposição
Alimentação: principal fonte de exposição	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ingestão de alimentos ou manganês contendo suplementos nutricionais. ▪ Consumo de alimentos ricos em manganês, como grãos, feijões e nozes, assim como o consumo de excessivo de chá, podem ter um maior consumo de manganês que outras pessoas em geral (por exemplo: vegetarianos).
Ambiente de trabalho: pelo Ar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocupações como soldadores ou pessoas trabalhando em uma fábrica de produção de aço, como metalúrgicas. Maior chance de exposição a altos níveis de manganês.
Água e Solo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ O manganês é um componente natural do ambiente, regularmente as pessoas estão expostas a baixos níveis de Mn na água, ar, alimentos e solo. ▪ O manganês normalmente está presente em níveis baixos em lençóis subterrâneos, na água potável e no solo. ▪ Beber água contendo manganês ou ter contato com ela pelo banho ou nadando pode acarretar em exposição a níveis baixos de manganês.
Ar atmosférico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ O Ar atmosférico também contém baixos níveis de manganês, a exposição acontece através da inalação. ▪ A liberação de manganês no ar pode ocorrer a partir de: <ul style="list-style-type: none"> • indústrias que utilizam ou fabricam produtos contendo manganês • atividades de mineração • sistema de exaustão do automóvel

Fonte: retirado e adaptado de ATSDR (2008).

Exposição e Normas Públicas

A preocupação com normas de referências para substâncias com potenciais toxicológicos é antiga. As normas de referência para o chumbo (Pb), por exemplo, foi modificado algumas vezes nas últimas décadas variando de 60 µg/dL na década de 60, para 30 µg/dL na década de 70, depois 25 µg/dL no ano de 1985 e sendo modificado para 10 µg/dL em 1991 (García, Tortajada, Conesa, & Castell, 2005). Estudos com crianças têm enfatizado os efeitos neuropsicológicos da exposição ao Pb com níveis médios no sangue de 5,4 µg/dL e menor que 5 µg/dL (Chiodo, Jacobson, & Jacobson, 2004; Lanphear et al., 2000). Levando em consideração as pesquisas recentes que encontraram prejuízos no desenvolvimento neuropsicomotor e das funções cognitivas em concentrações inferiores a 10 µg/dL de chumbo, foi proposta a mudança do limite de referência de 10 µg/dL para 5 µg/dL deste metal, em crianças de 1 a 5 anos (Centers for Disease Control and Prevention, 2012). Assim como em outros metais, as normas de

referências de concentrações médias de Mn são diferentes para cada fonte de exposição e biomarcador utilizado. Na Tabela 2 foram resumidas as normas de referências conhecidas:

Tabela 2 – Normas de Referência média de concentrações de Mn.

Normas de referência para o Mn	
Ingestão	Média de ingestão diária 2 a 9 mg/dia
Água	Recomendação de não ser superior a 400 µg/L pela OMS
Ar	Nível médio localidades não poluídas variam de 0,01 a 0,07 µg/m ³
Biomarcadores	Cabelo: nível médio 0,25–1,15 µg/g (Miekeley et al., 1998) Fluídos corporais: normas de referência (ATSDR,2008) <ul style="list-style-type: none"> • sangue 4–15 µg/L • urina 1–8 µg/L • sêrum 0,4–0,85 µg/L

A exposição ao Mn por alimentos varia a depender do tipo de alimento ingerido. A maior concentração de Mn é encontrada em cereais e alimento de origem vegetal como trigo e arroz, folhas de chá e os vegetais em geral. A ingestão diária de Mn por alimentos em adultos na maioria dos estudos tem variado entre 2 a 9 mg/dia (Lucas, 2010). As crianças também podem ser expostas ao Mn através da transferência materna durante a gravidez, pela amamentação e ainda através dos hábitos de recreação, contato com terra e colocar a mão na boca, engatinhar e brincar no chão.

Outra via de ingestão de Mn é através da água consumida. Normalmente o nível médio de Mn na água (MnA) pode variar e a água potável consumida costuma ter menos que 100 µg/L (Guidelines for drinking-waterquality, 1996, citado por Lucas, 2010). A OMS recomenda que o nível de MnA não seja superior a 400 µg/L. Estudos envolvendo crianças encontraram correlações entre o consumo de água com concentrações elevadas de Mn e prejuízos no desempenho acadêmico e função intelectual (Bouchard et al., 2011; Khan et al., 2012; Wasserman et al., 2006). Nestes estudos, as concentrações médias registradas de MnA foram $795 \pm 755 \mu\text{g/L}$ (Wasserman et al., 2006) e de $1387,9 \pm 866,3 \mu\text{g/L}$ (Khan et al., 2012). O estudo de Bouchard et al. (2011) analisou o Mn presente na água e dieta de 362 crianças entre 6 e 13 anos, os resultados encontrados indicaram que o MnA e Mn dosado no cabelo estiveram relacionados a prejuízos na inteligência. Além disso, o Mn presente na dieta não correlacionou com os níveis de Mn no cabelo das crianças, dessa maneira, esses achados embasam o fato de que o Mn na água e na alimentação são metabolizados de

forma diferente, por isso os prejuízos cognitivos se correlacionaram negativamente com o MnA e não na dieta alimentar.

No ar atmosférico, o Mn é proveniente de processos naturais e antropogênicos, como erosão do solo, suspensão de partículas do solo ou do asfalto das ruas e estradas através da presença de veículos. A produção humana de componentes industriais como ligas, aço e ferro é considerada a fonte principal de poluição ambiental por Mn feita pelo homem, e contribui para a presença do aumento de partículas de Mn no ar atmosférico. A média anual de Mn presente no ar de localidades rurais e urbanas consideradas como não poluídas varia de 0,01 a 0,07 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, enquanto que em regiões com indústrias que utilizam o Mn, a média anual pode ser maior que 0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, e podendo eventualmente apresentar níveis superiores a 8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Lucas, 2010).

A exposição ao Mn em ambientes ocupacionais tem sido relatada em diferentes estudos e tem sido relacionado com déficits neuropsicológicos (ATSDR, 2008). Estudos com exposição ambiental com crianças são em menor quantidade, dois estudos com crianças buscaram avaliar a exposição ambiental em localidades próximas a mineração e áreas industriais que utilizam o Mn (Menezes-Filho et al., 2011; Riojas-Rodríguez et al., 2010). O estudo de Menezes-Filho et al. (2011), realizado na comunidade alvo desta pesquisa em Simões-Filho-BA, observou a média de 0,11 $\mu\text{g Mn}/\text{m}^3$ no ar atmosférico, esta média foi próxima ao estudo de Riojas-Rodríguez et al. (2010) realizado no México apresentou uma média de 0,13 $\mu\text{g Mn}/\text{m}^3$. Os dois estudos relataram uma associação negativa entre Mn e função intelectual.

Absorção e Transporte do Manganês no organismo

O mecanismo de absorção do Mn pelo corpo ainda não está bem esclarecido, sabe-se que ocorre por duas vias principais, a oral e a respiratória, possuindo mecanismos de absorção e excreção lentos. A exposição via oral ocorre pela ingestão de alimentos, sendo que apenas cerca de 1–5% acaba absorvido pelo corpo através do trato gastrointestinal (Dobson, Erikson, & Aschner, 2004). Sob condições normais, o sistema de homeostase do corpo regula o balanço de Mn e o mantém em quantidades nutricionais necessárias, no entanto, esse mecanismo parece falhar sob condições de exposição crônica e altas doses de exposição (Roth, 2006). Os mecanismos de absorção

do Mn pela ingestão não são tão bem conhecidos, possivelmente esta absorção se dá por difusão passiva e transporte ativo.

A via de absorção pulmonar ou respiratória pode alcançar o corpo e o cérebro por três caminhos, e tem sido retratada como a mais perigosa. Roth (2006) aponta três principais rotas de acesso do Mn ao corpo: 1) a absorção direta para o SNC através de transporte axonal de neurônios que possuem terminações nervosas na mucosa nasal; 2) transporte através do revestimento epitelial pulmonar; 3) remoção do trato respiratório por mecanismos mucociliares e possível ingestão. A via respiratória é considerada a mais rápida e com maior potencial de transferência de Mn para o cérebro do que as outras vias.

Sabe-se que muitos mecanismos de absorção do Mn são compartilhados com o do ferro devido às semelhanças químicas existentes entre esses dois metais. A absorção do Mn está relacionada a do Ferro, pois estes metais competem entre si por transportadores presentes no organismo, demonstrando uma relação inversa entre a quantidade de ferro e a absorção do Mn (Dobson et al., 2004). Dessa forma, menores quantidades de ferro no organismo, como por exemplo, em casos de anemia, poderá representar maior risco de absorção do Mn. A deficiência de ferro no organismo aumenta o transporte de Mn ingerido por todo o corpo inclusive para o cérebro.

No sangue, o Mn tem como transportador a Transferrina (Tf), conhecida também como principal transportador do ferro no plasma do sangue e também conhecida por se combinar com o Mn (Erikson, Thompson, Aschner, & Aschner, 2007). No organismo em período de desenvolvimento, os mecanismos de transporte do Mn ainda são pouco conhecidos, mas já é conhecido que a entrada no cérebro pode ser feita por transportadores como a Tf (Figura 1). Na falta do ferro, a Tf pode se combinar com outros metais. Uma forma da Tf alcançar as regiões cerebrais é estando ligada a um receptor, e assim consegue atingir a barreira hematoencefálica e conseqüentemente consegue chegar aos neurônios.

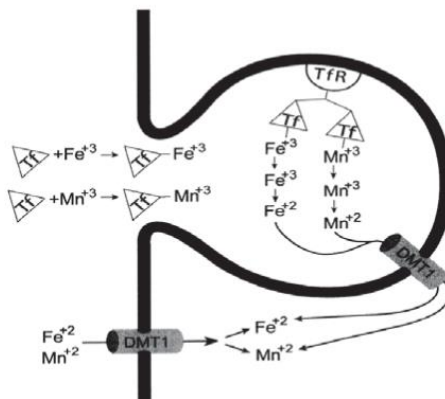


Figura 1 – Mecanismo de transporte responsável pela absorção do Mn complexado a Transferrina. Tf – transferrina; TfR Receptor de transferrina; DMT1 – transportador de metal divalente 1 (adaptado de Roth, 2006).

O processo de transporte de Mn no cérebro ainda não está totalmente conhecido. Alguns estudos experimentais mostraram que sob exposição por via inalatória o Mn pode chegar ao cérebro por meio de transporte axonal de neurônios que possuem terminações nervosas na mucosa nasal. Este fato pode explicar, pelo menos em parte, o acúmulo do Mn em certas regiões do cérebro (Brenneman et al., 2000; Dorman et al., 2006).

Manganês e efeitos neuropsicológicos

A depender da rota e da dose de exposição do Mn pode vir a ocorrer o seu acúmulo no organismo resultando em efeitos neurotóxicos. A maioria dos estudos sobre os efeitos neurotóxicos tem sido realizada no ambiente de trabalho e com adultos, no qual a exposição ocorre principalmente pela inalação das partículas atmosféricas (ATSDR, 2008).

Segundo Dobson, Erikson e Aschner (2004), elevados níveis de Mn no cérebro estão associados ao Manganismo, cujos sintomas se assemelham clinicamente ao Mal de Parkinson. Outros sintomas neurológicos relacionados incluem: diminuição da memória e da concentração, fadiga, dor de cabeça, vertigens, perda de equilíbrio, insônia, zumbido, tremores de dedos, câibras musculares, rigidez, alteração da libido e sudorese. Além disso, o acúmulo anormal de Mn está associado a sintomas psiquiátricos como comportamento violento e compulsivo, instabilidade emocional e alucinações. A

acumulação no sistema nervoso central se dá particularmente nas estruturas dos núcleos da base (Figura 2). A exposição ao Mn interfere em vários sistemas de neurotransmissores, em especial ao sistema dopaminérgico em áreas do cérebro responsáveis pela coordenação motora, atenção e cognição (Dobson et al., 2004).

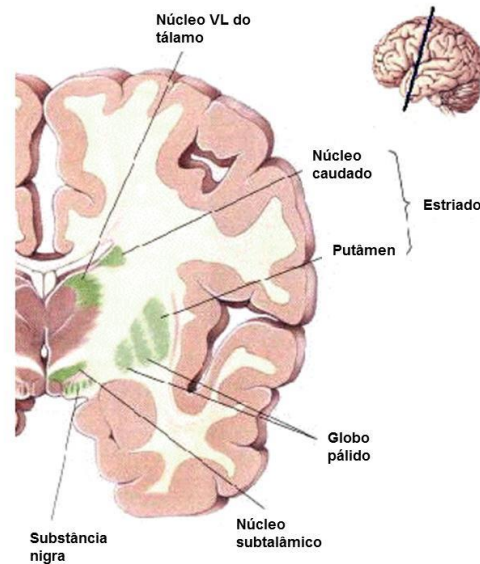


Figura 2 – Áreas do cérebro afetadas pelo Manganês (Bear, Connors, & Paradiso, 2002, p. 479).

Em um estudo de revisão, Zoni, Albin e Lucchini (2007) encontraram nos estudos com adultos em contexto ocupacional e ambiental de exposição ao Mn uma correlação significativa em uma série de testes de avaliação motora, sendo este domínio o mais afetado. Enquanto que em crianças as funções cognitivas e o comportamento foram mais afetados. Dessa maneira, a literatura pré-existente aponta para diversas alterações cognitivas, comportamentais e de estado emocional que podem sofrer interferência através da exposição ao Mn.

Estudos Neuropsicológicos com crianças e adolescentes

Os estudos que registram a exposição ambiental ao Mn e as implicações dos efeitos neurocomportamentais em crianças e adolescentes, principalmente em seu funcionamento cognitivo, ainda estão em desenvolvimento. Alguns estudos demonstraram que uma alta exposição pós-natal ao Mn esteve associada a alterações nas funções cognitivas e ao comportamento hiperativo (Zhang, Liu, He, 1995 citados por

Menezes-Filho, Bouchard, et al., 2009; Bouchard, Laforest, Vandelac, Bellinger, & Mergler, 2007; He, Liu, & Zhang, 1994).

No estudo de Bouchard et al. (2007) foram avaliadas 45 crianças entre 6 e 15 anos de uma comunidade em Quebec-Canadá. Os achados relataram uma associação significativa entre os níveis de manganês no cabelo (MnC) e comportamento hiperativo e oposicionista, registrados através dos questionários de Conners para pais (CPRS-R) e professores (CTRS-R), nas crianças expostas ao Mn através da água municipal fornecida a partir de dois poços. O nível médio de MnC ($M=6,2 \mu\text{g/g}$) das crianças expostas foi significativamente mais alto ($p<0,05$) que o grupo controle ($M= 3,3 \mu\text{g/g}$). Em outro estudo realizado no Brasil, buscou-se analisar níveis de Mn no sangue de crianças com Transtorno do Déficit de Atenção por Hiperatividade (TDAH) (Farias et al., 2010). Os pesquisadores encontraram maiores níveis de Mn entre os pacientes com TDAH que não haviam iniciado o tratamento farmacológico do que nas crianças do grupo controle. Além disso, foi observado que ao iniciar o tratamento com metilfenidato, o subgrupo de pacientes com TDAH apresentou uma queda nos níveis de Mn depois de algumas semanas de tratamento.

Em relação à avaliação das funções cognitivas, o estudo de Wright, Amarasiriwardena, Woolf, Jim e Bellinger (2006) avaliou as correlações entre os níveis de arsênico (As) e Mn no cabelo de crianças em idade escolar e o desempenho neuropsicológico. Os achados deste estudo demonstraram que crianças em idade escolar entre 11 e 13 anos, com maiores níveis de Mn e As, foram associados com escores significativamente mais baixos no QI ($p<0,05$), bem como em testes de aprendizagem verbal e memória, apresentados nos escores dos testes de memória para histórias ($p<0,05$; *Wide Range Assessment of Memory and Learning - WRAML*) e lista de palavras ($p<0,05$; *California Verbal Learning Test-Children - CVLT-c*). Um resultado semelhante na avaliação do domínio da memória e aprendizagem foi relatado anteriormente em estudo de caso, no qual um menino de 10 anos foi exposto a pelo menos 5 anos ao Mn presente na água de um poço que ele e sua família consumiam (Woolf, Wright, Amarasiriwardena, & Bellinger, 2002). O menino de 10 anos apresentou média de MnC de $3,09 \mu\text{g/g}$ e de Mn no sangue de $38,2 \mu\text{g/L}$, que são pelo menos duas vezes maiores que os níveis de referência na população normal. A criança foi submetida a uma bateria de testes de medidas neuropsicológicas, cujos resultados revelaram que as habilidades cognitivas globais estavam intactas, mas observou-se um

desempenho inferior em relação à média no teste de memória (WRAML) e nas habilidades de recordação livre do CVLT-c. De acordo com os relatos da professora, através de instrumentos de avaliação comportamental (*Child Behavior Check List* e *Behavior Assessment System for Children*), observou-se dificuldade em manter-se na tarefa e desatenção em sala de aula (Woolf et al., 2002).

Além disso, alguns estudos envolveram crianças que foram acompanhadas desde o nascimento até o período pré-escolar e a correlação com a exposição pré-natal ao Mn. Os achados indicaram um funcionamento mais pobre em memória, atenção e habilidades manuais (Takser, Mergler, Hellier, Sahuquillo, & Huel, 2003), como também em tarefas de inibição comportamental e erros por impulsividade (Ericson et al., 2007). Takser et al. (2003) conduziram um estudo prospectivo em Paris para investigar as relações entre os níveis de Mn em 247 gestantes saudáveis e o desenvolvimento psicomotor de seus filhos. Foi encontrada uma correlação negativa entre os níveis de Mn no cordão umbilical no nascimento e o desempenho em tarefas não verbais aos 3 anos de idade ($r = -0,33, p < 0,001$), que foi observado nos subtestes de atenção e memória não-verbal (visual) das Escalas McCarthy de habilidades das crianças (McCarthy Scales of Children's Abilities - MSCA), após ajustes de gênero e escolaridade materna. O outro estudo prospectivo, de Ericson et al. (2007), teve como objetivo relacionar altos níveis de absorção de Mn nos períodos pré e pós-natal com a desinibição comportamental em uma amostra de 27 crianças. Os resultados mostraram que os níveis de Mn medido na 20ª semana de gravidez associou-se positivamente com as medidas de desinibição do comportamento, revelando a maior presença de comportamentos impulsivos, desinibidos e problemas de atenção. Os níveis de Mn pré-natal foram relacionados significativamente aos 3 anos na Tarefa do Brinquedo Proibido (ForbiddenToyTask) ($r=0,48; p=0,01$), e aos 4 anos e meio com os erros impulsivos avaliados pelo *Continuous Performance Test* – CPT ($r=0,48; p=0,01$) e *Stroop* ($r=0,48; p=0,01$).

O Coeficiente Intelectual (QI) tem sido alvo de estudos recentes que buscam os efeitos dos níveis de Mn no organismo, principalmente pelas Escalas Wechsler de Inteligência para crianças – WISC (Bouchard et al., 2011; Menezes-Filho et al., 2010; Riojas-Rodríguez et al., 2010; Wasserman et al., 2011). Dois estudos buscaram avaliar a exposição ao Mn por via respiratória devido a proximidade com metalúrgica e mineração que utilizam Mn, no Brasil (Menezes-Filho et al., 2011) e no México

(Riojas-Rodríguez et al., 2010). O estudo de Riojas-Rodríguez et al., (2010), conduzido no México, apresentou resultados semelhantes com crianças entre 7 e 11 anos. O grupo exposto por via respiratória apresentou uma média de Mn no sangue de 9,5 µg/L e de Mn no cabelo (MnC) de 12,6 µg/g em comparação ao controle com uma média de Mn no sangue de 8,0 µg/L e MnC de 0,56 µg/g. Neste estudo as crianças expostas apresentaram escores significativamente mais baixos no QI Total, QI de Execução e mais marcadamente no QI Verbal. O MnC das crianças correlacionou negativamente com o QI Total, de Execução e Verbal após os ajustes das covariáveis. Outro estudo semelhante foi conduzido na Vila de Cotegipe (Bahia-Brasil) por Menezes-Filho et al., (2010). O estudo envolveu 83 crianças entre 6 e 12 anos que vivem nas proximidades de uma metalúrgica e os resultados mostraram que o MnC correlacionou negativamente com o QI Total e o QI Verbal. As crianças apresentaram concentrações de MnC maiores que o grupo controle (M=30 µg/g ; M=1,2 µg/g, respectivamente). A referência de MnC para a população normal brasileira é de 0,25–1,15µg/g (Miekeley, Carneiro, & Silveira, 1998). Os estudos do México e do Brasil apresentaram resultados similares e indicaram que o componente do QI Verbal é o mais afetado.

Alguns estudos buscaram avaliar a exposição por consumo de água. Na investigação de Wasserman et al., (2006), após o ajuste para co-variáveis sociodemográficas, o MnA consumida por crianças de 10 anos foi associado com menores escores no QI Total, QI Verbal e no QI de Execução. Apesar dos resultados apresentados, o estudo de Bouchard et al., (2011) demonstrou que o Mn na água esteve mais fortemente associado ao QI de execução do que o QI Verbal. Já o estudo de Wasserman et al. (2011) envolveu 299 crianças entre 8 e 11 anos que consumiam água em suas casas com níveis diferenciados de As e Mn. Os resultados mostraram que Mn e As no sangue das crianças, quando ajustados um em relação ao outro, tiveram uma correlação negativa com o escore total no QI. Mesmo após os ajustes para todas as covariáveis do estudo, o Mn no sangue teve uma correlação negativa com as subescalas do WISC-IV agrupadas em Memória Operacional (Sequências de número e de letras) e Raciocínio Perceptual (Cubos, Raciocínio Matricial e Completar Figuras).

Pesquisadores combinaram os resultados de 617 crianças de estudos já citados conduzidos no México, Brasil e Quebec-Canadá (Roels et al., 2012). Os estudos usaram o mesmo biomarcador de exposição o MnC e avaliaram o QI Total das crianças através do WISC, que foi normatizado em seus respectivos países. Os escores de QI Total

foram ajustados separadamente em cada estudo, levando em consideração o escore materno no Raven, educação materna e escore z para a altura por idade usando modelos de regressão linear múltiplos e depois foram analisadas as associações com o MnC em relação ao sexo, idade e estudo. Os resultados foram estratificados por sexo e refeitos. Observou-se uma diminuição geral do QI Total de 2,62 pontos a cada aumento de 10 µg/g de MnC. Além disso, houve diferença significativa entre sexo significativa ($p=0,04$), demonstrada por uma perda maior do QI Total em meninas do que em meninos. Os autores explicam que esses resultados estão de acordo com achados que demonstraram mudanças morfológicas lentas em neurônios em ratas fêmeas, mas não nos machos após exposição ao Mn (Madison et al., 2011 citado por Roels et al., 2012).

Um estudo de revisão ao comparar os estudos conduzidos com adultos e crianças e a exposição ao Mn, Zoni et al. (2007) concluem que essa diferença sobre os efeitos cognitivos com maior evidência nas crianças pode ser devido a se encontrarem em diferentes estágios de desenvolvimento. Os autores indicam que a criança é mais vulnerável à exposição a metais pesados, o que merece atenção já que certas regiões cerebrais somente atingem o estado de maturação ao longo da adolescência. Menezes-Filho, Bouchard, Sarcinelli e Moreira (2009) fizeram uma revisão sistemática da literatura científica sobre as associações entre a exposição ao Mn e os efeitos sobre as funções neuropsicológicas em crianças. Nesta revisão foram identificados 12 artigos originais publicados entre 1977 e 2007, e os resultados sugerem que níveis mais elevados de exposição ao Mn podem interferir no desenvolvimento das funções cognitivas nas dimensões motoras, da memória e da atenção. Após esta revisão foram identificados outros seis estudos que investigam os efeitos da exposição ao Mn em crianças (Bouchard et al., 2011; Kim et al., 2009; Menezes-Filho et al., 2011; Riojas-Rodríguez et al., 2010; Wasserman et al., 2011), sendo realizada exclusivamente nestes estudos a avaliação da inteligência, além de ter sido publicado mais um estudo envolvendo pré-escolares que foram avaliados pelas Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil II (Henn et al., 2010).

Os estudos apresentados que envolveram a avaliação neuropsicológica em crianças possuem algumas limitações, já que a maioria deles não incluiu a avaliação de dois domínios básicos como memória e atenção. Os quatro estudos revisados que buscaram avaliar o domínio da memória encontraram prejuízos relacionados a exposição ao Mn (Takser et al., 2003; Wasserman et al., 2011; Woolf et al., 2002;

Wright et al., 2006). Já no domínio da atenção dos três estudos que se propuseram a investigar este domínio, dois encontraram prejuízos relacionados ao Mn (Ericson et al., 2007; Takser et al., 2003). Apesar dos poucos estudos que investigaram o domínio da atenção através de tarefas neuropsicológicas, os comportamentos de desatenção e hiperatividade foram encontrados através de escalas comportamentais. A função intelectual foi a mais estudada e menores escores foram encontrados no QI Total, Verbal e Executivo, destacando um prejuízo mais marcante no QI Verbal na maioria dos estudos. Em geral os estudos que investigam as funções cognitivas em crianças estão em desenvolvimento e os pesquisadores confirmam a necessidade de que mais estudos busquem relacionar os níveis de Mn através de diferentes marcadores biológicos a problemas comportamentais e alterações neuropsicológicas.

CAPÍTULO 2 - REFERENCIAL TEÓRICO – NEUROPSICOLOGIA

A Neuropsicologia estuda a relação entre cérebro e comportamento, sobre as implicações das alterações neuroanatômicas e os déficits nas funções cognitivas (Lezak, Howieson, & Loring, 2004). Para Baron (2004), a relação entre cérebro e comportamento “em uma criança em desenvolvimento são ao mesmo tempo qualitativa e quantitativa” (p.5). Essas diferenças interferem na avaliação clínica e neuropsicológica e sempre deve ser levado em consideração o estágio de desenvolvimento da criança e os padrões normativos dos instrumentos de medidas neuropsicológicas. Os avanços na área da neurociência cognitiva têm possibilitado compreender melhor essa relação entre os aspectos neurológicos e cognitivos que são subjacentes aos padrões comportamentais, e dessa forma favorecer a prática profissional e guiar a intervenção.

Segundo Lezak et al. (2004) a avaliação neuropsicológica é um “método para examinar o cérebro através do estudo de seus comportamentos produzidos” (p.15). Dessa maneira, o objeto de estudo é o comportamento, apesar disso o referencial teórico tem como ponto de partida o funcionamento cerebral. Portanto, o estudo do funcionamento cerebral é acessado através dos comportamentos produzidos e expressados nos diferentes domínios como memória, linguagem, sensório-motor, atenção, cognição social. Lezak et al. (2004) define o comportamento em três sistemas funcionais: cognição, emotividade e funções executivas. A cognição é o aspecto do comportamento que lida com o processamento da informação, a emotividade diz respeito aos sentimentos e a motivação e as funções executivas estão relacionadas a como o comportamento é expressado. A cognição é o aspecto do comportamento que tem recebido maior atenção na neuropsicologia, pois o estudo das funções cognitivas está relacionado a prejuízos específicos devido às lesões cerebrais. Lezak et al. (2004) considera que essa atenção maior sobre as funções cognitivas ocorre porque os prejuízos cognitivos podem ser facilmente examinados e correlacionados com determinadas estruturas neuroanatômicas, tornando o exame e descrição dos prejuízos relacionados aos sistemas da emoção e do controle menos evidente.

O processo de avaliação neuropsicológica contribui para o estabelecimento do prognóstico, através da identificação das “forças” e “fraquezas” dos domínios

cognitivos, para dessa forma poder guiar o planejamento das intervenções no processo de reabilitação ou habilitação cognitiva (Baron, 2004). Outro aspecto que a autora considera importante é o potencial para a plasticidade, que é a capacidade que o cérebro tem de reorganiza-se chamada de neuroplasticidade. Segundo Howieson e Lezak (2006),

“Uma avaliação neuropsicológica pode ser útil para definir a natureza e a gravidade de problemas comportamentais e emocionais resultantes. Ela fornece informação sobre a cognição, características da personalidade, comportamento social, estado emocional e adaptação a limitações do paciente. O potencial do indivíduo para a vida independente e atividade produtiva pode ser deduzida desses dados” (p.195).

A importância da avaliação neuropsicológica é entendida a luz dos prejuízos identificados nos domínios avaliados e que influenciam nas atividades diárias do sujeito, em termos de aprendizado, planejamento, antecipação de respostas e até mesmo a qualidade da comunicação estabelecida em suas relações sociais, familiares. Na prática clínica, o neuropsicólogo infantil ao identificar as forças e fraquezas tem como objetivo estabelecer uma orientação clara para melhorar o aspecto cognitivo prejudicado e também para orientar a família e a escola sobre a necessidade da criança (Baron, 2004).

Na interface com a escola, os problemas de aprendizagem e de comportamento são frequentemente identificados e encaminhados para uma avaliação criteriosa. A educação pode ser compreendida como o processo de ensino-educação e todas as crianças experienciam alguma forma de educação, seja formalmente, ou de maneira indireta. Neste processo de ensino-aprendizagem, é esperada a aquisição de novos comportamentos alcançados pela mudança do sistema nervoso em desenvolvimento, como pode ser visto na Figura 1 (Carvalho & Guerra, 2010). Dessa forma, quando esse processo não ocorre como o previsto, os educadores buscam apoio e orientações de outros profissionais como psicólogos, psicopedagogos, médicos e fonoaudiólogos.

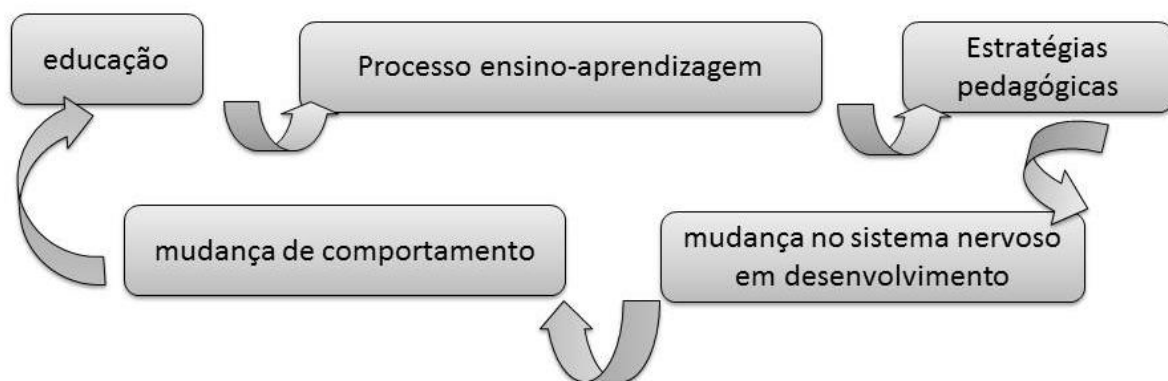


Figura 1 - Representação do processo ensino-aprendizado (adaptado de Carvalho & Guerra, 2010).

Neste contexto, a avaliação neuropsicológica contribui como uma área de conhecimento complementar oferecendo conhecimentos específicos para o processo de ensino-aprendizagem. As estratégias e intervenções alternativas fornecem meios para as crianças lidarem com suas dificuldades e limitações, além disso, a escola e a família podem dar o apoio necessário, já que compreendem as dificuldades de aprendizagem. Portanto, os educadores podem utilizar estratégias pedagógicas adequadas que em conjunto com as experiências de vida do sujeito podem gerar uma modificação do ponto de vista do sistema nervoso e conseqüentemente a aquisição de novos comportamentos (Carvalho & Guerra, 2010).

A neuropsicologia do desenvolvimento nasce nos últimos 20 anos como uma subespecialidade da neuropsicologia, e que foi se estabelecendo por conta do acúmulo de conhecimento relacionado aos processos de maturação SNC e através do surgimento dos sistemas teóricos e explicativos que passaram a considerar o estudo do desenvolvimento e as especificidades relacionadas a relação cérebro-comportamento (Shayer, 2007). Segundo Miranda, Borges e Rocca (2010) as disfunções neuropsicológicas possuem características muito mais heterogêneas do que homogêneas no período de desenvolvimento. Essas variações são devidas aos fatores socioambientais e a maturação cerebral que envolvem aspectos genéticos, estruturais e a neuroplasticidade.

A atenção difere das demais funções cognitivas, pois se trata de uma atividade que é subjacente às demais funções cognitivas, pois se entende que esta atividade é um processo mental e por conta disso é considerada como uma variável da atividade mental (Lezak et al., 2004), assim como o nível de consciência e o nível de atividade (velocidade de processamento). A atenção tem como característica ser um recurso com capacidade limitada, ou seja, apenas uma parcela da informação pode ser processada por vez, além disso, uma atividade que está sendo executada pode receber interferência de uma segunda atividade que possa envolver processamentos equivalentes (Lezak et al., 2004).

Coutinho, Mattos e Abreu (2010) descreveram os cinco aspectos presentes na avaliação da atenção, sendo eles: nível de alerta (Alertness ou Arousal), seletividade, alternância, divisão e sustentação. O nível de alerta diz respeito à ativação e envolve dois mecanismos, sendo o tônico o nível de vigiância e que tem o potencial de focalizar, enquanto que a ativação fásica é responsável por dirigir a atenção e pelas modificações momentâneas na responsividade. A atenção seletiva é a capacidade de selecionar e focalizar determinado estímulo em detrimento de outros. Outro parâmetro é a alternância que é a capacidade de alternar entre um estímulo e outro, pode ser um conjunto de estímulos ou até diferentes tipos de tarefa. A divisão é a competência para focar dois estímulos diferentes simultaneamente e a atenção sustentada é a habilidade de manter por um tempo prolongado o foco em determinada atividade e que seja de forma consistente. Os diferentes aspectos da atenção podem estar presentes nas tarefas que exigem atenção, o que pressupõem um recrutamento de diferentes níveis atencionais, além da participação de outros domínios cognitivos como, por exemplo, a percepção visual ou linguagem (Coutinho et al., 2010).

Funções Executivas

As funções executivas (FE) envolvem um conjunto de processos cognitivos associados ao controle consciente do pensamento, comportamento e afetividade, dentre os quais temos a memória de trabalho, o controle atencional, o controle inibitório e a tomada de decisões (Stelzer, Cervigni, & Martino, 2010). Para executar uma tarefa ou para traçar um objetivo é necessário planejar, criar soluções alternativas para solucionar problemas baseadas em nossas experiências prévias, ser flexível e adaptar o comportamento as novas demandas. É imprescindível monitorar o sucesso das ações em

desenvolvimento, tais características estão ligadas a capacidade de controlar e regular as informações processadas no cérebro. Dessa forma, as FEs constituem um domínio cognitivo multifacetado que envolve auto-monitoração à memória operacional, abrangendo componentes cognitivos, emocionais e comportamentos observáveis (Shayer, 2007).

Memória

A memória é o processo pelo qual a informação é codificada, armazenada e recordada, além disso, o fortalecimento da memória é relacionado ao processo de consolidação (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006). A memória constitui um domínio envolvendo um conjunto de habilidades que são mediadas de forma independente por diferentes módulos do sistema nervoso que funcionam tanto de maneira independente como através da integração entre eles (Helene & Xavier, 2003). O conceito de modularidade funcional é importante, já que esses módulos podem ser dissociados por se tratarem de processos distintos, e a separação entre os módulos pode ser difícil já que no processamento de uma pessoa normal há cooperação no funcionamento destes sistemas. Diversas evidências neuropsicológicas têm contribuído para essa visão.

Mello e Xavier (2006) descrevem bem o funcionamento dos módulos da memória, sendo estes divididos entre dois tipos principais com base no tempo de sua permanência: memória de longo prazo e memória de curto prazo. A memória de longo prazo, como seu nome sugere, diz respeito ao armazenamento da informação de forma mais prolongada, sendo dividida em memória explícita que inclui dois tipos de memória (semântica e episódica) e em memória implícita. A memória semântica está relacionada aos conhecimentos gerais que são acumulados e adquiridos ao longo da vida, enquanto que a memória episódica difere por levar em consideração os acontecimentos da história pessoal incluindo o contexto espacial e temporal. A memória explícita por ser um tipo de memória que pode ser relatada verbalmente é também conhecida como declarativa. Existem outras habilidades que são adquiridas gradualmente como caminhar, dirigir e escrever e que envolvem movimentos que passaram por uma série de repetições, gerando um comportamento habilidoso e competente. Esse conhecimento que é adquirido é conhecido como memória implícita e por se tratar de movimentos complexos não verbalizados é considerada como não-declarativo (Figura 2).

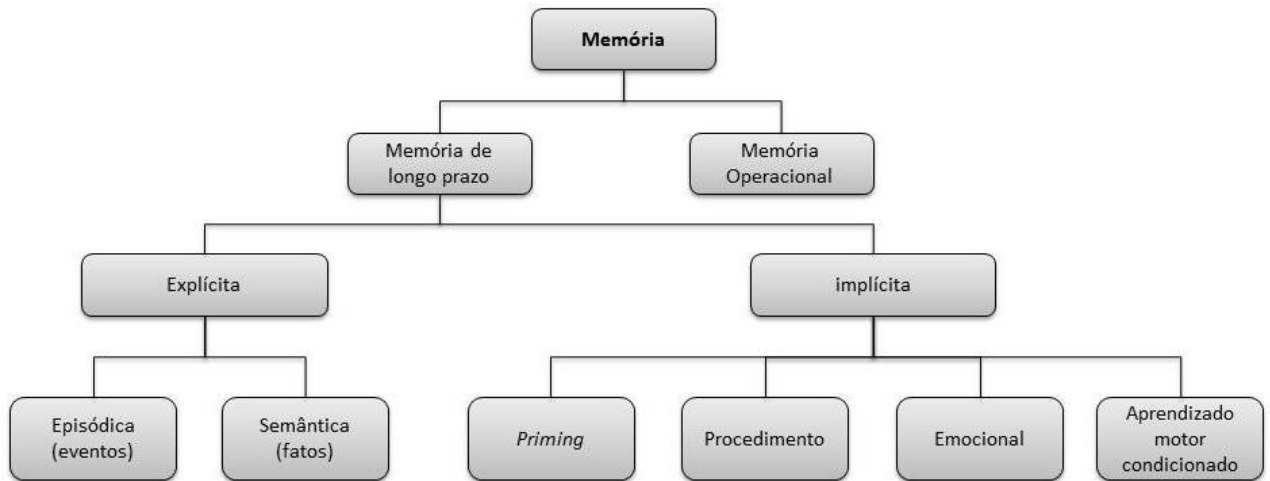


Figura 2 - Representação dos módulos de memória (adaptado de Strauss et al., 2006).

A memória de curto prazo, por sua vez, possui um armazenamento temporário e associado ao tempo de recuperação da informação, no entanto este modelo se tornou simples e em termos funcionais, difere do conceito de memória operacional (Abreu & Mattos, 2010; Baddeley, 2008). A definição de memória operacional é concebida como uma capacidade de armazenamento limitada e por um período curto ente 1 a 2 minutos, tempo no qual a informação é utilizada em atividades mentais (Strauss et al., 2006). A memória operacional é responsável pela manutenção de informação de modo a operá-la mentalmente em tarefas cognitivas, sendo capaz de atuar como uma ponte entre as representações mentais internas e externas (Alloway, Gathercole, & Pickering, 2006)

O modelo original de memória operacional é o de Baddeley e Hitch de 1974 e apresenta uma central executiva que monitora dois componentes auxiliares a alça fonológica responsável pelas informações temporárias verbais e a alça visuoespacial que armazena e manipula a informação visual e espacial. Posteriormente, Baddeley propôs a existência de mais um componente o retentor episódico, que é responsável por estabelecer uma ligação com a memória de longo prazo de modo a evocar os conteúdos e torná-los acessíveis à consciência (Baddeley, 2008, Figura 3).

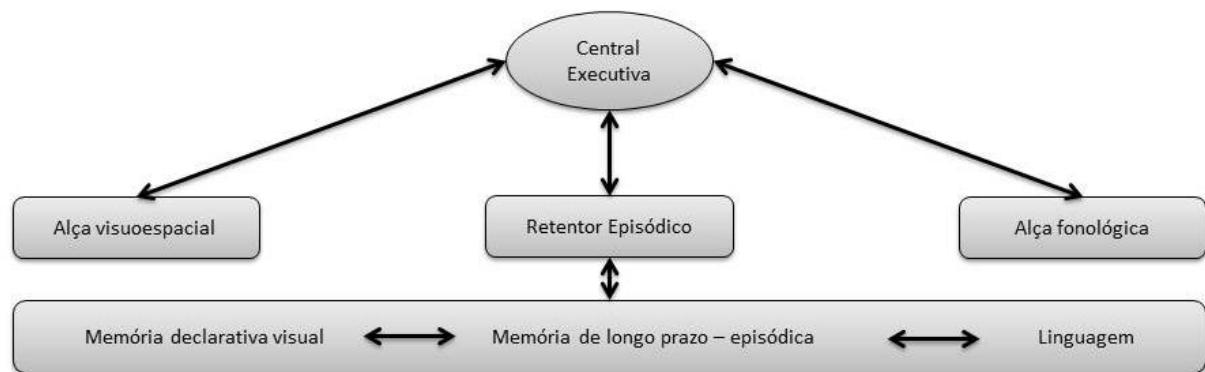


Figura 3 - Representação dos componentes da memória operacional (adaptado de Baddeley, 2008)

A memória operacional está envolvida em diversas atividades cognitivas diárias, além disso, o bom funcionamento deste sistema está relacionado ao processo de aprendizado, assim como a aquisição de novas habilidades, principalmente no período da infância (Alloway et al., 2006). Disfunções no sistema de memória operacional estão correlacionadas a dificuldades de aprendizagem ligadas, por exemplo, ao transtorno de linguagem (Alloway & Archibald, 2005 citados por Alloway et al., 2006).

Sensório-motor

O desempenho em atividades motoras é geralmente avaliado através de atividades manuais e avaliação deste domínio é importante em diversos distúrbios neuropsicológicos (Strauss et al., 2006). As habilidades manuais podem ser avaliadas levando em consideração a mão dominante do indivíduo, o tempo de execução da tarefa, ou seja, a velocidade, assim como o ritmo e mudança de frequência e a destreza do movimento. A avaliação deste domínio costuma ser rápida e é menos afetada por outras variáveis como educação e QI (Strauss et al., 2006).

O principal teste conhecido na literatura que avalia este domínio é o Teste dos Tapinhas de Dedo (*Finger Tapping Test*). Neste teste a pessoa recebe a instrução de apertar no botão o mais rápido que puder com seu dedo indicador da mão-dominante, as séries de execução e o tempo podem variar a depender de seus autores. Outro teste conhecido é o *Grooved Pegboard Test* que avalia a velocidade motora da mão dominante e não dominante para encaixar 25 pinos de ferros em uma plataforma.

Linguagem (Fluência Verbal e Conhecimento Semântico)

A administração de testes de conhecimento verbal pode oferecer informações referentes às habilidades verbais das pessoas. Usualmente é utilizado um teste de produção através de categorias semânticas (animais) ou através da geração de palavras que comecem com a mesma letra (fonológico) que são denominados de testes de fluência verbal. A habilidade de fluência verbal examina a ocorrência de um prejuízo semântico, como também as estratégias de busca e monitoração das palavras evocadas diretamente relacionadas às funções executivas, além de ser um bom indicador de expressão verbal (Schlindwein-Zanini, 2010). O teste de fluência verbal fornece informações sobre como a pessoa organiza seu pensamento e o bom desempenho está relacionado ao fato desta habilidade permitir a geração das palavras a partir do agrupamento (cluster) entre elas e de seus significados (Estes, 1974 citado por Lezak et al., 2004). Alterações na fluência verbal são associadas a alterações do lobo frontal, e a redução da fluência está associada a alterações difusas (Lezak et al., 2004).

O exame do conhecimento semântico é realizado por um teste de vocabulário, o qual tem sido largamente usado na avaliação neuropsicológica por oferecer tanto informações sobre a habilidade mental de pessoas, quanto informações sobre alterações presentes no funcionamento do hemisfério dominante (Lezak et al., 2004). O teste de vocabulários das Escalas Wechsler é o mais utilizado mundialmente e no Brasil o instrumento tem validação na versão para crianças e adultos (Figueiredo, 2002; Nascimento, 2005). Neste teste, é solicitado que o examinando responda os significados de palavras que são apresentadas, e exige conhecimento semântico, desenvolvimento da linguagem, informações e conceitos (Schlindwein-Zanini, 2010).

CAPÍTULO 3 – ESTUDO EMPÍRICO 1:

EFEITOS NA MEMÓRIA E NA ATENÇÃO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES EXPOSTOS A METAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Resumo

A exposição a metais pode acarretar danos no Sistema Nervoso Central. O presente estudo visou identificar na literatura científica pesquisas com crianças e adolescentes expostas a metais e os efeitos na Memória e na Atenção avaliados por testes neuropsicológicos. Foi realizada uma busca sistemática e foram selecionados 30 estudos a partir de uma criteriosa análise de juízes. Os resultados mostraram prejuízos na função da Memória associados à exposição ao manganês, chumbo, arsênio, cádmio e mercúrio e da atenção associados com arsênio, manganês e chumbo. A importância destes achados é discutida no presente artigo e os principais prejuízos cognitivos.

Palavras-chave: memória; atenção; toxicologia; neuropsicologia.

EFFECTS ON MEMORY AND ATTENTION ON CHILDREN AND ADOLESCENTS EXPOSED TO METALS: A SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Exposure to metals may result in damage to the central nervous system in development. The present study aimed to identify in the scientific literature children and adolescents exposed to heavy metals and its effects on memory and attention. We performed a systematic search and 30 studies were selected from a careful analysis of the judges. Memory impairment was associated to manganese, lead, arsenic, cadmium and mercury and attention prejudice was mostly associated with exposure to arsenic, manganese and lead. Importance of these results is discussed and the impairment in cognitive functions.

Key-Words: memory; attention; toxicology; neuropsychology.

Introdução

O cérebro da criança possui grande sensibilidade a danos, sendo, portanto, um período crítico de desenvolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC). Mesmo estando nas mesmas condições ambientais dos adultos as crianças são mais suscetíveis aos efeitos neurotóxicos decorrentes da exposição de substâncias do que adultos (Menezes-Filho, Bouchard, et al., 2009). No desenvolvimento do SNC, as funções cognitivas ocupam um papel central para a aprendizagem, compreensão do mundo e socialização (Malloy-Diniz, Fuentes, Mattos, & Abreu, 2010). A relação entre cérebro e comportamento investigada pela Neuropsicologia leva em consideração a correlação entre alterações neuroanatômicas e os comprometimentos nas funções cognitivas (Lezak et al., 2004).

Dentre as possíveis variações e influências, os efeitos à saúde causados pela exposição a metais com potenciais neurotóxicos tem se tornado foco de diversas pesquisas devido ao grande número de casos que surgem a partir da industrialização e a importância que estes têm para medidas de saúde pública (Grandjean, White, Nielsen, Cleary, & de Oliveira Santos, 1999; Wasserman et al., 2011; Wright et al., 2006). A exposição a substâncias tóxicas tornou-se frequente e pode ocorrer devido à proximidade de comunidades a indústrias que lançam agentes químicos no ar ou na água. Estes fatores têm produzido estudos com o objetivo de investigar os efeitos de substâncias tóxicas no SNC e, conseqüentemente, na cognição e no comportamento (Bouchard et al., 2007; Menezes-Filho, Paes, et al., 2009; Riojas-Rodríguez et al., 2010; Torres-Agustín et al., 2012).

Em excesso, tais metais podem acarretar danos a diversos sistemas do corpo humano. A Neurotoxicologia procura investigar os prejuízos causados pela exposição a metais que possam vir a acarretar desequilíbrio no SNC (Sanders, Liu, Buchner, & Tchounwou, 2010). Excesso de metais no organismo pode causar sintomas como prejuízos neurológicos (Zoni et al., 2007), déficits cognitivos na Memória, Atenção e Inteligência (Grandjean et al., 1999; Rosado et al., 2007; Surkan et al., 2008; Wasserman et al., 2011); além de efeitos comportamentais, como hiperatividade e agressividade (Ericson et al., 2007; Needleman, Riess, Tobin, Biesecker, & Greenhouse, 1996). Os metais mais investigados em estudos internacionais que envolvem crianças

são Chumbo (Pb), Arsênico (As), Manganês (Mn), Mercúrio (Hg), Metilmercúrio (MeHg) e Cádmio (Cd).

Estudos anteriores correlacionaram a exposição a metais em crianças e desempenho inferior principalmente da função intelectual usando as Escalas Wechsler de Inteligência para Crianças. Alguns desses estudos indicaram que o QI Verbal é mais afetado na exposição ao manganês (Menezes-Filho et al., 2011; Riojas-Rodríguez et al., 2010), ao arsênico (Calderón et al., 2001) e ao chumbo (Surkan et al., 2007). As análises das concentrações de metais estiveram mais fortemente associadas ao QI de Execução do que o QI Verbal em investigações sobre a exposição ao Mn através da água (Bouchard et al., 2011) e Pb no sangue (Chiodo et al., 2004). Trabalhos prévios descrevem que o Mn produz efeitos neurotóxicos em crianças promovendo comportamento hiperativo e oposicionista (Bouchard et al., 2007) e que o Pb esteve associado ao aumento do risco para comportamento antissocial e de delinquência (Needleman et al., 1996).

No Brasil, apesar de haver muitas comunidades que vivem próximas a indústrias que produzem resíduos tóxicos, como metais, ainda existem poucas pesquisas na área. Nesse sentido, destacam-se as pesquisas com o MeHg na Amazônia e Mn na Bahia (Grandjean et al., 1999; Menezes-Filho et al., 2011). Além desses, cabe destacar estudos que averiguaram a exposição ao Pb em crianças na cidade de Santo Amaro na Bahia, entretanto sem avaliação de funções cognitivas (F. M. Carvalho et al., 1987, 2003). O levantamento dos principais efeitos neurotóxicos de metais em criança têm sido alvo de estudos no intuito de reconhecer as implicações sobre o desenvolvimento cognitivo (Menezes-Filho, Bouchard, et al., 2009; Sanders et al., 2010; Zoni et al., 2007). O presente estudo tem por objetivos descrever de forma sistemática os efeitos sobre a Memória e Atenção em crianças expostas a metais com potenciais neurotóxicos e seu desempenho nos diferentes testes neuropsicológicos.

Métodos

Foi realizada busca sistemática da literatura científica nas bases de dados Pubmed (U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health) e ISI Web of

Knowledge, tendo como período de inclusão estudos realizados entre 1990 e julho de 2011. O estudo foi conduzido entre os meses de julho de 2011 a janeiro de 2012. Optou-se por incluir as pesquisas das duas últimas décadas levando em consideração que outras revisões já foram realizadas com a literatura de anos anteriores, o que possibilitou a análise e sistematização de estudos recentes na área. As palavras chaves utilizadas para a coleta foram: neurotoxicology, toxic, memory, attention, cognition, neuro*, neurology, child, metal, methylmercury, lead, mercury, aluminum, manganese. Foram incluídas pesquisas encontradas nas referências bibliográficas dos artigos selecionados através das bases de dados, e escolhidos estudos que apresentassem os efeitos sobre a Memória e Atenção em crianças e adolescentes expostas a metais. Os critérios de inclusão para as pesquisas foram: (1) utilização de pelo menos um teste neuropsicológico que avalie Memória e/ou Atenção; (2) estudos que envolvessem crianças e adolescentes até 16 anos com análise da exposição a, pelo menos, um metal: As, Cd, Pb, Mn e Hg.

Foram encontrados 115 artigos. Para a seleção dos artigos foi realizada uma análise de juízes por dois avaliadores. Os artigos que não obtiveram consenso foram encaminhados para um terceiro avaliador e isso ocorreu com dois artigos. Dentre os 115 artigos encontrados, 85 não preencheram os critérios de inclusão sendo: 20 revisões de literatura ou discussões teóricas, 26 não eram com crianças, 16 não avaliavam Memória e/ou Atenção e 23 eram sobre outras substâncias tóxicas que não metais, como pesticidas, álcool, tabaco e tóxicos utilizados na agricultura. Assim, ao final foram selecionados 30 estudos que buscaram avaliar a função da Memória e/ou da Atenção com o público infanto-juvenil. Os resultados foram apresentados divididos em estudos que avaliaram atenção e estudos que avaliaram memória. Os subdomínios da atenção e da memória foram classificados de acordo com o tipo de teste utilizado em memória (memória e aprendizado, memória para histórias, memória visual, memória verbal e memória operacional) e em atenção (controle inibitório, atenção seletiva, atenção alternada, atenção sustentada e funções executivas).

Resultados e Discussão

Dos 30 artigos: 7 dentre eles investigaram a associação com o Mn, 11 com o Pb, 9 com o MeHg, 2 com o Hg, 6 com o As e 4 com o Cd. A Tabela 1 apresenta o número de estudos distribuídos pelos domínios que foram avaliados da Memória e da Atenção e

seus subdomínios, assim como a quantidade de investigações que indicaram algum prejuízo significativo nestes domínios.

Tabela 1 – Estudos que demonstraram comprometimento em Memória e Atenção em crianças expostas a Metais Neurotóxicos.

Funções	Nº de estudos	Nº de estudos com prejuízos significativos
Memória	28	21
Memória e aprendizado	9	5
Memória para História	2	2
Memória Visual	11	10
Memória Verbal	3	2
Memória Operacional	14	11
Atenção	17	8
Controle Inibitório	3	1
Atenção Seletiva	4	1
Atenção Alternada	2	1
Atenção Sustentada	7	4
Funções Executivas	7	2

Seis estudos avaliaram a correlação com mais de um metal. Wright et al. (2006) avaliaram Mn, As e Cd, Wasserman et al. (2011) investigaram Mn e As, enquanto He et al. (1994) pesquisaram Mn, Cu (Cobre), Fe (ferro), e Zn (Zinco), sendo encontradas correlações de prejuízos na Memória e na Atenção relacionados aos níveis de exposição ao Mn e As (Tabela 2 e 3). Outros metais foram pesquisados como: Pb, Cd, Cr (Cromo), Hg, Mn, Ni (Níquel) e Sn (Estanho) (Torrente, Colomina, & Domingo, 2005), Pb, As e Cd (Aparicio, 2009) e Pb e As (Calderón et al., 2001). Nestas investigações apenas o Pb esteve correlacionado ao comprometimento nos testes (Tabelas 2 e 3). Entre os metais investigados, o Cd foi o que apresentou menor relação com comprometimento na Memória, tendo sido encontrada em apenas um estudo (Cao et al., 2009).

Memória

Os escores dos testes em memória que apresentaram comprometimentos associados aos metais foram memória e aprendizagem, memória para história, memória visual, memória verbal e memória operacional (Tabela 1 e Figura 1a). Os estudos que

apresentaram resultados significativos relacionados a comprometimentos na função da memória estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Estudos com comprometimentos significativos na função da Memória associados à exposição aos metais com potenciais neurotóxicos.

Metal	Estudos Significativos	N Exp/Cont*	Idade /anos	Prejuízos – Memória	Testes Neuropsicológicos
Mn	He et al. 1994	92/92	11-13	Memória Visual Memória Operacional	Benton Visual retention test/ Digit Symbols Dígito Span
	Woolf et al. 2002	1	10	Memória e aprendizagem	CVLT-c
	Takser et al. 2003	247	<1/3/ 6	Memória Visual	MSCA
Mn e As	Wright et al. 2006	32	11-13	Memória e aprendizagem Memória para História	CVLT-c WRAML
	Wasserman et al. 2011	299	8-11	Memória Operacional	Dígito Span e Sequenciamento letra-número - WISC-IV
As	Tsai et al. 2003	49/60	13-14	Memória Visual	Pattern memory -NES 2
	Rosado et al. 2007	591	6-8	Memória Operacional	Dígito Span, Memória de Span visual e Sequenciamento de letra Sternberg Memory
Cd	Cao et al. 2009	780	5 e 7	Memória Visual Memória e aprendizagem	CVLT-c
	MeHg Grandjean et al. 1997	917	7	Memória e aprendizagem Memória Operacional	CVLT-c Dígito Span
MeHg	Grandjean et al. 1999	351	7-8	Memória Visual Memória Operacional	Stanford Binet (Retenção e recordação) Dígito Span invertido
	Cordier et al. 2002	103/103	5-12	Memória Visual Memória Operacional	Stanford Binet (Retenção e recordação) Dígito Span invertido
	Freire et al. 2010	72	4	Memória Verbal Memória Operacional	MSCA MSCA
Hg	Oken et al. 2005	135	0,5	Memória Visual	Visual Recognition Memory (VRM)
Pb	Altman et al. 1997	700	5-7	Memória Visual	Benton Visual retention test
	Lanphear et al. 2000	4853	6-16	Memória Operacional	Dígito Span
	Calderón et al. 2001	41/39	6-9	Memória Operacional e Visual	Sequencial WISC-RM (soma de aritmética, span de dígitos e códigos)
	Chiodo et al. 2004	237	7,5	Memória e aprendizagem Memória para História Memória Operacional	WRAML WRAML Dígito Span invertido e aritmética (WISC-III), Seashore rhythm, Cubos de Corsi
	Kordas et al. 2006 Surkan et al. 2007	593 534	7 6-10	Memória Visual Memória Verbal Memória Visual Memória Operacional	Sternberg memory WRAML WRAML Dígito Span
Aparicio 2009	199/106	6-8	Retenção, Evocação e memória lógica	Teste de Luria	
Boucher et al. 2009	27 e 110	5 e 11	Memória Operacional	ERP	

As - Arsênico, Cd - Cádmio, Pb - Chumbo, Mn - Manganês e Hg - Mercúrio e MeHg - Metilmercúrio. WRAML - *Wide Range Assessment of Memory and Learning*, CVLT-c - *California Verbal Learning Test-Children*, WISC - Escalas Wechsler de Inteligência para Crianças, MSCA - *McCarthy Scales of Children's Abilities*, ERP - *event related potential* (Potenciais evocados relacionados a eventos).

* Expostos/Controles

Escores em testes neuropsicológicos que envolveram memória e aprendizagem correlacionaram-se negativamente com a exposição de cinco metais: As, Cd, Pb, Mn e Hg/MeHg. Os testes de memória operacional foram os mais utilizados que avaliaram a função da Memória, estando presente em 14 estudos e apresentando comprometimento em 11 estudos de diversas faixas etárias (Tabela 2). A função da memória operacional demonstrou comprometimento em crianças de 4 anos com associação com MeHg (Freire et al., 2010), de 8 à 11 anos com o As e o Mn (Wasserman et al., 2011) e de 6 à 16 anos com o Pb (Lanphear et al., 2000). A memória operacional é responsável pelo armazenamento temporário da informação de modo a ser manipulado em operações mentais imediatas, sendo uma demanda frequente da vida diária tanto nas rotinas domésticas quanto nas atividades escolares (Baddeley, 2012). Com exceção da investigação de Palumbo et al. (2000) que não encontrou correlação com o MeHg, o desempenho em memória visual apresentou-se comprometida (Figura 1a) em todos os estudos que a investigaram.

Memória, Manganês (Mn) e Arsênico(As)

O domínio da Memória apresentou comprometimento em todas as pesquisas revisadas relacionadas à exposição de Mn e As (Tabela 2 e Figura 1b). Mesmo quando avaliados separadamente os metais continuaram com correlações significativas. O estudo de Wright et al. (2006) demonstrou que crianças em idade escolar entre 11 e 13 anos, com maiores níveis de Mn e As, apresentaram escores significativamente mais baixos nos testes de memória para histórias (Wide Range Assessment of Memory and Learning - WRAML) e lista de palavras (California Verbal Learning Test-Children - CVLT-c). Um resultado semelhante foi relatado anteriormente, no qual um menino de 10 anos foi exposto por cerca de cinco anos ao Mn presente na água de um poço que ele e sua família consumiam (Woolf et al., 2002).

Takser et al. (2003) encontraram uma correlação negativa entre os níveis de Mn no cordão umbilical no nascimento e o desempenho aos três anos no subteste de Memória Nãoverbal das Escalas McCarthy de Habilidades das Crianças (*McCarthy Scales of Children's Abilities - MSCA*), após ajustes de gênero e escolaridade materna. Outros estudos mostraram correlação da função da memória operacional com Mn (He et al., 1994), com Mn e As (Wasserman et al., 2011) e As (Rosado et al., 2007). As investigações que analisaram a exposição ao As encontraram comprometimentos

associados à memória visual (Rosado et al., 2007; Tsai, Chou, The, Chen, & Chen, 2003). Cabe ressaltar que apenas meninas obtiveram uma correlação negativa com o As na tarefa de Amplitude de Dígitos (*Digit Span*) que avalia a memória operacional (Rosado et al., 2007). Diante dos resultados dos estudos revisados com Mn e As, é marcante o comprometimento da Memória e dos diferentes componentes que estiveram associados a estes metais.

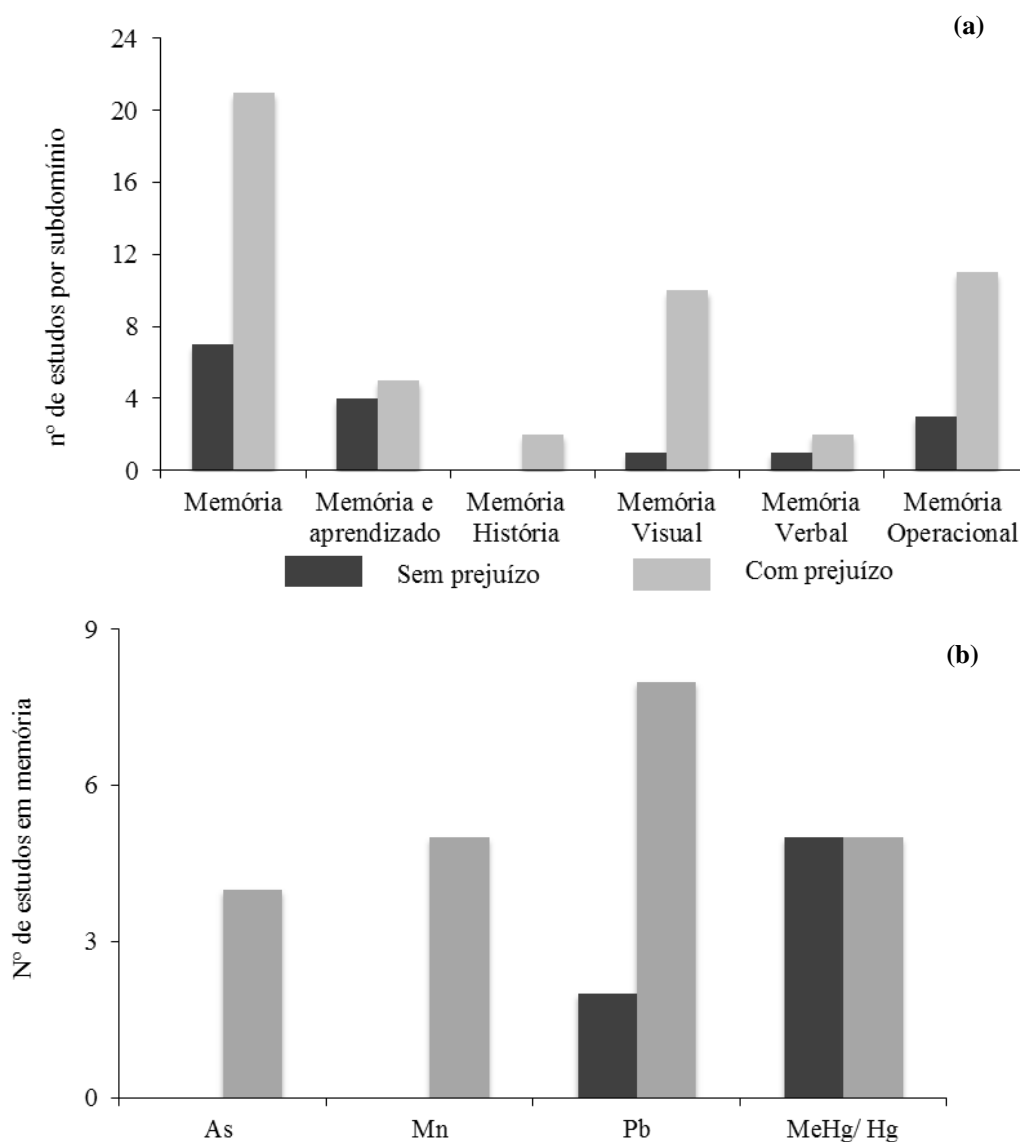


Figura 1 – Número de estudos que pesquisaram a função da Memória sem e com prejuízos associado à exposição e distribuídos por: (a) subdomínios dos testes neuropsicológicos; (b) Metais: As (Arsênico), Mn (Manganês), Pb (Chumbo) e MeHg/Hg (Metilmercúrio e Mercúrio).

Memória e Chumbo (Pb)

Com relação à exposição ao chumbo, dentre 10 investigações, oito apresentaram resultados que indicaram comprometimento no domínio da Memória (Tabela 2 e Figura 1b). Cinco estudos encontraram associação entre a exposição ao Pb e o desempenho prejudicado nas tarefas de memória operacional (Tabela 2).

A investigação conduzida por Lanphear et al. (2000) envolveu uma amostra ampla de 4853 crianças entre 6 e 16 anos. Os resultados deste estudo indicaram que para cada aumento de 1µg/dL de Pb no sangue foi equivalente a meio ponto de diminuição na média dos escores do teste de Amplitude de Dígitos, indicando que o aumento, mesmo em concentrações discretas, é correlacionado com uma redução do desempenho em memória operacional. Chiodo et al. (2004) utilizaram o teste de memória operacional auditiva *Seashore Rhythm Task* que também apresentou associação negativa com a exposição ao Pb. O estudo de Boucher et al. (2009), utilizou medidas eletrofisiológicas, a p3b, um potencial evocado relacionado a evento que tem sido relacionado à memória operacional em diferentes estudos com paradigmas experimentais. Os achados demonstraram que a exposição pré-natal ao Pb esteve relacionado com um atraso na latência da P3b aos 5 anos de idade, o que para os autores representa uma diminuição na alocação dos recursos na função da memória operacional. Kordas et al. (2006) ao avaliarem crianças de 7 anos no México, em uma tarefa de memória operacional visual, não encontraram correlação significativa com o Pb, mas encontraram comprometimento significativo na tarefa de Memória Visual de Sternberg (Tabela 1)

Dois estudos encontraram comprometimento associados à função da Memória quando avaliada pelo instrumento WRAML e a exposição ao Pb (Chiodo et al., 2004; Surkan et al., 2007). Resultados semelhantes foram evidenciados por Aparicio (2009) na Bolívia em crianças entre 6 e 8 anos, que apresentaram comprometimento nas tarefas de retenção, evocação e memória lógica do Teste de Luria relacionados à exposição ao Pb em uma comunidade que convive com resíduos de mineração. Dois estudos não apresentaram correlações entre o desempenho em Memória e a concentração de Pb (Needleman et al., 1996; Zailina, Junidah, Josephine, & Jamal, 2008), no entanto, esses estudos, evidenciaram risco para comportamentos externalizantes e comprometimentos significativos na escala Cognitiva geral da MSCA.

Memória e Mercúrio (Hg)

Dez estudos correlacionaram os níveis de mercúrio e o desempenho em tarefas de Memória (Figura 1b). Cinco estudos revisados apresentaram dados que indicaram prejuízos na função da Memória relacionados às concentrações de mercúrio pré-natal e pós-natal (Tabela 2). O consumo de peixe contaminado por MeHg tem sido relatado como principal fonte de exposição ao mercúrio (Hg).

O estudo longitudinal de Grandjean et al. (1997) realizado nas Ilhas Faroé (Países Nórdicos) revelou que a exposição pré-natal ao MeHg obtida pelo consumo materno de carne de baleia esteve relacionado negativamente com os escores em testes que avaliaram, memória operacional e memória e aprendizagem aos 7 anos de idade. Resultados similares foram encontrados por Freire et al. (2010) na Espanha, país onde se consome muito peixe. Nesta pesquisa foram encontrados prejuízos associados à concentração do Hg no cabelo de crianças e o desempenho nas escalas de memória verbal e operacional da MSCA (Tabela 2). Foram encontrados prejuízos na memória operacional relacionados ao MeHg em mais dois estudos: na região da Amazônia no Brasil com crianças de 7 e 8 anos (Grandjean et al., 1999) e na Guiana Francesa com crianças de 7 a 12 anos (Cordier et al., 2002).

As três investigações conduzidas na República de Seychelles não revelaram comprometimentos na função da Memória e a exposição precoce ao MeHg nas diferentes idades analisadas (Davidson et al., 2008; Myers et al., 2003; Palumbo et al., 2000). Davidson et al. (2008) encontraram associação negativa entre MeHg e o índice de desenvolvimento psicomotor da Escala Bayley em 229 crianças acompanhadas desde o período pré-natal. O estudo longitudinal conduzido por Palumbo et al. (2000) encontrou resultados contrários, sendo observada correlação positiva entre nível de Hg e o desempenho na subescala de Memória da MSCA. Os estudos conduzidos nos EUA, que não tem costume de consumir muito peixe, revelaram menores níveis de Hg nas crianças, além de não terem sido associados a comprometimento nas funções cognitivas (Cao et al., 2010; Surkan et al., 2009). O estudo conduzido nos EUA por Oken et al. (2005) correlacionou o consumo de peixe durante a gravidez, os níveis de Hg no cabelo das mães e o desempenho no teste cognitivo para Memória de Reconhecimento Visual

(VRM) aos 6 meses de idade. O consumo de peixe materno associou-se positivamente ao desempenho dos bebês no teste de VRM, esse benefício foi mais evidente nas mães que consumiam mais peixe, mas que obtiveram menores níveis de Hg. Da mesma forma que a presença de níveis mais elevados de Hg produziu redução significativa do escore do teste de VRM. A hipótese levantada pelos pesquisadores é de que o consumo de peixe pode ter um efeito protetor, ajudando assim para o desenvolvimento do cérebro, ao mesmo tempo que no peixe é encontrado o MeHg que também possui efeitos tóxicos (Davidson et al., 2008; Palumbo et al., 2000). Segundo os autores, essa hipótese ainda necessita de mais estudos.

Atenção

A função da Atenção foi menos investigada nos estudos com crianças e que investigam os efeitos cognitivos de metais. Dos 17 estudos que buscaram medir algum componente da Atenção, apenas oito encontraram algum comprometimento associado com a exposição à metais (Tabela 1 e Figura 2). O domínio das Funções Executivas também foi considerado nesta revisão por compartilhar algumas características do domínio da Atenção. Dos 7 estudos que avaliaram as Funções Executivas dois apresentaram comprometimentos (Tabelas 1 e 3). Nove investigações se propuseram a medir a atenção sustentada avaliada pelo mesmo instrumento *Continuous Performance Test* (CPT), sendo esta função da Atenção a mais investigada. Quatro estudos encontraram comprometimentos relacionados à função de atenção sustentada (Tabela 3), que se deram através de erros por impulsividade do CPT relacionados com a concentração do Mn (Ericson et al., 2007), marcações corretas do CPT associadas ao Pb (Chiodo et al., 2004) e tempo de reação do CPT associado ao As (Tsai et al., 2003) e MeHg (Grandjean et al., 1997). Cinco pesquisas não encontraram associações significativas entre os níveis de metais analisados e a tarefa do CPT (Altmann, Sveinsson, Krämer, Winneke, & Wiegand, 1997; Cao et al., 2009, 2010; Myers et al., 2003; Needleman et al., 1996).

Os demais componentes da Atenção como a atenção seletiva, alternada e controle inibitório foram pouco investigados (Tabela 1). O desempenho em controle inibitório foi associado em um estudo com Mn (Ericson et al., 2007), e os desempenhos nas tarefas de atenção alternada (Tsai et al., 2003) e de atenção seletiva (Rosado et al., 2007) foram associados ao As.

Tabela 3 – Estudos com comprometimentos significativos na função da Atenção e Funções Executivas associados à exposição aos Metais com potenciais neurotóxicos.

Metal	Estudos Significativos	N Exp/Cont*	Idade/ anos	Comprometimento	
				Atenção e Funções Executivas	Testes neuropsicológicos
Mn	Takser et al. 2003	247	<1/3/6	Atenção	MSCA
	Ericson et al. 2007	27	3-4,5	Atenção Sustentada Controle Inibitório	Erros por impulsividade do CPT Stroop e <i>Forbidden Toy Task</i>
As	Tsai et al. 2003	49/60	13-14	Atenção Sustentada Atenção Alternada	CPT <i>Switching attention</i> - NES-2
	Rosado et al. 2007	602	6-8	Atenção Seletiva	Teste de Busca Visual
MeHg	Grandjean et al. 1997	917	7	Atenção Sustentada	CPT (Respostas omitidas e tempo de reação)
Pb	Torrente et al. 2005	54/45	12-14	Atenção	Não Informado
	Chiodo et al. 2004	237	7,5	Atenção Sustentada Funções Executivas	CPT e CPT auditivo (Corretos) WCST**
	Surkan et al. 2007	534	6-10	Funções Executivas	WCST**

As - Arsênio, Pb - Chumbo, Mn - Manganês e MeHg - Metilmercúrio.

MSCA - *McCarthy Scales of Children's Abilities*, CPT - *Continuous Performance Test*, NES-2 - *Neurobehavioral Evaluation System 2*, WCST - *Wisconsin Card Sorting Test*

* Expostos/Controles.

**Erros perseverativos e número de categorias.

Atenção, Manganês (Mn) e Arsênio (As)

Na revisão de estudos com o Mn, três investigações utilizaram um teste para medir a Atenção (Figura 2b) e um estudo se propôs a medir as Funções Executivas. Duas pesquisas encontraram comprometimentos relacionados ao Mn no domínio da Atenção (Takser et al., 2003) e em tarefas de inibição comportamental e erros por impulsividade (Ericson et al., 2007). Takser et al. (2003) conduziram um estudo prospectivo em Paris para investigar as relações entre os níveis de Mn em 247 gestantes saudáveis e o desenvolvimento psicomotor de seus filhos. Foi encontrada uma correlação negativa entre os níveis de Mn no cordão umbilical no nascimento e o desempenho na subescala de Atenção da MSCA aos 3 anos de idade (Tabela 3). Outro estudo prospectivo de Ericson et al. (2007) teve como objetivo relacionar altos níveis de absorção de Mn nos períodos pré e pósnatal com a desinibição comportamental em uma amostra de 27 crianças. Os resultados mostraram que os níveis de Mn na 20ª semana de gravidez associou-se positivamente com as medidas de desinibição do comportamento avaliadas aos 3 e 4 anos e meio (Tabela 3). As crianças com níveis mais altos de Mn no

prénatal, nesta investigação, demonstraram comprometimento aos 3 anos na brincadeira do brinquedo proibido (*Forbidden Toy Task*) e mais erros impulsivos aos 4 anos e meio nos testes CPT e Stroop. A pesquisa de Torrente et al. (2005) não encontrou nenhuma associação entre Mn e Atenção. Para as Funções Executivas, o estudo de caso de Woolf et al. (2002) não encontrou comprometimento associado ao Mn através do instrumento *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST).

Com relação ao As, os dois estudos que buscaram medir o domínio da Atenção encontraram comprometimentos associados a este metal. Os efeitos neurocomportamentais causados pela exposição a longo prazo ao As devido ao consumo de água de poço foram analisados na pesquisa de Tsai et al. (2003). Participaram 49 adolescentes divididos em dois grupos (baixa e alta exposição) e um grupo controle de 60 sujeitos que foram comparados. Os achados revelaram que o escore obtido no teste de Mudança Atencional (*Switching attention*) foi afetado significativamente pela exposição acumulativa de longo prazo ao As, após ajuste para escolaridade e sexo. Achados consistentes com o estudo anterior foram encontrados por Rosado et al. (2007), que avaliaram 591 crianças entre 6 e 8 anos que moram dentro de um raio de 3,5 Km de um Complexo Metalúrgico. O As na urina, mesmo após os ajustes para possíveis confundidores, obteve uma correlação negativa com o teste de Busca Visual de Atenção. Os resultados de Rosado et al. (2007) evidenciaram que meninos e meninas obtiveram desempenhos diferenciados na avaliação dos testes cognitivos. As meninas apresentaram correlação negativa apenas com o teste de Amplitude de Dígitos, enquanto que os meninos obtiveram correlação negativa com testes de Atenção, habilidade visoespacial e o verbal (Rosado et al., 2007).

Atenção e Chumbo

Dos seis estudos que buscaram avaliar a função da Atenção correlacionada ao Pb, dois demonstraram prejuízos associados ao Pb (Tabela 3 e Figura 2b). A tarefa do CPT que avalia Atenção Sustentada encontrou diferença significativa no número de itens corretos que esteve associado ao Pb (Chiodo et al., 2004). Outras investigações que utilizaram o CPT não encontraram correlação com o Pb (Altmann et al., 1997; Needleman et al., 1996). Torrente et al. (2005), ao analisarem a concentração de metais no cabelo de adolescentes, entre 12 e 14 anos na Espanha, observaram que houve associação negativa entre os níveis de Pb e o desempenho no teste de avaliação da

Atenção. Outras medidas de Atenção como a tarefa de Busca Visual e discriminação de estímulos (Kordas et al., 2006), o Stroop de Cor/Palavra e Cancelamento Verbal (Surkan et al., 2007) não encontraram associação do desempenho dos participantes com as concentrações de Pb.

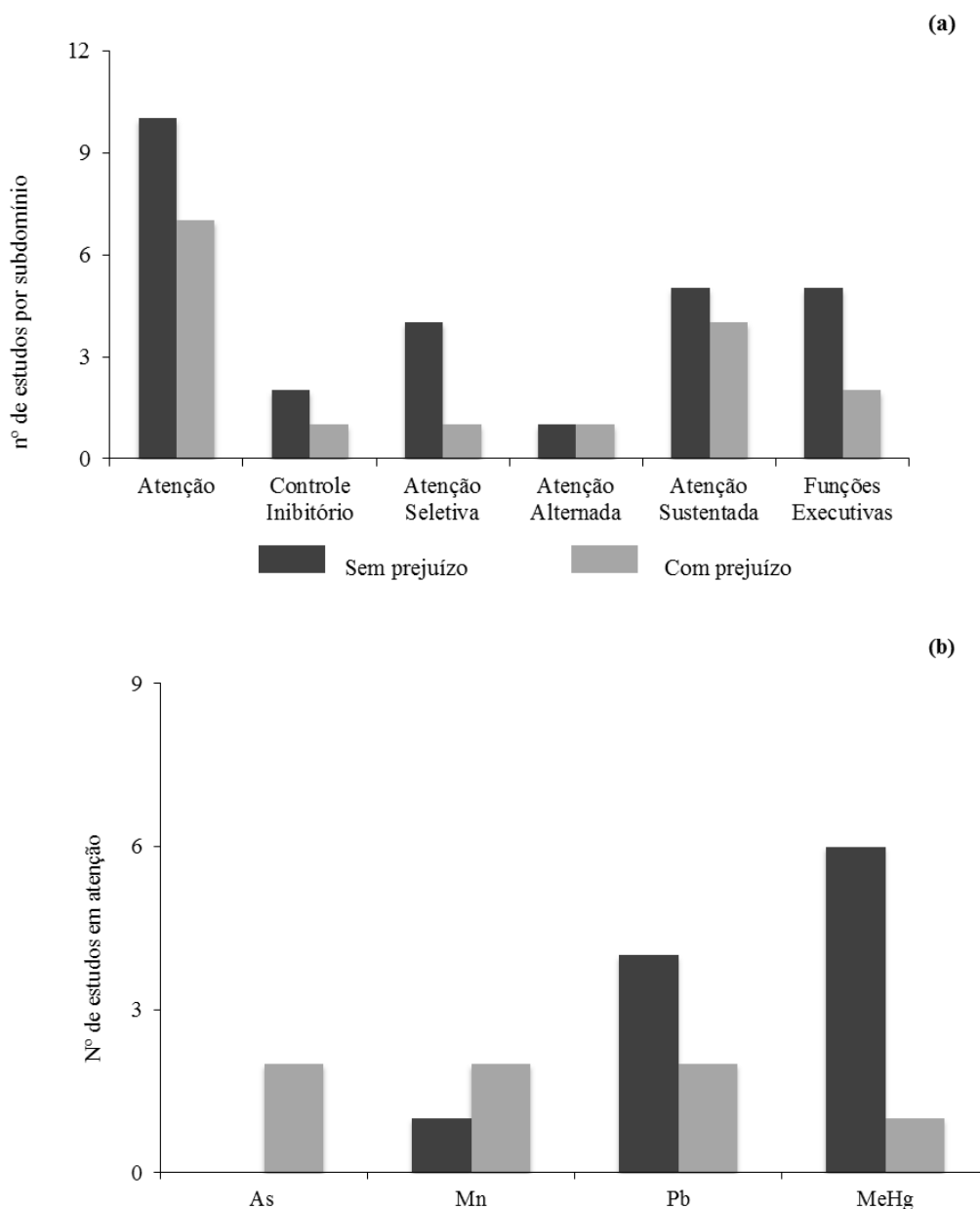


Figura 2 - Número de estudos que pesquisaram a função da Atenção sem e com prejuízos distribuídos por: (a) subdomínios; (b) Metais: As (Arsênico), Mn (Manganês), Pb (Chumbo) e MeHg/Hg (Metilmercúrio e Mercúrio).

Em relação às Funções Executivas e exposição ao Pb, houve prejuízos em dois entre três estudos que avaliaram esta função (Chiodo et al., 2004; Surkan et al., 2007).

Estes estudos utilizaram o instrumento WCST para avaliação de categorização, com crianças dos EUA de 6 a 10 anos (Surkan et al., 2007) e de 7,5 anos (Chiodo et al., 2004) demonstrando prejuízos significativos através dos erros de perseveração e do número de categorias realizadas.

Atenção e Mercúrio(Hg)

Quando avaliados os estudos com Hg, apenas um dentre sete indicou prejuízo associado à função da Atenção (Figura 2b). O estudo de Grandjean et al. (1997) revelou associação entre o Tempo de Reação obtido na tarefa de Atenção Sustentada do instrumento CPT e as concentrações de Hg. Maior Tempo de Reação tem sido associado a processamentos mentais mais lentos e que estão interligados ao sistema da Atenção. Outras seis investigações com MeHg não encontraram qualquer associação com as tarefas de Atenção. Dois outros estudos utilizaram especificamente o CPT e não encontraram correlação (Cao et al., 2010; Myers et al., 2003). As outras medidas de Atenção utilizadas que não encontraram correlação foram a subescala de Atenção da MSCA (Palumbo et al., 2000), os subtestes de Atenção e Funções Executivas do NEPSY (Cao et al., 2010) e o Stroop de Cor/Palavra (Surkan et al., 2009).

As Funções Executivas foram avaliadas em quatro pesquisas por diferentes instrumentos, não apresentando correlações entre o desempenho das crianças e as concentrações de Hg analisadas (Cao et al., 2010; Freire et al., 2010; Palumbo et al., 2000; Surkan et al., 2009). Foram utilizados diferentes instrumentos: escala de Funções Executivas da MSCA (Freire et al., 2010; Palumbo et al., 2000), Teste das Trilhas e WCST (Surkan et al., 2009) e os subtestes do domínio de Atenção e Funções Executivas do NEPSY (Cao et al., 2010).

Considerações finais

A revisão sistemática das investigações permitiu fazer um levantamento dos prejuízos nos domínios da Memória e da Atenção em crianças e adolescentes expostos a metais com potencial neurotóxico. Os estudos com crianças expostas a metais estão em desenvolvimento e nem sempre são completos ao avaliarem as funções cognitivas. Esse quadro heterogêneo dificulta a comparação dos estudos, já que estes apresentam idades e instrumentos diferentes. Cabe ressaltar que os estudos analisados abrangem

populações de vários países, o que traz diferenças culturais marcantes que não puderam ser retratadas nessa revisão. Deve ser destacada a dificuldade de acesso a participantes, por se tratar de um público de faixa etária específica e com condição de exposição frequente a metais. Os tipos de exposição variaram a depender do metal e da fonte de exposição, sendo identificado nas pesquisas: comunidades que vivem nas proximidades de atividades industriais, poluição ambiental, consumo de peixe ou animais marítimos com níveis elevados de MeHg e água de poços com concentrações de Mn. Outras pesquisas foram realizadas em áreas urbanas na qual não é possível verificar a fonte direta de exposição a determinados metais.

Esta revisão mostrou que têm sido utilizados diferentes testes na avaliação dos efeitos neuropsicológicos nas funções da Memória e da Atenção. A relação exposição e efeitos neurotóxicos sobre a função da Memória e da Atenção foram relatados por algumas pesquisas, enquanto que em outras não foi encontrada tal relação. Dos 28 estudos que avaliaram o domínio da Memória 21 relataram prejuízos na Memória. Os componentes da Memória com prejuízo nos estudos foram avaliados principalmente por tarefas de apresentação de uma série de conteúdos verbais e visuais para avaliar a capacidade de aprendizado e memorização e posterior evocação destes conteúdos (Memória Visual, Memória para Histórias, Memória para Desenhos e Aprendizagem Verbal). O comprometimento da Memória Operacional foi observado principalmente através do desempenho das crianças na tarefa clássica de Amplitude de Dígitos. A tarefa consiste na repetição de sequências crescentes de números na ordem direta e inversa e revelou ser sensível na identificação de declínio na tarefa associado à exposição de metais neurotóxicos, apesar de seus limites para observação da capacidade de Memória Operacional (Baddeley, 2012). Também foram utilizados instrumentos que avaliam a capacidade de aprendizado, através da exposição de forma repetida ao conteúdo seja verbal ou visual da tarefa para a criança. Nas investigações revisadas foram utilizadas tarefas com lista de aprendizagem de palavras que revelaram desempenho inferior associado à exposição aos metais.

Quanto ao domínio da Atenção, os resultados se diferenciaram a depender do tipo de metal analisado. Em relação ao As foram revisados duas investigações e ambas relataram prejuízos na Atenção Sustentada, Alternada e Seletiva. A correlação com Mn foi encontrada em duas investigações entre três indicando o comprometimento da

Atenção e Controle Inibitório. Já as pesquisas que avaliaram à exposição ao Pb (n=6) e ao MeHg (n=7) os prejuízos foram em menor quantidade, observado pela maior quantidade de estudos sem correlações com o Pb e o Hg dentre os revisados. Ressaltam-se dois estudos que apresentaram comprometimento em tarefas de Atenção e de Atenção Sustentada associados ao Pb e um estudo que identificou o comprometimento da Atenção Sustentada relacionada à exposição de MeHg.

Tanto a Memória, quanto a Atenção são domínios importantes das funções cognitivas e essenciais para o desenvolvimento de novas habilidades e para a aprendizagem da criança, tanto no sentido de estabelecer base para aquisição do conhecimento, quanto permitindo a concentração e administração de diferentes atividades que possam competir entre si. Portanto ressaltamos a importância de novas pesquisas na área com intuito de identificar os efeitos neurotóxicos dos diferentes metais e que incluam avaliação dos diferentes componentes da Memória e da Atenção.

CAPÍTULO 4 – ESTUDO EMPÍRICO 2:

PERFIL NEUROPSICOLÓGICO E SOCIODEMOGRÁFICO DE CRIANÇAS EXPOSTAS À POLUIÇÃO DE ATIVIDADE METALÚRGICA

Introdução

A Neuropsicologia estuda a relação entre cérebro e comportamento através da investigação dos déficits nas funções cognitivas e suas correlações com alterações neuroanatômicas (Lezak et al., 2004). O cérebro em desenvolvimento possui uma maior susceptibilidade a danos estruturais e funcionais capazes de prejudicar a cognição, e particularmente por ser mais sensível a fatores ambientais (Faustman, Silbernagel, Fenske, Burbacher, & Ponce, 2000; Grandjean & Landrigan, 2006). Por exemplo, crianças são especialmente vulneráveis aos efeitos neurotóxicos. Substâncias neurotóxicas interferem no desenvolvimento cognitivo, principalmente quando são considerados os períodos sensíveis e as janelas desenvolvimentais, uma vez que, esses períodos são susceptíveis a apresentarem danos por conta de agentes tóxicos (Koger, Schettler, & Weiss, 2005).

Uma das maneiras de avaliar os efeitos cognitivos de exposição ambiental a agentes tóxicos é através da avaliação neuropsicológica (AN). Lezak et al. (2004) definem a AN como um método para examinar o cérebro através do estudo e observação de seus comportamentos produzidos, e traçando correlatos com estruturas neuroanatômicas. A investigação do funcionamento cerebral na AN é acessada através dos comportamentos produzidos e expressados em diferentes domínios, como memória, linguagem, sensório-motor, atenção, funções cognitivas e cognição social.

Alterações cognitivas e comportamentais detectadas através da AN têm sido relacionadas à exposição humana a metais como chumbo (Pb), mercúrio (Hg) e manganês (Mn) (Carvalho et al., no prelo; Lidsky, 2003; Menezes-Filho, Bouchard, Sarcinelli, & Moreira, 2009). A exposição pode levar também a efeitos clínicos mais graves, podendo causar doenças e eventualmente levar à morte (Dobson et al., 2004; Mergler et al., 1999). Os recursos naturais são importantes para um país em desenvolvimento e sua extração e transformação produzem impacto tanto no ambiente,

quanto na saúde humana (Charron, 2012). A detecção precoce das alterações neuropsicológicas e comportamentais é importante para prevenir prejuízos futuros relacionados ao longo prazo de exposição de uma população. A AN é um dos importantes recursos que têm sido utilizados para avaliar os efeitos adversos sobre a saúde e sua associação com um contínuo de exposição.

O estudo de populações expostas ambientalmente a metais neurotóxicos estimula a investigação de algumas questões relacionadas às características sociodemográficas que também interferem no desenvolvimento de funções neuropsicológicas. Cada vez mais, tem sido demonstrada a influência da condição socioeconômica, educacional e de características de estimulações ambientais no desenvolvimento das funções cognitivas e comportamentais. Menor nível de escolaridade tem sido apontado, em muitos estudos, como uma variável importante na compreensão do processamento neuropsicológico e geralmente associado a um desempenho inferior nos testes neuropsicológicos (Parente, Scherer, Zimmermann, & Fonseca, 2009). Outros fatores relacionados à prejuízos no desenvolvimento das funções cognitivas são o nível de escolaridade dos pais e a qualidade de estimulação nos ambientes familiares (Anjos et al., 2005), assim como déficits nutricionais (Lozoff, Jimenez, & Wolf, 1991; Walker et al., 2007). A desnutrição representa uma maior vulnerabilidade às crianças expostas a metais com potencial neurotóxico, pois influencia nos mecanismos de absorção e transporte no organismo, principalmente os relacionados ao ferro (Dobson et al., 2004; Erikson et al., 2007; Fonseca, Torres, & Malm, 2007; Wasserman, Liu, Factor-Litvak, Gardner, & Graziano, 2008).

O presente estudo faz parte do projeto que avalia os “Efeitos da exposição ambiental do Mn sobre a saúde de duas comunidades”. As comunidades de Cotegipe e Santa Luzia estão localizadas a uma distância de até 3,5 quilômetros de uma planta industrial que processa ligas de ferro-manganês, situadas na zona metropolitana de Salvador-BA. O principal agente neurotóxico liberado no ar atmosférico que é gerado da atividade industrial é o Mn, considerado neurotóxico em concentrações excessivas. Estudos anteriores realizados na comunidade de Cotegipe revelaram a média de 0,11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de manganês no ar atmosférico, considerada superior às localidades rurais e urbanas consideradas como não poluídas, que apresentam concentração de 0,01 a 0,07 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Menezes-Filho et al., 2011). Altos índices de Mn no cabelo das crianças (média: 11,5 $\mu\text{g}/\text{g}$) e de suas mães foram relacionados ao déficit intelectual (Menezes-Filho et al.,

2011; Menezes-Filho, Paes, et al., 2009). Sendo assim, considera-se que essas comunidades sejam vulneráveis à poluição atmosférica decorrente da atividade industrial de uma metalúrgica nessa região. As comunidades de Cotegipe e Santa Luzia estão localizadas em distâncias diferentes em relação ao foco de exposição. Diante do contexto apresentado, este estudo tem por objetivo comparar o desempenho em testes neuropsicológicos de crianças de duas comunidades que estão sob influência de contaminantes da atividade industrial.

Métodos

Participantes do estudo

Este estudo foi realizado nas comunidades de Cotegipe e Santa Luzia, no município de Simões Filhos - Bahia. Cada comunidade compõe um grupo do presente estudo. As residências da comunidade de Cotegipe situam-se num raio de até 1,5 km da planta metalúrgica, enquanto que as residências da comunidade de Santa Luzia situam-se a uma distância entre 2 até 3,5 km da planta metalúrgica. Primeiramente foram realizadas visitas preliminares para levantar o número de crianças e famílias das comunidades. Cada comunidade possui uma escola pública, na qual estuda a maioria das crianças. As escolas foram contatadas e foi fornecida aos pesquisadores uma lista com os nomes e idades das crianças. Além dessas informações, foram feitas visitas nas casas das duas comunidades e foram marcadas reuniões com pais, mães e professores a fim de explicar o objetivo da pesquisa e convidar as díades (mãe-criança) para participarem do estudo. A quantidade de díades que aceitaram participar do estudo foi de 82 crianças e suas respectivas mães ou responsáveis. O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira da Universidade Federal da Bahia, com parecer de aprovação número 027/2011.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: idade entre 7 e 12 anos, residência em uma das comunidades por pelo menos 1 ano, matrícula e frequência à escola da respectiva comunidade. Os critérios de exclusão foram: doenças neurológicas atuais, seqüela de paralisia cerebral, epilepsia e acidente vascular cerebral, traumatismo cranioencefálico, tumor, alteração sensorial auditiva/verbal grave, incapacidade de resposta aos critérios dos testes por comprometimento motor. As crianças que obtiveram um QI estimado (Mello et al., 2011) abaixo de 67 foram excluídas, ou seja

equivalente ao QI limítrofe considerando o erro padrão (QI Limítrofe = $70 \pm 3,20$, p. 168, Wechsler, 2002). Dentre as crianças autorizadas pelos responsáveis, 87 crianças participaram da triagem, sendo 1 excluídas por possuírem QI menor que 67, 1 por possuir déficit sensorial, 1 por ter síndrome de down e 6 por estarem fora da faixa de idade. Sendo assim, participaram do presente estudo 78 crianças.

Coleta de dados

Avaliação Neuropsicológica e Questionários

A primeira etapa consistiu na avaliação intelectual das crianças. As crianças que preencheram os critérios de inclusão foram avaliadas na segunda etapa individualmente em até duas sessões com a duração média de até uma hora e meia ao todo de avaliação, em uma sala disponibilizada na escola da comunidade. Uma equipe composta por quatro estudantes de psicologia e cinco psicólogos foi treinada e monitorada para fazerem as avaliações neuropsicológicas das crianças e as entrevistas das características sociodemográficas com os responsáveis (preferencialmente mães). Os instrumentos foram selecionados considerando os diferentes domínios das funções cognitivas que são sugeridos em estudos prévios de populações com exposição ao Mn (Zoni et al., 2007). A inteligência das mães também foi avaliada, uma vez que é amplamente reconhecido na literatura que essa função está relacionada ao desempenho intelectual de seus filhos (Breslau et al., 2001). Os pais ou responsáveis responderam a um questionário sobre as características sociodemográficas e com informações das crianças referentes às condições da gravidez e de saúde da criança. Os instrumentos neuropsicológicos utilizados no estudo foram os seguintes:

Escala Wechsler de Inteligência (Wechsler, 2002): foi aplicada a versão reduzida para estimar o QI dos participantes: WISC-III para as crianças e WAIS-III para as mães ou cuidadoras. O QI estimado é obtido a partir da soma dos escores ponderados dos subtestes Vocabulários e Cubos. Mello et al. (2011) encontraram que o QI estimado da forma reduzida apresentou uma alta correlação com o QI total obtido pela aplicação da escala completa. Esses resultados sugerem que a utilização do QI estimado pode ser feita quando há uma restrição de tempo ou quando se tem por objetivo fazer uma triagem, como o do presente estudo.

Atenção Sustentada (TAVIS-III – Teste de Atenção Visual 3ª edição)(Duchesne & Mattos, 1997): avalia a atenção sustentada através de um teste de desempenho contínuo. É um instrumento brasileiro computadorizado e possui dados normativos de 6 a 17 anos. A criança é solicitada a apertar o botão de um controle o mais rápido possível, assim que enxergar o estímulo-alvo, que aparece de vez em quando em uma tela. O teste possui duas versões: de 7 a 11 anos (estímulo alvo = relógio, com duração de 6 minutos) e a versão de 12 a 17 anos (estímulo-alvo = ponto vermelho, com duração de 10 minutos). Os escores obtidos são dados pelo tempo de reação, erros por ação, erros por omissão e número de acertos. Os erros por ação são os registros da emissão de uma resposta quando esta não deveria ser dada, o que pode ser compreendido como dificuldade em inibir uma resposta, enquanto que o erro por omissão é considerado a ausência de resposta diante de um estímulo-alvo. O tempo de reação médio (TRM) é definido pelo tempo em milisegundos (ms) que a criança leva para apertar o botão, desde o momento que aparece o estímulo na tela até a emissão da resposta da criança no controle.

Inibindo Resposta (NEPSY-II - Avaliação Neuropsicológica do Desenvolvimento) (Argollo et al., 2009; Korkman, Kirk, & Kemp, 2007). Inibindo Resposta (IR) é uma tarefa que avalia controle inibitório que consta de seis itens de avaliação agrupados em duas partes: figuras geométricas e setas. As duas partes são divididas em três tarefas que são agrupadas para gerarem os escores em nomeação, inibição e mudança. A tarefa de nomeação consiste em nomear os estímulos que são apresentados. A tarefa de inibição consiste em inibir a resposta preponderante para que seja dito a nomeação do outro estímulo. A tarefa de mudança consiste em alternar respostas de nomeação e inibição sinalizados pela cor dos estímulos alvos (branco ou preto). Essa última tarefa é a mais complexa já que envolve uma mudança alternada da atenção e a manutenção de duas regras. Nos seis itens são registrados o tempo total de realização os erros não corrigidos e os erros autocorrigidos, que juntos compõem os erros totais de cada condição (nomeação, inibição e mudança) e a somatória de erros totais do teste.

Produzindo Palavras (PP) (NEPSY-II) é um teste de fluência verbal composto de quatro tarefas. Duas compõem o domínio semântico (categorização de animais e de comidas e bebidas) e outras duas o domínio fonológico (fluência de palavras iniciadas com a letra “S” e “F”). A tarefa consiste em dizer todas as palavras que o examinando puder lembrar, no tempo máximo de 60 segundos para cada uma das quatro categorias.

Avalia a capacidade de buscar palavras através de categorias conhecidas tarefas relacionadas à memória semântica e às funções executivas.

Teste de classificação de Cartas Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test - WCST) – versão computadorizada com 64 cartas (Kongs, Thompson, Iverson, & Heaton, 2008): avalia flexibilidade cognitiva, perseveração, manutenção de estratégias para solução de problemas, habilidades relacionadas às funções executivas. Tem por objetivo que o examinando encontre diferentes possibilidades de classificação (cor, forma e número), através de dicas oferecidas para cada carta do teste que mudam a cada 10 respostas certas emitidas de uma categoria.

Memória para Lista de palavras (MLP) (NEPSY-II): possui uma estrutura semelhante à tarefa clássica de lista de memória do paradigma de aprendizagem auditivo-verbal de Rey. Nesta tarefa, o examinador lê uma lista (A) de 15 palavras e a criança repete o máximo de palavras que puder lembrar, sendo que este procedimento é repetido cinco vezes consecutivas (ensaios de 1-5), em seguida é lida uma nova lista (B) de interferência e recordada pela criança. Após a lista B de interferência, a criança é solicitada a dizer todas as palavras que puder lembrar da lista A (escore de recordação livre de curto prazo). Depois de 30 minutos, a criança é solicitada a dizer todas as palavras que lembrar da lista A, configurando o escore em recordação livre tardia. Avalia a curva de aprendizagem através da soma dos ensaios de 1 a 5.

Dígitos WISC-III (Wechsler, 2002) e *Cubos de Corsi* (Kessels, van Zandvoort, Postma, Kappelle, & de Haan, 2000) correspondem a dois testes clássicos e bem conhecidos na literatura que avaliam a memória de curto prazo e operacional. As duas tarefas possuem a mesma lógica de repetir sequências de números (Dígitos) ou toques em cubos (Cubos de Corsi) na ordem direta (OD) e ordem indireta (OI), representando memória de curto prazo e operacional, respectivamente. A tarefa de dígitos avalia o componente verbal e a de toques em cubos o componente visual.

Grooved Pegboard Test (GPT) é uma tarefa que avalia destreza motora da mão dominante e não dominante. Registra-se o tempo de realização da prova em segundos para encaixar 25 pinos de ferros em uma plataforma. Os escores do teste são: velocidade motora, número corretos de pinos encaixados e número de quedas (erros - quantidades de vezes que deixou um pino cair).

Dados Antropométricos

Foram registrados o peso, altura e circunferência da cabeça das crianças que, junto com a idade, foram utilizadas para gerarem os seguintes índices antropométricos: peso por idade, altura por idade e índice de massa corporal (IMC) por idade. Esses índices foram convertidos em escore Z e gerados pelo programa WHO AnthroPlus, versão 1.0.4, que fornece referências da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2007 abrangendo as idades de 5 a 19 anos. A baixa estatura foi definida pelo z escore altura-por-idade < -2 , indicador de desnutrição (*wasting*) através do z-score do índice de massa corporal (IMC) por idade < -2 e sobrepeso do z-score IMC por idade > 2 (WHO, 2006).

Análise estatística

Foi realizada inicialmente análise descritiva através da média, desvio padrão, mediana, valores mínimos e máximos dos escores dos testes neuropsicológicos das crianças de Santa Luzia e Cotegipe. Foram realizados testes de normalidade de *Kolmogorov-Smirnov*, *Shapiro-Wilk* e o teste de *Levene* para a homogeneidade das variâncias. A partir da análise dos gráficos de boxplot foram identificados valores extremos (*outliers*) na distribuição nos escores de Vocabulários, Erros Persevativos e de Fluência semântica. Após a retirada dos valores *outliers*, a distribuição dos escores apresentou normalidade. Para a comparação entre as duas comunidades foi utilizado o teste estatístico de *Mann-Whitney*, *Qui Quadrado* e *Kruskal-Wallis* para as variáveis com distribuição não-paramétrica e o teste *T de Student* para variáveis com distribuição normal. O efeito de magnitude foi calculado entre os grupos para determinar a força das diferenças observadas. O *d* de Cliff para as variáveis não paramétricas (Macbeth, Razumiejczyk, & Ledesma, 2011) e o *d* de Cohen para as variáveis paramétricas (Conboy, 2003). Para análise da correlação entre as variáveis do estudo, os grupos de Santa Luzia e Cotegipe foram agrupados e analisados juntos, através da correlação de Spearman. A correlação de Pearson foi calculada também para as variáveis com distribuição normal, a fim de analisar a variância explicada entre as variáveis. As análises foram realizadas no programa SPSS 18.0 pra Windows (SPSS Inc., Chicago, IL) e o nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

Características dos participantes do estudo

Tabela 1 - Dados sociodemográficos dos participantes das duas comunidades do estudo.

	Cotegipe	Santa Luzia	<i>p</i> -Valor
	Média(DP)	Média (DP)	
Idade (anos)	9,50 (1,59)	9,38 (1,65)	0,80
	N (%)	N (%)	
	44 (56%)	34 (44%)	
Sexo – Masculino	26 (59%)	15 (44%)	0,19
Mora com quem:			
Pais	23 (56%)	16 (48%)	0,51
Só com a mãe ou outros	18 (44%)	17 (52%)	
Renda Familiar			
Até meio salário	6 (14%)	11 (32%)	0,04*
1 salário mínimo	17 (41%)	14 (41%)	
Acima de 1 e até 2 salários	19 (45%)	9 (26%)	
Frequentou a pré-escola – SIM	28 (79%)	23 (74%)	0,73
Tabagismo no domicílio – SIM	4 (10%)	18 (58%)	0,00001 ***
Hospitalização devido a diarreias ou outras infecções	11 (29%)	13 (43%)	0,22
Características da gestação	SIM N(%)	SIM N(%)	
Gestação na comunidade	36 (86%)	26 (82%)	0,20
Problemas na gravidez	5 (13%)	8 (26%)	0,15
Complicações no Parto	6 (15%)	4 (13%)	0,54
Bebida alcoólica na gravidez	7 (18%)	5 (17%)	0,57
Fumo na gravidez	0 (0%)	5 (17%)	0,01**
	Média(DP)	Média (DP)	<i>p</i>-Valor
Peso ao nascer (gramas)	3043,93 (698,44)	3450,95 (714,69)	0,04*
Tempo de gestação	37,94 (2,61)	37,69 (2,61)	0,66
Estrutura da residência			
Nº de pessoas na casa	4,88 (1,38)	5,09 (1,72)	0,98
Nº de cômodos na casa	4,14 (0,87)	4,21 (0,48)	0,52
Escolaridade da Mãe (anos)	7,46 (3,71)	6,64 (3,27)	0,33
QI materno	90,47 (11,84)	81,94 (7,55)	0,001**
Idade Materna	36,08 (8,05)	34,97 (11,12)	0,48
Dados Antropométricos			
Z escore altura por idade	0,14 (1,03)	-0,44 (1,13)	0,02*
Z escore peso por idade	0,26 (0,90)	-0,10 (0,63)	0,40
Z escore IMC por idade	-0,58 (1,08)	-0,21 (1,37)	0,19
IMC	15,84 (2,05)	17,11 (3,94)	0,12
	N (%)	N (%)	
Baixa estatura	1 (2,8%)	3 (9,1%)	
Indicador de desnutrição	2 (5,6%)	2 (6,1%)	
Sobrepeso	1 (2,8%)	1 (3,0%)	

Testes estatísticos: *Mann-Whitney*, *Qui Quadrado* e *Kruskal-Wallis*.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Participaram do estudo 78 díades (criança - principal cuidador), sendo 44 crianças da comunidade de Cotegipe e 34 da comunidade de Santa Luzia. Todas as crianças participaram da avaliação neuropsicológica, uma criança não concluiu a bateria de avaliação neuropsicológica. As cuidadoras foram preferencialmente as mães, 70 responderam ao questionário sócio-demográfico e realizaram o teste do QI estimado. Foram coletados os dados antropométricos de 69 crianças. Os dados sociodemográficos e antropométricos estão apresentados na Tabela 1.

As crianças da comunidade de Santa Luzia apresentaram maior peso ao nascer e suas mães relataram com maior frequência haver fumado pelo menos alguma vez (17%) durante a gestação. Em relação aos dados antropométricos, as crianças da comunidade de Santa Luzia apresentaram menor z escore altura por idade. Não houveram diferenças significativas entre as Comunidades em relação ao tempo de gestação das crianças. As mães das crianças da comunidade de Santa Luzia apresentaram um QI Estimado em média menor que as mães de Cotegipe ($p=0,001$). As residências das crianças da comunidade de Santa Luzia demonstraram maior frequência de tabagismo no domicílio (58%). A distribuição de renda familiar evidenciou que as famílias de Santa Luzia possuem uma renda menor que as famílias de Cotegipe. As demais características sociodemográficas idade, sexo, residir na comunidade desde o nascimento, características da gestação e parto, hospitalização, frequência na pré-escola e estrutura da residência, não se diferenciaram entre as duas comunidades.

Avaliação Neuropsicológica

A tabela 2 mostra as comparações dos escores nos testes neuropsicológicos com distribuição não normal e a Tabela 3 apresenta as comparações dos resultados dos testes com distribuição normal para as duas comunidades. Em relação ao domínio da inteligência, o QI estimado e o subteste de vocabulários não se diferenciaram entre os grupos. O desempenho em Cubos do WISC-III foi diferente entre os grupos, com um menor desempenho das crianças da comunidade de Santa Luzia, que obtiveram uma mediana de 6,5 no escore ponderado. Este escore ficou abaixo da média de referência dos subtestes do WISC-III ($M=10\pm 3$). O tempo de realização no teste do Grooved Pegboard não se diferenciou entre as comunidades. A quantidade de erros registrados revelou que 41% das crianças de Santa Luzia obtiveram pelo menos 1 erro (queda) para a mão dominante, enquanto que para a mão não-dominante foi observado o inverso nas

crianças de Cotegipe, que tiveram maior frequência (48%) de haver feito pelo menos 1 erro (Tabela 2).

Tabela 2 – Comparação entre as duas comunidades do desempenho nos Testes Neuropsicológicos e Tamanho de Efeito (Testes não paramétricos).

	Cotegipe (n=44)	Santa Luzia (n=34)	<i>p</i> Valor	<i>D de Cliff</i>
	Mediana (Amplitude)	Mediana (Amplitude)		
WISC III - Ponderados				
Cubos	7,00 (3 – 16)	6,50 (3 – 11)	0,044*	0,26
Grooved PegBoard Test				
Dominante (mão)				
Tempo Total (seg.)	92,00 (59 – 300)	91,50 (59 – 300)	0,499	
1 ou 2 erros (%)	34% (0 – 2)	41% (0 – 2)		
Não-dominante (mão)				
Tempo Total (seg.)	101,00 (63 – 300)	103,50 (65 – 300)	0,406	
1 ou mais erros (%)	48% (0 – 3)	38% (0 – 4)		
MLP Nepsy-II				
(Memória e Aprendizado)				
Recordação livre de curto prazo	8,5 (0 – 14)	7,0 (3 – 13)	0,262	
Recordação Tardia (30 min.)	9,00 (1 – 14)	8,00 (3 – 14)	0,076	
Efeito Aprendizagem	5,0 (-1 – 9)	4,0 (-1 – 9)	0,445	
Memória de curto Prazo e Operacional (Span)				
Dígitos OD	4,0 (2 – 6)	5,0 (3 – 7)	0,279	
Dígitos OI	3,0 (0 – 6)	2,0 (0 – 5)	0,002**	0,38
Cubos de Corsi OD	5,0 (3 – 8)	4,0 (2 – 6)	0,006**	0,35
Cubos de Corsi OI	4,0 (0 – 6)	3,0 (0 – 6)	0,214	
TAVIS-Atenção Sustentada				
Tempo de reação (ms)	557 (390 – 1477)	591 (383 – 1369)	0,682	
Erros por omissão	0 (0 – 6)	0 (0 – 6)	0,381	
Erros por ação	1 (0 – 115)	1 (0 – 37)	0,593	
Erros por ação percentil (%)	12% (0 – 77)	12% (0 – 77)	0,708	
WCST Escores				
Nº de Categorias Completadas	2 (0–4)	2 (0 – 4)	0,599	
Ensaio para Comp. 1ª categoria	14 (10–65)	18 (10 – 65)	0,986	
Inibindo Respostas (IR) - Nepsy-II				
Erros em nomeação	2,5 (0 – 11)	6 (0 – 17)	0,047*	0,26
Tempo em nomeação (seg.)	62,50 (41 – 128)	68,50 (37 – 124)	0,076	
Erros em inibição	9,50 (0 – 31)	10,00 (1 – 33)	0,505	
Tempo em inibição (seg.)	88,50 (54 – 163)	93,00 (55 – 217)	0,496	
Erros em mudança	20,0 (3 – 36)	22,0 (3 – 41)	0,457	
Soma dos Erros de IR	34,0 (7 – 67)	36,0 (7 – 70)	0,413	

MLP- Memória para Lista de Palavras; OD – Ordem Direta; OI – Ordem Indireta; WCST – Wisconsin Card Sorting Test

Teste *U* de Mann Whitney e Teste de Chi Quadrado.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Tabela 3 – Comparação entre o desempenho neuropsicológico entre os grupos e o tamanho de efeito (Testes paramétricos).

	Cotegipe (n=44)		Santa Luzia (n=34)		<i>p</i> Valor	<i>D de Coehn</i>
	Média	DP (Amplitude)	Média	DP(Amplitude)		
WISC-III - Ponderados						
QI Estimado	93,28	13,43 (68 – 123)	89,41	12,49(70 – 117)	0,200	-
Vocabulários	9,67	2,54 (4 – 14)	9,58	2,67(5 – 15)	0,881	-
MLP Nepsy-II (Memória e Aprendizado)						
Ensaio A1-5 Total	38,52	9,02 (21 – 57)	37,29	9,93(16 – 58)	0,570	-
WCST						
Erros Perseverativos	13,50	4,89 (1 – 20)	14,82	5,95(5 – 29)	0,312	-
Fluência Verbal - PP Nepsy-II						
Semântica Total	17,91	5,01 (8 – 29)	17,82	4,74(8 – 27)	0,941	
Fonêmica Total	7,98	4,26 (1 – 18)	6,00	3,53(0 – 12)	0,033*	0,56
Inibindo Respostas						
Tempo em Mudança (seg.)	111,00	22,17 (77 – 166)	122,64	26,23(71 – 178)	0,057	-

Teste *t* de Student

* $p < 0,05$

Nos índices de recordação livre de curto prazo, efeito de aprendizagem e Ensaio A1-5 Total em memória para lista de palavras (MLP) não foram encontradas diferenças significativas entre as comunidades. Apesar disso, nesses mesmos índices, as crianças da comunidade de Santa Luzia apresentaram menores escores do que as crianças da comunidade de Cotegipe. Observou-se um valor *p* marginalmente significativo na comparação do escore Recordação Tardia de MLP ($p=0,076$), no qual houve uma recordação média de 9 palavras no Grupo de Santa Luzia e de 8 palavras no Grupo de Cotegipe. O subteste de Dígitos OI revelou diferença significativa entre os grupos, houve um desempenho inferior do grupo de Santa Luzia, que em média, recordou 2 dígitos, enquanto que o grupo de Cotegipe, em média, recordou 3 dígitos. O tamanho do efeito foi calculado e indicou uma diferença entre os grupos de 0,38 (*d* de Cliff, Tabela 2). Na tarefa de Span visual do Cubos de Corsi, o alcance direto foi significativamente inferior para o grupo de Santa Luzia, com um tamanho de efeito de 0,35 (*d* de Cliff, Tabela 2). Os alcances de Dígitos ordem direta e Cubos de Corsi ordem indireta não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

As tarefas que incluíram o tempo de realização (tempo de reação para detecção de estímulos, velocidade motora e velocidade na tarefa de inibição e tarefa de mudança de resposta) demonstraram que o grupo de Santa Luzia obteve um desempenho mais lento, apesar dos escores não se diferenciarem de forma significativa (Tabela 2). O tempo de reação registrado na tarefa de atenção sustentada do TAVIS-III foi abaixo do que o esperado para a idade (percentil<25) em 72,5% no grupo de Cotegipe e em 73,5% no grupo de Santa Luzia. No escore do tempo de realização na tarefa de mudança atencional, que envolve uma inibição de comportamento mais complexa, o grupo de Santa Luzia foi mais lento e a diferença entre os grupos foi marginalmente significativa ($p=0,057$).

Em relação à quantidade de erros nas tarefas de Inibindo Respostas (IR), houve diferença significativa na tarefa de nomeação de estímulos, com mais erros cometidos pelas crianças do grupo de Santa Luzia. As demais tarefas que registraram quantidade de erros (erros perseverativos, erros de inibição, erros de mudança atencional, erros por ação e erros por omissão) não apresentaram diferença entre os grupos. A quantidade de erros por ação das duas comunidades foi equivalente ao percentil 12 em relação aos dados normativos do TAVIS-III, considerado abaixo da média. O teste de Fluência Fonológica apresentou diferença significativa entre os grupos, a produção total foi, em média, de 6 palavras do Grupo de Santa Luzia, enquanto que o grupo de Cotegipe obteve uma produção média de aproximadamente 8 palavras. O tamanho de efeito da diferença entre os grupos foi de 0,56 (d de Cohen), considerada uma diferença de magnitude forte (Tabela 3). O teste de Fluência Semântica não apresentou diferença entre grupos.

Análise de correlação entre os índices Neuropsicológicos

A Tabela 4 apresenta a matriz de correlações entre os escores neuropsicológicos e os dados sociodemográficos. Os índices que apresentaram maior quantidade de correlações com os demais testes foram os escores em Fluência Fonológica, Dígitos OI, Cubos de Corsi OI, tempo em nomeação de IR e o tempo total do Grooved Pegboard em ambas as mãos. A soma dos pontos corretos de Dígitos OI e Cubos de Corsi OI correlacionaram diretamente com os escores em Memória de lista de Palavras (MLP, ensaios 1-5), Fluência Semântica e Fonológica e inversamente com velocidade motora do Grooved Pegboard, Tempo em Nomeação e Inibição, apresentados na Tabela 4, com coeficientes de correlação de Spearman variando de 0,240 a 0,575 ($p < 0,05$). A soma dos Erros em IR e os escores em Fluência Semântica e Fonológica obtiveram correlações moderadas com a maioria dos índices neuropsicológicos. O QI da criança correlacionou diretamente e moderadamente com Dígitos e Cubos de Corsi OI e Fluência Fonológica e inversamente com Tempo em Nomeação de IR e Soma dos Erros em IR. A correlação de Pearson foi observada entre o QI da criança e as seguintes variáveis: Fluência Fonológica ($r=0,381$; $p=0,001$), Tempo em Nomeação de IR ($r= -0,246$; $p=0,031$) e Nível Conceitual do WCST ($r=0,345$; $p=0,003$) (dados não mostrados nas tabelas).

O escore de MLP da soma dos ensaios 1-5 (curva de aprendizagem) correlacionou moderadamente com Cubos de Corsi OI, MLP Recordação Tardia e Fluência Semântica. O desempenho da curva de aprendizagem em MLP (1-5) explicou 27,4% da variância da geração de palavras no teste de Fluência Semântica e 14,1% da variância em Fluência Fonológica, além de explicar 12,7% da variância do desempenho no Tempo em Nomeação ($p < 0,001$) (dados não mostrados em tabelas).

As correlações significativas entre os índices dos testes neuropsicológicos obtiveram direção esperada de acordo com os desempenhos (Tabela 4). Observou-se que quanto maior a quantidade de Soma dos Erros em IR e Erros Perseverativos (WCST), mais lentas as crianças foram nas tarefas de Velocidade Motora do GPT e Tempo de Reação do TAVIS-III. Encontrou-se que quanto melhor os escores em Dígitos e Cubos de Corsi na Ordem Indireta, MLP e Fluência Verbal, mais rápidas as crianças foram em Tempo em Inibição de IR e Velocidade Motora das duas mãos. Erros Perseverativos (WCST) correlacionaram negativamente com Dígitos na Ordem Indireta e Fluência Fonológica.

Análise de correlação entre os índices Sociodemográficos e Neuropsicológicos.

As variáveis que representam as características maternas como renda familiar, QI do cuidador/materno, escolaridade materna apresentaram correlações com outras variáveis neuropsicológicas e sociodemográficas (Tabela 4). O QI materno correlacionou-se direta ($p < 0,05$) e moderadamente com o QI da criança ($\rho = 0,47$), Dígitos na Ordem Indireta ($\rho = 0,40$), Cubos de Corsi Ordem Direta e Indireta ($\rho = 0,34$ e $0,41$, respectivamente) e Fluência Fonológica ($\rho = 0,32$) (Tabela 4). O QI materno se correlacionou de forma direta e forte com escolaridade materna ($\rho = 0,62$).

A idade da criança em meses revelou uma correlação inversa e forte com tempo na velocidade motora das mãos dominante ($\rho = -0,51$) e não-dominante ($\rho = -0,63$) do Grooved Pegboard. A idade também esteve correlacionada de forma positiva e moderada com o escore em Cubos de Corsi Ordem Direta ($\rho = 0,40$). Com relação ao QI das crianças, a idade em meses obteve uma correlação negativa, revelando que quanto mais velha a criança, menor o QI. A idade em meses explicou 27,1% da variação em Tempo em Inibição de IR ($r = -0,52$), 17,0% do Tempo em Mudança de IR ($r = -0,41$), 12,1% do desempenho em Fluência Semântica ($r = 0,35$) e 12,8% no Tempo de Reação do TAVIS ($r = -0,36$) a um $p < 0,01$ (dados não mostrados em tabelas). O tempo de gestação da criança correlacionou-se inversamente com o escore da soma da curva de aprendizado com a recordação tardia ($\rho = 0,27$; $p < 0,05$). Não foram encontradas correlações significativas com o sexo das crianças.

Tabela 4 – Matriz de Correlação de Spearman entre os escores dos testes neuropsicológicos e características sociodemográficas.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
1 QI da Criança	-																			
2 Dígitos Corretos Indireto	,325**	-																		
3 Cubos de Corsi Corretos Indireto	,348**	,575**	-																	
4 MLP (Ensaio 1-5)	0,119	,295**	,330**	-																
5 MLP Recordação Tardia (30 min)	0,156	0,189	,294**	,476**	-															
6 Mão Dominante Tempo	-0,214	-,446**	-,393**	-,231*	-0,082	-														
7 Mão Não-dominante Tempo	-0,223	-,316**	-,432**	-,262*	-0,222	,829**	-													
8 IR Tempo em Nomeação	-,295**	-,532**	-,470**	-,395**	-0,219	,613**	,617**	-												
9 IR Tempo em Inibição	-0,178	-,291**	-,313**	-,252*	-,259*	,575**	,615**	,670**	-											
10 IR Tempo em Mudança	0,142	-0,149	-0,068	-0,041	-0,027	,269*	,368**	,359**	,510**	-										
11 IR Soma dos Erros	-,301*	-,491**	-,522**	-,293*	-0,210	,331**	,380**	,554**	,323**	-0,077	-									
12 Fluência Semântica	0,138	,295**	,333**	,542**	,228*	-,314**	-,312**	-,607**	-,377**	-0,158	-,328**	-								
13 Fluência Fonológico	,405**	,467**	,511**	,356**	,269*	-,401**	-,437**	-,617**	-,334**	-0,226	-,420**	,561**	-							
14 Tempo de Reação (TAVIS-III)	-0,047	-0,159	-,393**	-,231*	-0,157	,283*	,353**	,323**	,288*	0,114	,294*	-,455**	-0,202	-						
15 Erros por ação (TAVIS-III)	-0,062	0,012	-0,089	-0,161	-,239*	0,020	0,058	-0,003	0,024	-0,050	0,199	-0,180	-0,013	,255*	-					
16 Erros perseverativos (WCST)	-0,138	-,243*	-0,188	-0,023	-0,104	,389**	,413**	,320**	,329**	,261*	0,113	-0,115	-,381**	0,099	0,081	-				
17 Idade (meses)	-,237*	0,113	0,219	,261*	0,186	-,534**	-,653**	-,513**	-,576**	-,409**	-0,187	,325**	0,216	-,295*	0,025	-,265*	-			
18 QI materno	,473**	,410**	,407**	0,118	0,187	-0,216	-,244*	-,284*	-0,138	0,114	-,369**	-0,044	,315**	-0,053	-0,037	0,062	-0,043	-		
19 Escolaridade Materna	,391**	,292**	,236*	-0,016	0,101	-0,079	-0,063	-0,117	-0,013	0,230	-,346**	0,036	0,188	-0,032	-0,225	0,043	-0,173	,620*	-	

*p<0,05 ; ** p<0,01

Discussão

Este estudo teve por objetivo comparar o desempenho em testes neuropsicológicos de duas comunidades situadas a distâncias diferentes do foco da atividade industrial de uma metalúrgica. Buscou-se descrever o perfil neuropsicológico das comunidades e o efeito das características sociodemográficas sobre o desempenho. As diferenças encontradas entre os grupos apontaram para um desempenho inferior das crianças da comunidade de Santa Luzia (mais distante da fábrica) nos seguintes testes: Fluência Fonológica, Memória de Curto Prazo Imediata Visual, Memória Operacional Verbal e maior quantidade de Erros em Nomeação. A análise do tamanho de efeito revelou que as diferenças entre as comunidades foi pequena, apenas a diferença entre o desempenho em Fluência Fonológica obteve uma magnitude de efeito moderada (d de cohen= 0,56). Considerando os demais testes, o desempenho neuropsicológico das comunidades de Cotegipe e Santa Luzia foi semelhante.

As crianças da comunidade mais distante que 2 km (Santa Luzia) da atividade industrial apresentaram menor desempenho neuropsicológico que as crianças que residem na proximidade da fábrica (Cotegipe). Este resultado sugere que a poluição atmosférica advinda da emissão da fábrica pode estar influenciando a comunidade de Santa Luzia, localizada mais distante. O estudo anterior de Menezes-Filho et al. (2010) foi o primeiro realizado na região com a participação apenas das crianças da comunidade de Cotegipe. Menezes-Filho et al. (2010) encontraram déficit intelectual associado à exposição ao Mn, registrado pelas concentrações de Mn no cabelo de crianças. Os resultados do nosso estudo demonstraram déficits cognitivos no desempenho das crianças de Cotegipe, indicando domínios específicos também prejudicados. Não podemos afirmar se o nível de poluição pode estar mais alto na comunidade mais distante, mas os presentes resultados podem estar associados à dinâmica de dispersão da emissão atmosférica, interferindo no desempenho neuropsicológico das crianças de Santa Luzia. Adicionalmente, os fatores renda familiar e QI materno foram menores no grupo de Santa Luzia, com provável efeito sobre o desempenho neuropsicológico das crianças investigadas (Anjos et al., 2005).

A análise do desempenho neuropsicológico das crianças das duas comunidades evidenciou escores abaixo da média na habilidade de organização visuoespacial e uma tendência de diminuição do QI estimado com o aumento da idade. Riojas-Rodríguez et al. (2010), no México, realizaram um estudo com crianças em idade escolar, em um

contexto semelhante ao nosso estudo. Assim como no nosso estudo, as crianças mexicanas estão expostas ao Mn por via respiratória, uma vez que, residem nas proximidades de um dos maiores depósitos de mineração do mundo. Nesse estudo do México, foi encontrada diferença significativa em Cubos (WISC-R) entre a média das crianças do grupo controle ($M=7,2\pm 3,1$) e as expostas ao Mn ($M= 6,7\pm 3,3$). Os resultados do estudo mexicano foram semelhantes ao desempenho em Cubos das crianças da comunidade de Santa Luzia do presente estudo. Em nosso estudo, o comprometimento na organização visuoespacial pode ter sido influenciado pelas habilidades das crianças em funções executivas relacionados ao auto-monitoramento baixo e escolhas de estratégias ineficazes para a resolução da tarefa, principalmente na comunidade de Santa Luzia. A tendência de redução do QI com o aumento da idade pode ser um efeito do contexto socioeconômico e da exposição ambiental que tende a aumentar com a idade. Associações entre metais neurotóxicos e redução no QI em crianças já foi retratado com chumbo, manganês, e arsênico (Lidsky, 2003; Menezes-Filho et al., 2011; Riojas-Rodríguez et al., 2010; Wasserman et al., 2004).

Os dados normativos do NEPSY-II estão em fase de conclusão no Brasil, por isso ainda não estão disponíveis. Além disso, não existem normas brasileiras para o Grooved Pegboard Test. Portanto, levando em consideração o desenvolvimento típicos nesses testes, comparamos o desempenho das crianças do presente estudo com dados publicados de países desenvolvidos (Korkman et al., 2007; Lafayette Instrument, 2002). O desempenho das crianças em Memória para Lista de Palavras e Fluência Semântica foi equivalente às crianças da sua faixa etária com desenvolvimento típico. A soma dos Erros em IR foi maior do que o esperado para a idade e o desempenho em Fluência Fonológica foi abaixo do esperado para a idade. As crianças a partir de 9 anos apresentaram um tempo de realização do Grooved Pegboard abaixo do esperado para a idade, evidenciando respostas mais lentas.

Em relação ao processamento das informações perceptivas e velocidade motora, observamos tempo de reação mais lento que o esperado para a idade, e em crianças mais velhas a velocidade motora também abaixo do esperado. Estudos ambientais de crianças chineses e mexicanas expostas ao Mn revelaram escores em destreza manual e velocidade motora correlacionadas negativamente ao Mn (He et al., 1994; Hernández-Bonilla et al., 2011). Os resultados do presente estudo corroboram estudos

neurotoxicológicos que retrataram menor tempo em velocidade motora em populações com exposição ambiental e ocupacional ao Mn (Zoni et al., 2007).

As crianças avaliadas no presente estudo apresentaram número alto de erros na Soma dos Erros em IR e Erros por ação do TAVIS, o que caracterizou um desempenho abaixo do esperado na inibição de respostas. É plausível que déficits no controle inibitório sejam agravados pela condição de exposição ambiental a agentes tóxicos. Na Tarefa de Fluência Fonológica também foi observado um desempenho abaixo da média relacionado a maior dificuldade de acessar categorias de palavras.

Analisados em conjunto, os resultados indicam que as crianças do presente estudo possuem dificuldades em tarefas que exigem auto-monitoramento, formação de categorias, inibição de respostas simples e complexas e flexibilidade/alternância de respostas, essas habilidades são consideradas subcomponentes das Funções Executivas. Desempenho baixo em testes de Funções Executivas tem sido relacionado na literatura à impulsividade e hiperatividade, Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e comprometimento de regiões fronto-estriatais (Aguiar, Eubig, & Schantz, 2010; Semrud-Clikeman & Ellison, 2009). Tempo de reação mais lento em tarefas de desempenho contínuo e maior quantidade de erros por ação têm sido encontrados em crianças com TDAH (Coutinho, Mattos, & Malloy-Diniz, 2009; de Zeeuw et al., 2008; Lezak et al., 2004; Miranda et al., 2012).

As tarefas de inibição complexas com alternância de regras exigem mais o uso da memória operacional. Falhas em inibição podem indicar um prejuízo na memória operacional (Semrud-Clikeman & Ellison, 2009). A memória operacional indica ser um melhor preditor do desempenho acadêmico e aprendizado comparado ao QI (Alloway & Alloway, 2008). Interessantemente, no presente estudo, a memória operacional verbal e visual esteve relacionada com QI, soma dos erros em inibição, fluência fonológica, velocidade motora e erros perseverativos, enquanto que o QI não apresentou essa mesma relação. Diante disso, é possível que a memória operacional seja um melhor preditor do desempenho neuropsicológico do que o QI. O desempenho das crianças pode estar sendo afetado pelos déficits apresentados nos componentes das Funções Executivas.

Conclusões

As crianças da comunidade de Santa Luzia, localizada mais distantes da atividade industrial, apresentaram um desempenho significativamente menor nos testes que avaliam memória de curto prazo e operacional, visuo-construção, erros em nomeação de estímulos e fluência fonológica, além de apresentarem menores escores nos testes neuropsicológicos em geral. É possível que o menor desempenho da comunidade de Santa Luzia tenha sido decorrente do efeito da exposição aos contaminantes ambientais. Além disso, esse desempenho inferior pode estar sendo agravado pelos fatores socioeconômicos significativamente menores na comunidade de Santa Luzia. Os resultados indicaram desempenho menor que o esperado ao desenvolvimento típico das crianças das duas comunidades em erros em tarefas de controle inibitório, velocidade motora, tempo de reação, organização visuoespacial e fluência fonológica. O presente estudo mostrou que as crianças das duas comunidades expostas ambientalmente aos agentes toxicológicos da atividade metalúrgica apresentaram um desempenho neuropsicológico prejudicado. Estudos com marcadores biológicos poderão auxiliar na identificação da relação entre o desempenho neuropsicológico e a exposição aos fatores ambientais toxicológicos.

CAPÍTULO 5 – ESTUDO EMPÍRICO 3:

AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E COMPORTAMENTAL EM CRIANÇAS EXPOSTAS AO MANGANÊS.

Introdução

O manganês (Mn) é um metal essencial ao organismo humano. Altas concentrações de Mn podem causar prejuízos das funções cognitivas, principalmente no período da Infância. A exposição ao Mn altera sistemas de neurotransmissores, em especial o sistema dopaminérgico em áreas do cérebro responsáveis pela atenção, coordenação motora e cognição (Dobson et al., 2004). Elevados níveis de Mn no cérebro estão associados ao Manganismo, cujos sintomas se assemelham clinicamente ao Mal de Parkinson e seu acúmulo no cérebro ocorre principalmente nos gânglios da base (Dobson et al., 2004).

O excesso de Mn no organismo tem sido associado a prejuízos neuropsicológicos em adultos e crianças (Menezes-Filho, Bouchard, et al., 2009; Zoni et al., 2007). Os estudos com crianças e com exposição ao Mn retrataram principalmente associações com a diminuição do desempenho principalmente em testes de Quociente Intelectual - QI (Bouchard et al., 2011; Menezes-Filho et al., 2011; Riojas-Rodríguez et al., 2010; Wasserman et al., 2006, 2011). O exame do QI é uma medida clássica de inteligência, que é definida como a capacidade de aprender com as experiências, utilizando processos metacognitivos e adaptar-se ao ambiente de acordo com o contexto sócio-cultural (Sternberg, 2010).

Além da inteligência, estudos com crianças demonstraram associações entre Mn e o decréscimo no desempenho desenvolvimento psicomotor, memória, e função motora (He et al., 1994; Hernández-Bonilla et al., 2011; Takser et al., 2003; Torres-Agustín et al., 2012; Wasserman et al., 2011; Wright et al., 2006). Em relação ao domínio da atenção, observou-se que elevados níveis pré-natais de Mn estiveram correlacionados significativamente com maior quantidade de erros por impulsividade no *Continuos*

Performance Test (CPT) aos 4 anos e meio de idade (Ericson et al., 2007) e o Mn no cordão umbilical correlacionou-se negativamente aos 3 anos com o subteste de atenção das Escalas McCarthy de Habilidades das Crianças (Takser et al., 2003). Outro fator que tem sido associado à exposição ao Mn é a presença de problemas de comportamento, impulsividade e hiperatividade através do uso de Escalas e Inventários de Comportamentos na Infância respondidos por pais ou professores. Alguns estudos têm indicado correlação de Mn com comportamentos externalizantes (Ericson et al., 2007; Khan et al., 2011) e de hiperatividade (Bouchard et al., 2007). Os estudos de crianças com exposição ao Mn ainda estão em desenvolvimento, há a necessidade de mais estudos que busquem investigar as associações entre Mn e o desempenho em domínios específicos como memória, atenção e as funções executivas.

A preocupação com os efeitos neuropsicológicos em crianças expostas ao Mn é recente. Este estudo faz parte do projeto “Efeitos da exposição ambiental do Mn sobre a saúde de duas comunidades”. Os principais déficits neuropsicológicos foram reportados na mesma população deste estudo transversal em estudo prévio (Referência ao estudo empírico 2)¹. As comunidades participantes do presente estudo, Cotegipe e Santa Luzia, estão localizadas em um raio de até 3,5 quilômetros de uma planta industrial que processa ligas de ferro-manganês, sendo expostas ao Mn principalmente por via respiratória. Estudos anteriores realizados com a comunidade de Cotegipe revelaram altos-níveis de manganês no cabelo (MnC) das crianças em média 11,5 µg/g e de suas mães, e déficit intelectual relacionado ao Mn (Menezes-Filho et al., 2011; Menezes-Filho, Paes, et al., 2009). Dados de análise mostraram média de 0,11µg Mn/m³ no ar atmosférico na comunidade de Cotegipe, considerada superior às localidades rurais e urbanas consideradas como não poluídas que varia de 0,01 a 0,07 µg/m³ (Menezes-Filho et al., 2011). O presente trabalho tem por objetivo avaliar as associações entre os níveis de Mn no cabelo e o desempenho em testes neuropsicológicos e comportamentais em crianças em idade escolar expostas ambientalmente.

¹ Referência ao estudo empírico 2 desta dissertação.

Métodos

Participantes

Foi realizado um estudo observacional analítico transversal. Foram convidadas para participarem do estudo todas as crianças entre 7 e 12 das comunidades de Cotegipe e Santa Luzia, distritos de Simões Filho, Bahia, Brasil segundo os seguintes critérios de inclusão: residência em uma das comunidades por pelo menos 1 ano consecutivo, matrícula e frequência à escola da respectiva comunidade e QI maior que o limítrofe para que a amostra não incluísse criança com déficit intelectual (QI Limítrofe = $70 \pm 3,20$, Wechsler, 2002, p. 168). Foram excluídas 3 crianças, 1 por possuir QI estimado 65, 1 com síndrome de down e 1 com déficit auditivo. Além disso, não foi possível coletar o cabelo de 8 crianças que foram excluídas das análises, pois não compareceram ao dia da coleta. A população analisada neste estudo foi então de 70 crianças. Os pais ou responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira da Universidade Federal da Bahia, com parecer de aprovação 027/2011.

Procedimentos

Foram realizadas visitas domiciliares a fim de convidar as famílias para participarem do estudo, assim como reuniões com professores e os pais da comunidade para esclarecer os objetivos do estudo e as etapas. A primeira etapa consistiu na avaliação da inteligência das crianças utilizando o QI estimado como medida. Na segunda etapa, as crianças foram avaliadas individualmente através da aplicação da bateria de avaliação neuropsicológica. As avaliações foram realizadas em uma sala disponibilizada na escola da comunidade com a duração média de até uma hora e meia e divididas em até duas sessões. A função intelectual das mães foi avaliada, pois esta função está relacionada ao desempenho intelectual de seus filhos e neste estudo utilizaremos como covariável, juntamente com idade e sexo (Breslau et al., 2001). Os pais ou responsáveis e professores responderam a questionários sobre o comportamento das crianças e características sociodemográficas.

Coleta de dados

Medidas Neuropsicológicas e Questionários

A *Escala Wechsler de Inteligência* foi aplicada em sua versão reduzida para estimar o QI dos participantes (Wechsler, 2002): WISC-III para as crianças e WAIS-III para as mães ou cuidadoras. O QI estimado é obtido a partir da soma dos escores ponderados de Vocabulários e Cubos, que mostrou-se estar correlacionado fortemente (Coeficiente de Pearson $r=0,88$; $p<0,001$) com o QI Total (Mello et al., 2011). A bateria de avaliação neuropsicológica incluiu os seguintes instrumentos e respectivos domínios: Teste de Atenção Visual (*TAVIS-III*)- Atenção Sustentada (Coutinho, Mattos, & Araújo, 2007); três subtestes do *NEPSY-II* (Korkman et al., 2007) - *Inibindo Resposta* (Controle Inibitório), *Produzindo Palavras* (Fluência Verbal) e *Memória para Lista de Palavras*; *Teste de Classificação de Cartas Wisconsin (WCST)* - Flexibilidade Cognitiva (Kongs et al., 2008); *Grooved Pegboard Test* - Função Motora (Lafayette Instrument, 2002) e *Dígitos do WISC-III* e *Cubos de Corsi* – Memória de Curta Duração e Operacional (Figueiredo, 2002; Kessels et al., 2000). Os detalhes de cada teste foram descritos no estudo prévio (Referência ao estudo empírico 2 desta dissertação).

Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência (Child Behavior Checklist - CBCL): foi utilizado os 113 itens de problemas de comportamento (Achenbach & Rescorla, 2001), que são afirmativas em relação a comportamentos que possam ocorrer em crianças e adolescentes, respondidos preferencialmente pelos pais (0-Não é verdadeira, 1- um pouco verdadeira ou algumas vezes verdadeira, 2- muito verdadeira ou frequentemente verdadeira). A versão brasileira possui dados de validação preliminar e inclui ampla faixa etária de 6 a 18 anos (Duarte & Bordin, 2000). O CBCL é composto por nove subescalas, sendo elas: Isolamento (I), Queixas Somáticas (II), Ansiedade/Depressão (III), Problemas Sociais (IV), Problemas de Pensamento (V), Problemas de Atenção (VI), Violação de Regras (VII), Comportamento Agressivo (VIII) e Problemas Sexuais (IX). As escalas fornecem a composição de dois perfis Internalizante (escalas I, II e III) e Externalizante (VII e VIII) e a geração do funcionamento global composto por todos os 113 itens.

Escala Conners Abreviada para Professores (Brito, 1987): a escala possui dez itens que são avaliados pelos professores sobre a frequência dos comportamentos das

crianças que é apresentada em formato likert (0-nenhum, 1-pouco, 2-razoável e 3-muito). As situações avaliadas são comportamentos de desatenção e de hiperatividade. Geralmente a escala é usada para triagem e optou-se por sua utilização por ser abreviada e permitir a avaliação de professores, tendo como pontuação máxima 30 pontos.

Questionário Sociodemográfico: os pais ou responsáveis responderam com informações sociodemográficas, características da gestação e estrutura familiar.

Dados Antropométricos

O peso, altura e circunferência da cabeça das crianças foram medidos por um membro treinado da equipe. As crianças foram pesadas em uma balança digital e foi solicitado que retirassem os sapatos, mantendo as demais vestimentas. A circunferência da cabeça e altura foram medidas com uma fita métrica, sendo que para a altura a fita métrica foi fixada na parede e obteve o auxílio de uma régua. Foram obtidos os seguintes índices nutricionais: peso por idade, altura por idade e índice de massa corporal (IMC) por idade. Esses índices foram convertidos em escore Z e gerados pelo programa WHO AnthroPlus, versão 1.0.4, que fornece referências da Organização Mundial da Saúde de 2007 abrangendo as idades de 5 a 19 anos.

Coleta e análise do Mn no cabelo

As amostras de cabelo foram obtidas a partir de uma área próxima à região occipital do couro cabeludo. Uma mecha de 0,5 cm de diâmetro foi coletada com auxílio de uma tesoura de aço inoxidável cirúrgico. A mecha foi previamente amarrada com um fio de teflon nas proximidades do couro cabeludo. Esse procedimento foi realizado para indicar a região de crescimento recente, já que o primeiro centímetro do cabelo é que foi utilizado para a determinação do manganês. Após a secção, as amostras foram acondicionadas em saco plástico de amostragem e armazenadas à temperatura ambiente até o momento de análise.

As análises laboratoriais para a obtenção dos indicadores de exposição aos metais foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da UFBA. Foram executadas de forma cega para as características dos participantes e seus desempenhos nos testes neuropsicológicos. No presente estudo foi mensurado os níveis de manganês no cabelo (MnC). Este

biomarcador tem sido utilizado como um método padrão que reflete a exposição ambiental ao Mn e amplamente utilizado em inúmeros estudos epidemiológicos. Na literatura ainda não há um consenso sobre um biomarcador inteiramente confiável que reflita o nível de exposição ambiental ao Mn. Nos estudos com crianças o MnC tem sido utilizado e associado com déficits neuropsicológicos (Bouchard et al., 2007; Menezes-Filho et al., 2011; Riojas-Rodríguez et al., 2010; Wright et al., 2006). A análise de Mn nas amostras de cabelo foi processada de acordo com o método descrito por Wright et al. (2006). A análise detalhada do tratamento e análise das amostras de cabelo é descrita por Menezes-Filho, Paes, et al. (2009).

Análise estatística

Estatística descritiva foi utilizada para as características sociodemográficas, biomarcador de exposição, e para os escores nos testes neuropsicológicos e escalas comportamentais. Comparamos o desempenho das crianças agrupados por nível de Mn de acordo com os Tercis Inferior, Médio e Superior (pontos de corte percentis: 33,3% e 66,6%). O Tercil Inferior agrupou as crianças com menores níveis de MnC e por conta disso foi considerado o grupo de referência. Para a análise de dados foi utilizado o teste estatístico de *Mann-Whitney* para amostras independentes para variáveis com distribuição não-paramétrica e o teste *T de student* para variáveis com distribuição normal. Utilizamos a correlação de *Spearman* entre as variáveis do estudo. A distribuição dos níveis de MnC apresentou-se assimétrica e por isso, os níveis foram transformados para log 10 para as análises posteriores. A partir da análise dos gráficos de *boxplot* foram identificados valores extremos (*outliers*) e retirados das análises paramétricas. Realizamos análise de regressão linear múltipla (RLM) com ajuste para as covariáveis sociodemográficas sexo, idade e QI materno (N máximo de 64) e os ajustes por escolaridade materna com (N máximo de 70). A análise dos resíduos foi executada para verificar a aderência dos modelos aos pressupostos da RLM. Foram examinados outros possíveis confundidores nas análises das associações entre MnC e os escores nos testes neuropsicológicos e comportamentais (idade materna, renda familiar, índices nutricionais, local de residência). As análises foram realizadas no programa SPSS 18.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL) e o nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

Para a construção da rede de correlação foi utilizada uma técnica útil de visualização da matriz de correlações a partir de uma rede. A técnica foi introduzida por Eguiluz et al. (2005) na análise de correlações de atividades cerebral. A técnica consiste em considerar cada variável da matriz de correlação como um nó da rede (representados como círculos) e cada aresta (linha conectando dois nós) como a existência de correlação entre os nós adjacentes à aresta. Neste trabalho o critério utilizado foi o de significância estatística de $p < 0,05$. Ou seja, para que no diagrama da rede exista uma aresta conectando os nós A e B, as medidas da variável A devem estar correlacionadas com as da variável B a um nível de significância de $p < 0,05$. O critério de ligação entre os nós da rede se dá a partir de uma matriz de correlação, na qual 0 representa ausência de correlação e 1 a existência de uma correlação significativa. O tamanho do nó é proporcional ao número de correlações entre o nó e os demais nós vizinhos. O grau do nó é definido como o número de arestas ligadas a ele. Os programas utilizados na elaboração dos diagramas foram: SPSS 18.0 – para o cálculo da matriz de correlação de Spearman; Pajek64 3.09 (Mrvar & Batagelj, 2013) – para conversão do formato matricial para o formato de lista de arestas; Gephi 0.8.2 Beta (Bastian, Heymann, & Jacomy, 2009) – para desenho e ajuste da rede.

Resultados

Características da população

A Tabela 1 apresenta um resumo dos dados sociodemográficos das crianças avaliadas. Participaram do estudo 70 díades mãe/responsável-criança. O QI de 91% das mães foi avaliado, 83% das Escalas Abreviadas de Conners foram respondidos pelos professores e 99% dos inventários do CBCL foram respondidos pelos pais. Todas as 70 crianças tiveram o nível de Mn no cabelo avaliado. Os questionários sociodemográficos foram respondidos por todos os responsáveis. A composição familiar foi de 52,9% das crianças morando com ambos os pais e 38,6% moram somente com a mãe. A maioria das mães teve sua gestação nas comunidades (82,2%), tendo essas crianças sempre residindo nela desde o nascimento. Cada residência das crianças avaliadas tinha, em média, cinco residentes. Segundo a classificação da ABEP, a maioria das famílias pertence à classe “C” (54%) e “D” (39%) enquanto que uma parcela menor pertence a classe “E” (3%) e “B” (3%). Parte das famílias tem em geral seu sustento advindo de

programas sociais do governo (bolsa família, bolsa escola) e do cultivo da mandioca e de um dos subprodutos, o carimã. As mães apresentaram em média sete anos de estudo.

Tabela 1 – Dados Sociodemográficos da população de estudo.

Características	N = 73 (%)	Média	Desvio Padrão	Amplitude
Criança				
Idade (anos)		9,33	1,57	(7 - 12)
Sexo – Masculino	37 (50,7%)			
Comunidade				
Santa Luzia	34 (46,6%)			
Cotegipe	39 (53,4%)			
Família				
Mora com quem:				
Pais	37 (52,9%)			
Só com a mãe	27 (38,6%)			
Outros	6 (8,6%)			
Gestação na Comunidade:	Sim (82,20%)			
Renda mensal Familiar:				
Até meio salário mínimo	17 (25,4%)			
Até 1 salário mínimo	24 (35,8%)			
Entre 1 e 2 salários	26 (38,8%)			
Nº de pessoas na casa		5,03	1,56	(2 - 9)
Nº de cômodos na casa		4,18	0,74	(2 - 6)
Escolaridade da Mãe (anos)		6,96	3,47	(0 - 14)
QI materno		85,78	10,16	(74 - 117)
Idade Materna		35,1	9,1	(17 - 62)
Peso ao nascer (gramas)		3218,37	727,08	
Tempo de Gestação (semanas)		37,82	2,59	
Complicações no Parto:	Sim (14%)			
Principal cuidador:				
Mãe	88%			
Avós	7%			
Outros	5%			
Dados Nutricionais				
Z escore altura por idade		-0,174	1,103	(-3,18 -2,6)
Z escore peso por idade		0,010	0,737	(-1,58 -1,97)
Z escore IMC por idade		-0,399	1,230	(-3,07 -3,44)

Biomarcadores de exposição

As distribuições por percentis dos níveis de Mn no cabelo dos participantes estão apresentadas na Tabela 2. A média de MnC das crianças foi de 14,6 µg/g (±11,8). Não foram observadas diferenças significativas nos níveis de MnC de acordo com o sexo das crianças. As crianças da comunidade de Santa Luzia apresentaram níveis maiores de MnC do que as crianças de Cotegipe, todavia essa diferença não alcançou significância estatística (*Mann-Whitney*; $p=0,072$).

Tabela 2 – Distribuição por percentis dos níveis de Mn no cabelo (µg/g) das crianças do estudo.

Comunidade	N	Média (DP)	Percentis MnC µg/g						
			5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
Cotegipe	36	12,6 (11,2)	1,2	1,8	5,2	10,1	16,2	24,8	41,1
Santa Luzia	34	16,7 (12,3)	1,3	3,2	7,6	14,5	22,9	33,2	49,3
Total	70	14,6 (11,8)	1,4	2,9	6,6	11,5	19,1	28,8	42,9
Grupos por Tercil		MnC µg/g							
Inferior	24	0– 8,1							
Médio	23	8,2 – 16,1							
Superior	23	>16,1							

Avaliação Neuropsicológica e níveis de Manganês

As crianças foram agrupadas em 3 grupos de acordo com o tercil dos níveis de MnC: Tercil Inferior (0 – 8,1 µg/g), Tercil Médio (8,2 – 16,1 µg/g) e Tercil Superior (>16,10 µg/g) (Tabela 2). O grupo de crianças classificadas no tercil inferior de níveis de MnC foi tomado como referência. Observamos que os escores diminuíram significativamente no grupo do Tercil Superior de MnC em comparação com o desempenho do Tercil Inferior, tomado como referência, nos seguintes testes neuropsicológicos: QI materno, QI da criança, os escores ponderados de Vocabulário,

Cubos e Dígitos; e os escores brutos de Dígitos Ordem Indireta (OI), Cubos de Corsi Ordem Direta (OD). Na tarefa que avaliou controle inibitório, o Tempo em Mudança de IR foi significativamente mais rápido no Tercil Superior quando comparadas ao grupo de referência. A Figura 1 mostra a distribuição dos escores neuropsicológicos e comportamentais que obtiveram diferenças significativas ao comparar o Tercil Superior com o de referência (Tercil Inferior).

O desempenho nos Testes Neuropsicológicos e comportamentais comparados pelos níveis de Tercil de MnC Inferior, Médio e Superior estão apresentados na Figura 2 e Tabela 3. Novamente, o grupo do Tercil Inferior serviu como referência e foi comparado ao desempenho com os grupos de Tercil Médio e Superior. Ao comparar o desempenho do Tercil Médio em relação ao grupo de referência, encontramos diferenças significativas em erros perseverativos (Inferior>Médio) e os erros por ação do TAVIS-III (Inferior<Médio). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nos demais escores neuropsicológicos. Apesar de não haver diferenças significativas entre os escores nos testes Memória para Lista de Palavras (MLP), observamos que os escores foram menores no grupo do Tercil Superior em relação ao grupo de referência. Os resultados no escore de Fluência Fonológica de Produzindo Palavras demonstraram ser aproximadamente significativos ($p=0,053$), sendo que o grupo de referência produziu em média oito palavras e o grupo do Tercil Superior de MnC obteve uma produção de cerca de cinco palavras.

Ao comparar os escores do CBCL para pais e da Escala Abreviada de Conners para professores, observou-se um aumento significativo do Tercil Superior (MnC) em comparação ao grupo de referência nos seguintes escores: Escala Abreviada de Conners ($p=0,002$); e no CBCL em Escore Total ($p=0,036$), Problemas de Atenção ($p=0,003$), Violação de regras ($p=0,007$), Comportamento agressivo ($p=0,031$) e Perfil Externalizante ($p=0,019$) (Figura 1 e Tabela 3). O grupo do Tercil Médio de MnC quando comparado ao grupo de referência obteve escores significativamente maiores na Escala de Conners e em Problemas de Atenção, e o aumento foi marginalmente significativo nos escores de Comportamento Agressivo ($p=0,060$) e Perfil Externalizante ($p=0,052$).

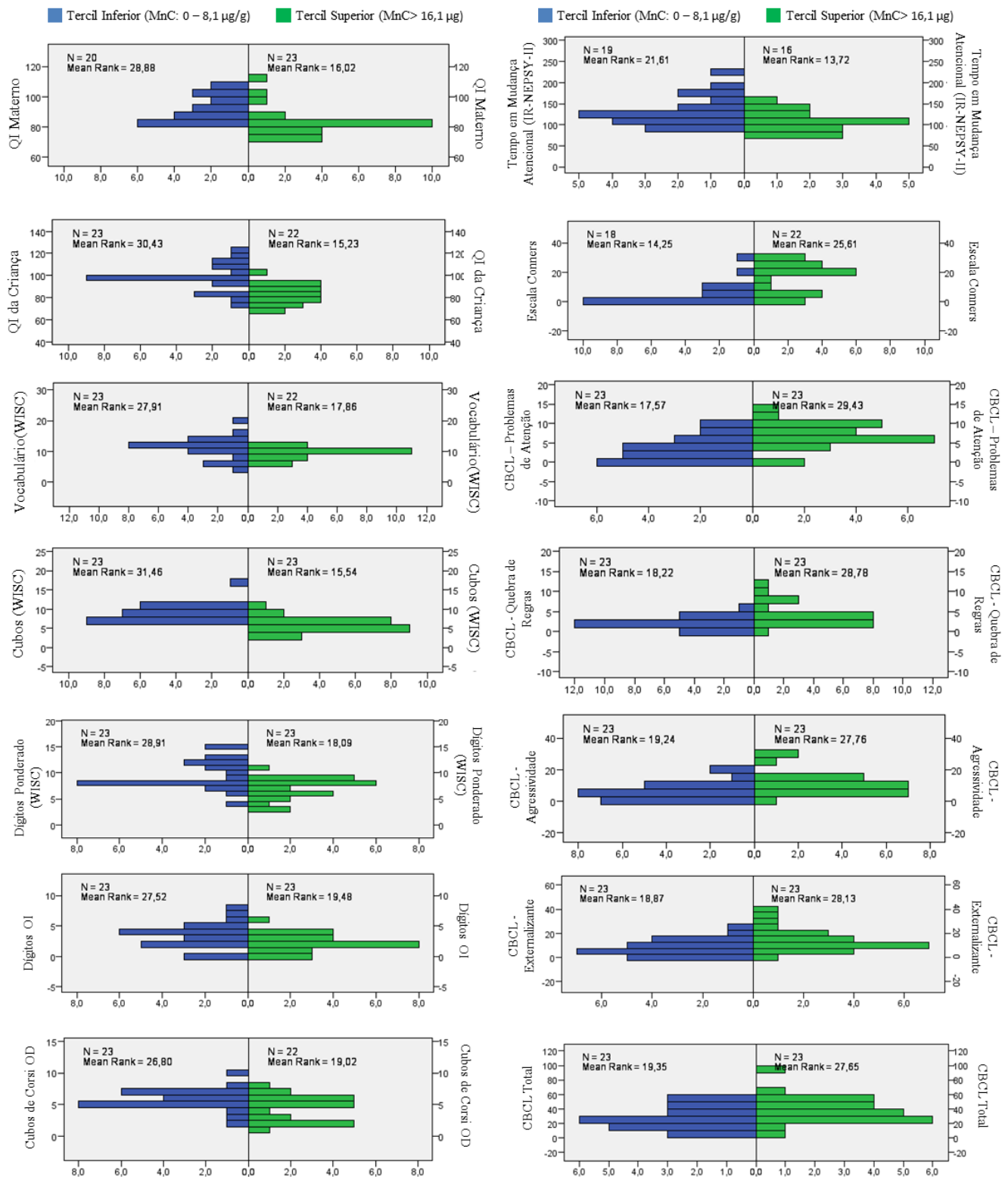
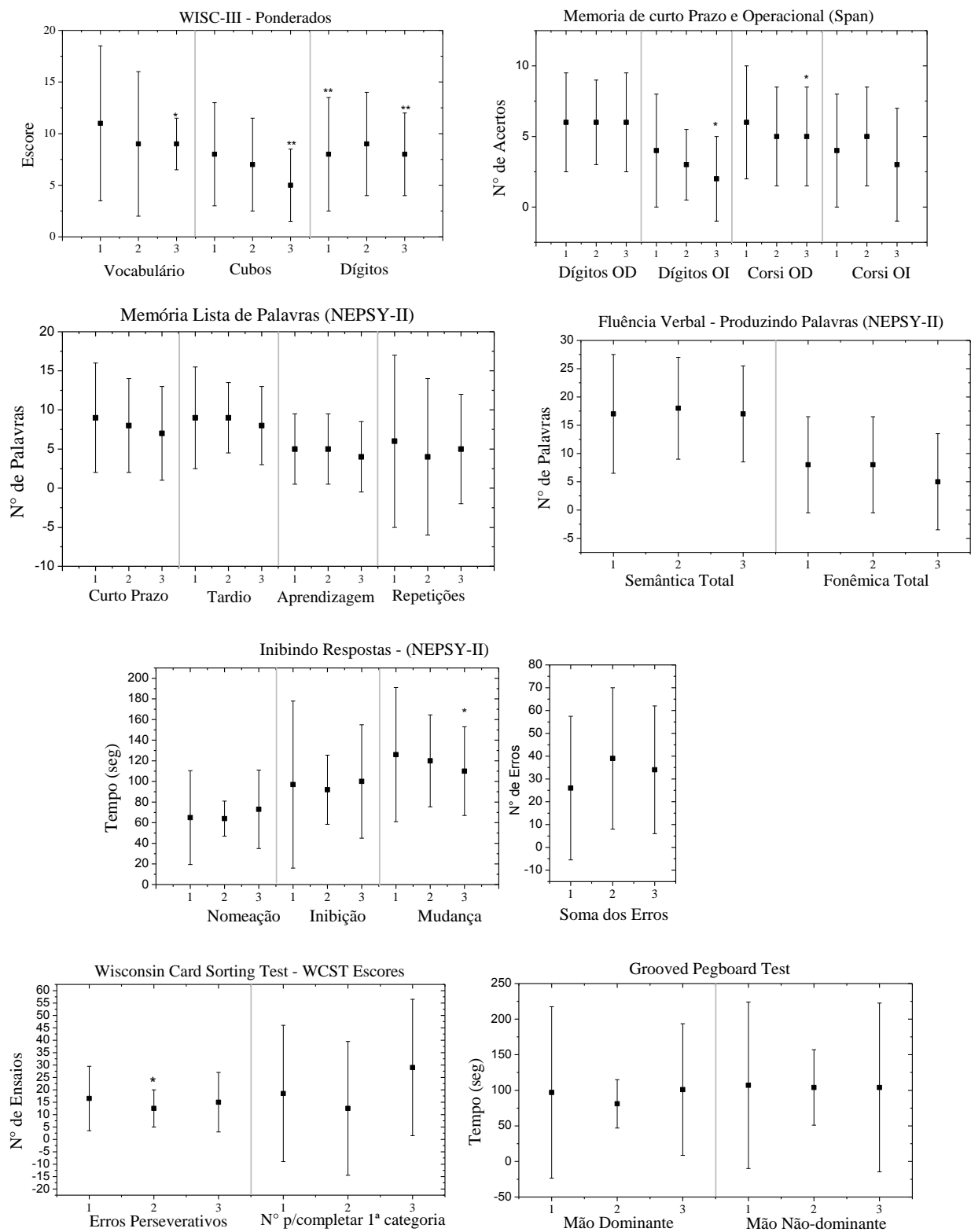


Figura 1 – Distribuição dos escores com diferenças significativas ($p < 0,05$) nos Testes Neuropsicológicos e Comportamentais entre as crianças dos grupos do Tercil Superior de Mn no cabelo (MnC) e do Tercil Inferior – tomado como referência (Teste *U* de Mann Whitney).



* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ - Comparado ao Tercil 1 (Inferior) de MnC - Teste U de Mann-Whitney

Figura 2 – Comparação entre os escores dos testes neuropsicológicos agrupados de acordo com o Tercil dos níveis de Mn no cabelo: 1- Inferior-referência (0 – 8,1 $\mu\text{g/g}$), 2-Médio (8,2 – 16,1 $\mu\text{g/g}$) e 3- Superior (>16,1 $\mu\text{g/g}$).

Tabela 3 – Comparação entre os escores dos testes neuropsicológicos e comportamentais agrupados por Tercil dos níveis de Mn no cabelo.

	Tercil - Níveis de Manganês no Cabelo ($\mu\text{g/g}$)					
	Inferior (0– 8,1)		Médio (8,2-16,1)		Superior (>16,1)	
	Mediana	Ampl.	Mediana	Ampl.	Mediana	Ampl.
WISC-III – Ponderados						
QI da Criança	100	(49)	94	(46)	83**	(35)
Vocabulários	11	(15)	9	(14)	9*	(5)
Cubos	8	(10)	7	(9)	5**	(7)
Dígitos	8	(11)	9	(10)	8**	(8)
Memória de Curto Prazo e Operacional						
Dígitos OD	6	(7)	6	(6)	6	(7)
Dígitos OI	4	(8)	3	(5)	2*	(6)
Cubos de Corsi OD	6	(8)	5	(7)	5*	(7)
Cubos de Corsi OI	4	(8)	5	(7)	3	(8)
Memória Lista de Palavras - NEPSY-II						
Ensaio A1-5 Total (Curva de aprendizagem)	41	(42)	36	(31)	37	(40)
Recordação livre de curto prazo (A7)	9	(14)	8	(12)	7#	(12)
Recordação Tardia (30 min.)	9	(13)	9	(9)	8	(10)
Efeito Aprendizagem	5	(9)	5	(9)	4	(9)
Repetições	6	(22)	4	(20)	5	(14)
Produzindo Palavras - NEPSY-II						
Fluência Semântica Total	17	(21)	18	(18)	17	(17)
Fluência Fonológica Total	8	(17)	8	(17)	5#	(17)
Inibindo Respostas - NEPSY-II						
Erros em nomeação	2	(11)	4	(17)	5	(10)
Tempo em nomeação (seg.)	65	(91)	64	(34)	73	(76)
Erros em inibição	9	(23)	10	(24)	11	(30)
Tempo em inibição (seg.)	97	(162)	92	(67)	100	(110)
Erros em mudança atencional	18	(37)	23	(33)	22	(34)
Tempo em mudança atencional (seg.)	126	(130)	120	(89)	110*	(86)
Soma dos Erros de IR	26	(63)	39	(62)	34	(56)
WCST Escores						
Erros Perseverativos	16,5	(26)	12,5*	(15)	15	(24)
Ensaio para Comp. 1ª categoria	18,5	(55)	12,5	(54)	29	(55)
TAVIS-III (Atenção Sustentada)						
Tempo de reação (seg.)	0,59	(0,88)	0,53	(1,09)	0,59	(0,98)
Erros por omissão	0	(2)	0	(2)	0	(6)
Erros por ação	1	(10)	2,5*	(115)	1	(37)
Tempo Grooved Pegboard Test (seg.)						
Mão Dominante	97,00	(241)	81,00	(68)	101,00	(185)
Mão Não-dominante	107,00	(234)	104,00	(106)	104,00	(237)
Escalas de Comportamento						
Escala abreviada de Conners	1	(30)	10**	(30)	20**	(29)
CBCL	28	(57)	33	(75)	37*	(83)
Problemas de atenção	3	(9)	7,5**	(13)	6**	(13)
Violação de regras	2	(5)	1,5	(14)	3**	(12)
Comportamento agressivo	6	(20)	9#	(23)	9*	(27)
Externalizante	6	(23)	10#	(33)	12*	(38)
Internalizante	8	(23)	8,5	(21)	11	(19)
Score Total	28	(57)	33	(75)	37*	(83)

OD – Ordem Direta; OI – Ordem Indireta; WCST – *Wisconsin Card Sorting Test*

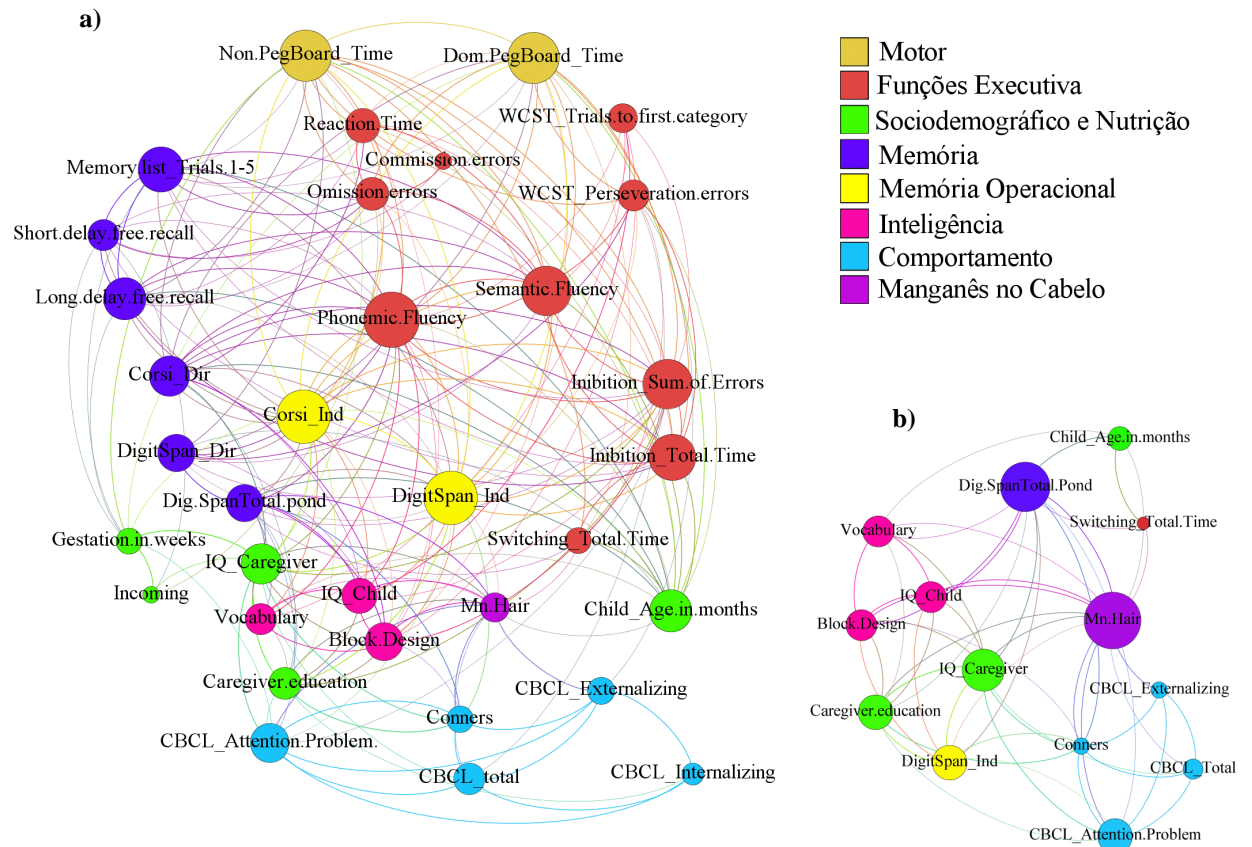
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, # $p < 0,10$ Comparado ao grupo Baixo de MnC - Teste U de Mann-Whitney

Análise de correlação em rede

As análises de correlação de Spearman, considerando todas as crianças do estudo, demonstraram que as variáveis estão bastante relacionadas entre si (Figura 3a). A visualização da rede de correlações significativas ($p < 0,05$) demonstra que apesar da rede está coesa, a quantidade de correlações de um nó da rede para outro varia a depender do escore analisado. O tamanho do nó é proporcional ao número de correlações significativas que cada escore ou variável representada possui. Os índices que mais se correlacionaram significativamente com os demais foram: os escores em Fluência Fonológica, Dígitos OI, Cubos de Corsi OI e o tempo total do Grooved Pegboard em ambas as mãos (Figura 3a e Tabela 4).

Análise de correlação com os níveis de manganês no cabelo

A subrede das variáveis que se correlacionaram significativamente com o MnC está representada na Figura 3b. A Tabela 4 resume as correlações com o MnC, variáveis sociodemográficas e os índices neuropsicológicos que apresentaram maior quantidade de correlações significativas. Correlacionaram de forma inversa e moderada com o MnC o QI Estimado da criança, Dígitos sequências corretas OI e Tempo em Mudança de IR. Correlações inversas foram encontradas entre o MnC e os escores ponderados dos subtestes do WISC-III Vocabulários ($\rho = -0,272$; $p < 0,05$), Cubos ($\rho = -0,485$; $p < 0,01$), Dígitos ($\rho = -0,410$; $p < 0,01$) e diretamente com CBCL escore Total ($\rho = 0,299$; $p < 0,05$) (dados não mostrados em tabelas). Foi observada uma correlação direta e moderada do MnC com os escores das crianças na Escala Abreviada de Connors e nos escores do CBCL em Perfil Externalizante e Problemas de Atenção (Tabela 4). Correlacionaram significativamente com o MnC as variáveis sociodemográficas idade em meses da criança, QI materno e escolaridade materna, somado a isso o índice nutricional (Z escore) altura por idade ($\rho = -0,283$; $p < 0,05$ - dado não mostrado).



Corsi - Cubos de Corsi, WCST - *Wisconsin Card Sorting Test*, CBCL - *Child Behavior Checklist*, Conners - Escala Conners Abreviada para Professores, Ind - ordem indireta, Dir - ordem direta, Dom - mão dominante, Non - mão não dominante e Mn Hair (Nível de manganês no cabelo).

Figura 3 – Rede de correlações significativas de Spearman ($p < 0,05$) considerando as variáveis sociodemográficas e índices dos testes neuropsicológicos: a) rede geral b) rede dos índices que se correlacionaram apenas com o Mn no cabelo.

Tabela 4 – Matriz de correlação de Spearman.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1 Mn no Cabelo	-																			
2 QI da Criança	-,448**	-																		
3 Dígitos Corretos OI	-,296*	,334**	-																	
4 Cubos de Corsi Corretos OI	-0,121	,345**	,607**	-																
5 MLP Recordação imediata (A7)	-0,213	0,178	0,212	,297*	-															
6 IR Tempo em Inibição	0,074	-0,188	-,278*	-,349**	-,386**	-														
7 IR Tempo em Mudança	-,279*	0,120	-0,103	-0,113	-0,135	,506**	-													
8 IR Soma dos Erros	0,073	-0,236	-,537**	-,481**	-0,183	,357**	-0,049	-												
9 PP Fluência Semântica	0,007	0,138	,291*	,254*	,286*	-,401**	-0,222	-,316*	-											
10 PP Fluência Fonológica	-0,203	,355**	,480**	,487**	,264*	-,369**	-,295*	-,325*	,598**	-										
11 Mão Dominante Tempo (GPT)	0,151	-0,197	-,457**	-,419**	-,284*	,534**	0,251	,307*	-,343**	-,393**	-									
12 Mão Não-dominante Tempo (GPT)	0,055	-0,201	-,300*	-,431**	-,309**	,594**	,395**	,335**	-,303*	-,412**	,824**	-								
13 Escala Abreviada de Conners	,462**	-0,189	-,434**	-0,227	-0,145	0,092	-0,026	0,187	0,116	-0,178	0,134	0,072	-							
14 Problemas de Atenção-CBCL	,364**	-,251*	-,323**	-0,188	0,017	0,061	-0,121	,319*	-0,095	-0,206	0,053	0,000	,564**	-						
15 Perfil Externalizante-CBCL	,359**	-0,213	-,295*	-0,148	-0,021	0,042	-0,055	0,239	0,064	-0,110	-0,001	-0,026	,592**	,716**	-					
16 Idade (meses)	,245*	-,309**	0,059	0,204	,322**	-,546**	-,424**	-0,149	,347**	0,184	-,519**	-,618**	0,135	0,132	0,175	-				
17 Sexo	0,153	-0,041	-0,087	0,068	0,028	-0,021	-0,016	0,176	-0,088	-0,082	0,006	-0,033	,373**	0,144	0,029	-0,030	-			
18 QI materno	-,423**	,484**	,456**	,396**	0,093	-0,137	0,182	-,314*	-0,050	,263*	-0,177	-0,189	-,405**	-,341**	-,248*	-0,142	-0,043	-		
19 Escolaridade Materna	-,353**	,409**	,343**	,250*	0,067	-0,022	,281*	-,319*	0,089	0,132	-0,038	-0,013	-,377**	-,273*	-0,195	-0,231	-0,166	,576**	-	
20 Tempo de Gestação (semanas)	-0,063	0,166	0,087	0,191	0,202	-0,109	0,044	-0,031	0,132	0,011	-0,132	-0,190	0,091	-0,229	-0,127	0,063	0,007	,357**	0,177	-

OI – Ordem Indireta; MLP – Memória Lista de Palavras; IR-Inibindo Respostas; PP – Produzindo Palavras; GPT – *Grooved Peboard Test*; CBCL – *Child Behavior Checklist*

*p <0,05, **p <0,01

Análise de Regressão

Os resultados da análise de regressão múltipla confirmaram a associação entre a exposição ao Mn e os escores nos testes de memória, QI, função motora e escalas comportamentais após ajustes de covariáveis (Tabela 5). Em relação aos escores do WISC-III, foram observadas associações significativas e negativas com dos níveis de MnC com o QI estimado e com os escores ponderados em Cubos e Dígitos. Isso significa que independente do sexo e do QI materno, para cada aumento de 1 µg/g de Mn no cabelo há uma diminuição de 1,0 ponto no escore do QI e de 0,2 nos escores de Cubos e de Dígitos.

Em memória, observou-se uma associação negativa entre MnC e os escores em número de sequências corretas em Dígitos OD e OI e no Ensaio 7 em MLP (recordação livre imediata). Indicando que para cada aumento de 1 µg/g de Mn no cabelo da criança há uma diminuição de 0,3 na recordação imediata de palavras e diminuição de 0,1 no número de sequências corretas de Dígitos OD e OI, independente da idade, sexo e QI materno.

Em velocidade motora foi encontrada associação significativa e positiva com o tempo no Grooved Pegboard com a mão dominante, e apesar de não ter sido significativo a associação negativa com o tempo com a mão não-dominante observou-se uma significância limítrofe ($p=0,06$). Nas escalas comportamentais o MnC foi associado positivamente com os escores na Escala Abreviada de Conners e com o CBCL em Escore Total, Problemas de Atenção, e Perfil Externalizante com e sem ajustes para sexo, idade e QI materno. Ajustados por idade e sexo da criança, o MnC explica 16% da variância no escore de Problemas de Atenção e explica 14% da variância no escore do Perfil Externalizante.

Tabela 5 – Associações entre Mn no Cabelo das crianças e os escores nos testes neuropsicológicos e comportamentais (ajustados por modelos em regressão múltipla).

Escore do Teste	Log MnC (µg/g)		Beta padronizado	p Valor
	β	SE		
WISC III - Ponderados				
QI ^a	-10,02*	3,93	-0,29	0,01
Vocabulários ^a	-1,03	0,88	-0,16	0,35
Cubos ^a	-2,09**	0,67	-0,34	0,00
Dígitos ^a	-2,26*	0,81	-0,33	0,01
Nepsy-II				
Memória Lista de Palavras				
Ensaio A1-5 Total	-3,94	3,33	-0,16	0,24
Recordação livre de curto prazo (A7)	-2,83**	0,83	-0,44	0,00
Recordação Tardia (30 min.)	-0,15	0,81	-0,03	0,85
Efeito Aprendizagem	-1,51	0,90	-0,23	0,10
Tempo (segundos) Inibindo Resposta				
Nomeação	2,21	4,05	0,07	0,59
Inibição	7,38	6,36	0,15	0,25
Mudança	-10,68	9,38	-0,16	0,26
Produzindo Palavras				
Fluência Semântica Total	-0,90	1,71	-0,07	0,60
Fluência Fonológica Total	-1,12	1,44	-0,11	0,44
Memória de Curto Prazo e Operacional				
Dígitos OD ^b	-1,15*	0,46	-0,30	0,02
Dígitos OI ^b	-1,15*	0,49	-0,28	0,02
Cubos de Corsi OD ^b	-0,62	0,51	-0,14	0,22
Cubos de Corsi OI ^b	-0,28	0,64	-0,06	0,66
TAVIS-III - Atenção Sustentada				
Tempo de reação (ms)	-0,01	0,05	-0,03	0,86
WCST Escores				
Nível Conceptual	2,85	4,41	0,09	0,52
Ensaio-completar primeira categoria	-3,31	7,11	-0,07	0,64
Erros perseverativos	-3,04	2,36	-0,18	0,20
Tempo Grooved PegBoard Test				
Dominante (mão) ^b	16,05*	6,31	0,29	0,01
Não-dominante (mão) ^b	16,62#	8,80	0,21	0,06
Escalas Comportamentais				
CBCL				
Escore Total CBCL	14,86*	6,33	0,32	0,02
Problemas de Atenção	3,12*	1,29	0,33	0,02
Externalizante	7,92*	3,20	0,34	0,02
Internalizante	2,04	2,16	0,14	0,35
Escala Abreviada de Conners	10,24**	3,44	0,38	0,00

^a Ajustados por QI materno e sexo

^b Ajustados por escolaridade materna, sexo e idade

Ajustados por QI materno, sexo e idade

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, # $p < 0,10$

Discussão

Os principais resultados do presente estudo foram as associações negativas entre os níveis de MnC e os escores em memória de curto prazo e operacional, QI e a associação positiva com velocidade motora, problemas de atenção, hiperatividade e comportamentos externalizantes.

No domínio da memória, estudos prévios com crianças reportaram resultados semelhantes com associação negativa entre níveis de Mn e memória operacional (He et al., 1994; Takser et al., 2003; Wasserman et al., 2011). O presente estudo encontrou associação negativa entre o escore em memória operacional verbal e os níveis de MnC, corroborando os achados de estudos anteriores. O subteste Memória para Lista de Palavras (MLP) do NEPSY-II utilizado no presente estudo é semelhante às provas de aprendizado auditivo-verbal utilizadas em estudos prévios que encontraram associação negativa entre os níveis de MnC e os escores nesta prova (Torres-Agustín et al., 2012; Wright et al., 2006). Woolf, Wright, Amarasiriwardena e Bellinger (2002) reportaram um estudo de caso de um menino de 10 anos com níveis de Mn no cabelo e no sangue elevado e com desempenho na prova de aprendizado auditivo-verbal abaixo da média. Estudos prévios encontraram associação negativa com os escores Recordação Livre Imediata, Recordação Tardia e Ensaio 1-5 Total, que indicam prejuízo na aprendizagem e recordação de longo prazo (Torres-Agustín et al., 2012; Wright et al., 2006), enquanto em nosso estudo encontramos uma associação negativa entre MnC apenas com o escore de Recordação Livre Imediata em MLP. A diferença nos resultados referentes à recordação tardia pode ter sido devida ao uso dos escores brutos do MLP do NEPSY-II, uma vez que este instrumento está em fase de finalização da normatização no Brasil e os dados ainda não estão disponíveis. De acordo com os resultados encontrados, o presente estudo corrobora a associação entre Mn e prejuízos no domínio da memória e aprendizado e no componente da memória operacional.

Para os resultados no desempenho de tarefas de Funções Executivas (FE) que avaliaram Controle Inibitório (IR), Fluência Verbal (PP) e Flexibilidade Cognitiva (WCST), não foram encontradas associações com o MnC, mesmo após ajustes para covariáveis de idade, sexo e QI materno. Ao comparar os escores brutos dos testes, encontramos algumas diferenças entre os grupos de crianças. Ao contrário do esperado, o Tempo em Mudança de IR foi mais rápido em crianças com níveis de MnC elevados Tercil Superior quando comparada ao grupo com o grupo de referência (Tercil Inferior). Um desempenho mais rápido no Tempo em Mudança não indica

necessariamente que as crianças desempenharam bem a tarefa. No estudo prévio de nosso grupo, com a mesma população das comunidades de Cotegipe e Santa Luzia, foram registrados números altos de erros no teste de IR, considerados abaixo da média (Referência ao estudo empírico 2). O tempo menor em IR associado ao número de erros elevados pode indicar comportamentos impulsivos, dificuldade em controle inibitório e no seguimento de regras, o desempenho baixo nessa tarefa está relacionado ao TDAH, Discalculia e Transtornos da Linguagem (Korkman et al., 2007).

A diferença significativamente menor em erros perseverativos no grupo do Tercil Médio de MnC em comparação ao de referência (Tercil Inferior), pode ter ocorrido porque não utilizamos os escores ponderados por idade do WCST, uma vez que escores ponderados não estão disponíveis no Brasil. Neste estudo utilizamos a versão computadorizada do WCST com 64 cartas e dados do desempenho de crianças brasileiras foram publicados para a versão computadorizada com 128 cartas (Coelho, Rosário, Mastroso, Miranda, & Bueno, 2012), o que impossibilitou a comparação entre os estudos. O WCST foi reportado no estudo de caso de Woolf et al. (2002) de um menino de 10 anos exposto a Mn por consumo de água contaminada, obtendo um desempenho dentro da média. O WCST avalia o componente “Frio” das FE e tem sido relacionado à capacidade racional e de abstração (Malloy-Diniz et al., 2010), que aparentemente não esteve associada à exposição ao Mn.

O escore em Fluência Fonológica foi menor no grupo do Tercil Superior de MnC e aproximadamente significativo em comparação ao grupo tomado como referência. O estudo prévio realizado com a mesma população reportou que o desempenho em Fluência Fonológica foi considerado abaixo da média nas crianças da comunidade de Cotegipe e Santa Luzia (Referência ao estudo empírico 2). Não encontramos estudos anteriores que tenham utilizado testes de Fluência Verbal e o WCST em grupos de crianças expostas ao Mn. Estudos posteriores permitirão novas análises com os escores ponderados por idade a partir dos dados de normatização de estudos com crianças brasileiras dos três subtestes utilizados do NEPSY-II e do WCST versão computadorizada com 64 cartas.

Neste estudo encontramos associações positivas e significativas entre os níveis de MnC das crianças e comportamentos de hiperatividade, problemas de atenção e comportamentos externalizantes (violação de regras e comportamento agressivo). Em estudos com crianças,

resultados semelhantes foram encontrados com associação positiva entre indicadores de exposição ao Mn com escores externalizantes (Khan et al., 2011), comportamentos de hiperatividade (Bouchard et al., 2007) e comportamentos externalizantes, disruptivos e erros por impulsividade (Ericson et al., 2007). O estudo de Wright et al. (2006) encontrou associação negativa entre QI e MnC, mas não encontrou associação entre MnC e os escores nas escalas comportamentais respondidas pelos pais e professores. Comportamentos externalizantes têm sido relacionados na literatura à impulsividade, dificuldade de inibição comportamental, auto-regulação e conhecimento emocional (Aguiar et al., 2010; Andrade, 2013; Martin, Boekamp, McConville, & Wheeler, 2010; Rothbart, Ellis, Rueda, & Posner, 2003; Rubin, Coplan, Fox, & Calkins, 2009). Os resultados reportados no presente estudo indicam que comportamentos externalizantes, de hiperatividade e desatenção estão associados à exposição ambiental ao Mn em crianças.

A Função Motora demonstrou associação positiva com o tempo de realização no Grooved Pegboard para a mão dominante após ajustes por idade, sexo e escolaridade materna. Associações entre exposição ao Mn e Função Motora em adultos foram amplamente relatados na literatura (ver Zoni et al., 2007). Em crianças em idade escolar os estudos com exposição ao Mn e Função Motora ainda são escassos. O estudo com crianças mexicanas em idade escolar encontrou associações entre níveis de Mn no sangue e velocidade e coordenação motora (*Finger Tapping*) (Hernández-Bonilla et al., 2011). No entanto, este mesmo estudo mexicano não encontrou associações entre os níveis de MnC e os escores nas 3 tarefas que avaliaram função motora (*Grooved Pegboard Test*, *Finger Tapping Test* e *Santa Ana Test*). Hernández-Bonilla et al. (2011) concluíram que os déficits motores não parecem ser a principal alteração do Mn em crianças. O presente estudo demonstrou que velocidade motora esteve associado ao MnC de crianças em idade escolar, não sendo reportado resultado como este em nenhum outro estudo.

Em relação à Função Intelectual, o presente estudo encontrou associação entre MnC e a diminuição do QI estimado. Estudos anteriores encontraram associações negativas entre QI e Mn em crianças através da ingestão de água com concentrações de Mn elevadas (Bouchard et al., 2011; Wasserman et al., 2006, 2011) e da exposição por via respiratória derivada da atividade industrial e de mineração (Menezes-Filho et al., 2011; Riojas-Rodríguez et al., 2010). A combinação dos resultados de 617 crianças de estudos no México, Brasil e Quebec-Canadá

encontrou uma diminuição no QI total de 2,62 pontos a cada aumento de 10 unidades de MnC $\mu\text{g/g}$ (Roels et al., 2012). O presente estudo corroborou resultados anteriores de estudos com QI e exposição ao Mn.

Os resultados do presente estudo que incluem as crianças da comunidade de Cotegipe e de Santa Luzia apresentaram média de 14,6 $\mu\text{g/g}$ MnC, próxima dos níveis encontrados 4 anos atrás com a média de MnC de 15,2 $\mu\text{g/g}$ (Menezes-Filho et al., 2011). A referência de MnC para a população normal brasileira é de 0,25-1,15 $\mu\text{g/g}$ (Miekeley et al., 1998). O estudo transversal de crianças mexicanas apresentou níveis médios de MnC de 12,6 $\mu\text{g/g}$, que já foram retratados em 3 publicações (Hernández-Bonilla et al., 2011; Riojas-Rodríguez et al., 2010; Torres-Agustín et al., 2012). Os estudos no México foram realizados no distrito de Molango, considerado como um dos maiores depósitos de mineração de Mn do mundo e a exposição da população ocorre principalmente por via respiratória.

Os estudos com exposição ao Mn por via respiratória apresentaram maiores níveis de MnC que os estudos com exposição por ingestão de água contaminada com níveis médios de MnC de 1,25 $\mu\text{g/g}$ (He et al., 1994) e 6,2 $\mu\text{g/g}$ (Bouchard et al., 2007). A exposição ao Mn através da inalação é considerada a mais rápida e com maior potencial de transferência de Mn para o cérebro do que as outras vias (Brenneman et al., 2000; Dorman et al., 2006). O processo de transporte de Mn no cérebro ainda não está totalmente esclarecido. É possível que os níveis de MnC mais elevados no presente estudo, tenham se dado pelo fato da principal fonte de exposição ser a via respiratória.

A base neurobiológica da exposição crônica ao Mn ainda não está totalmente explicada. Estudos com animais têm encontrado associações entre exposição ao Mn, funções cognitivas e motoras e regiões cerebrais de acúmulo do Mn (Burton & Guilarte, 2009). Os núcleos da base têm sido identificados como a região cerebral de maior acúmulo do Mn (Dobson et al., 2004), haja vista que o Mn possui tropismo por regiões cerebrais ricas em neurônios dopaminérgicos (Rivera-Mancía, Ríos, & Montes, 2011). Além da região dos núcleos da base, em estudos conduzidos com ratos e primatas não-humanos identificaram um aumento de Mn nas regiões do hipocampo, tronco cerebral e córtex frontal (Burton & Guilarte, 2009; Dorman et al., 2001; Guilarte et al., 2006; Schneider et al., 2009).

O acúmulo do Mn no cérebro pode interferir em diversos sistemas de neurotransmissores, em especial nas sinapses dopaminérgicas, glutamatérgicas e GABAérgicas (Burton & Guilarte, 2009). Os achados de pesquisas com modelos animais com dados mais concretos estão relacionados à ação do Mn sobre o sistema dopaminérgico (Aschner, Guilarte, Schneider, & Zheng, 2007; Burton & Guilarte, 2009; Tran, Chowanadisai, Lönnnerdal, et al., 2002), que normalmente é responsável por pela modulação da atividade neuronal e controle de repostas apropriadas ao contexto (Kern, Stanwood, & Smith, 2010). O aumento de Mn no cérebro de ratos recém-nascidos foi relacionado à diminuição de dopamina no estriatum e efeitos sobre o comportamento e desenvolvimento motor (Tran, Chowanadisai, Crinella, Chicz-DeMet, & Lönnnerdal, 2002; Tran, Chowanadisai, Lönnnerdal, et al., 2002), assim como, à comportamentos desinibidos e hiperativos (Kern et al., 2010). Há também evidências de que a exposição crônica ao Mn produz uma resposta de estresse celular e de neurodegeneração no córtex frontal de primatas não-humano (Guilarte et al., 2008). Segundo Kern, Stanwood e Smith (2010) a exposição ao Mn altera funções cognitivas e comportamentais que podem estar sendo influenciadas por alterações no sistema dopaminérgico. Os resultados do presente estudo corroboram evidências crescentes que indicam aumento de comportamentos de impulsividade, inibição comportamental e impulsividade associados a exposição ao Mn, com possíveis efeitos sobre o sistema dopaminérgico e de auto-regulação.

Conclusões

Os achados sugerem que a exposição ao Mn está associada à diminuição dos escores em testes de Memória para Listas de Palavras, Memória Operacional Verbal e QI, assim como a exposição ao Mn também esteve associada ao aumento do tempo em tarefas motoras e maior frequência de problemas de comportamento externalizantes e de atenção. Os níveis de Mn registrados nas crianças parecem influenciar em tarefas complexas que envolvem recuperação através da manipulação de informações e que exigem o funcionamento da Memória Operacional como a tarefa de Dígitos, Fluência Verbal, Cubos e Memória para Lista de Palavras. Os pontos fortes deste estudo foi a utilização de uma ampla bateria neuropsicológica, o uso de escalas comportamentais, controle para possíveis covariáveis e presença de um biomarcador confiável. Entre as limitações do estudo apontamos a falta de escores padronizados por idade nos testes do NEPSY-II, Grooved Pegboard Test e WCST, o que tornou mais difícil a comparação entre o

desempenho das crianças. As características sociodemográficas, o desempenho neurocognitivo e índices nutricionais estiveram relacionados à exposição ao Mn. A complexidade desse quadro aponta para a vulnerabilidade que a população apresenta e como o desenvolvimento cognitivo e comportamental dessas crianças pode se agravar com a exposição ao Mn.

A exposição crônica e ambiental ao Mn em crianças com idade escolar pode prejudicar o desempenho neuropsicológico, principalmente nos componentes da Inteligência, Memória e Aprendizagem, Memória Operacional e contribuir para o aumento da ocorrência de comportamentos externalizantes (agressividade e violação de regras), hiperatividade e desatenção.

CONCLUSÃO FINAL

Os resultados confirmaram que a exposição ambiental ao manganês está associada a prejuízos no desenvolvimento neuropsicológico e comportamental das crianças das comunidades estudadas. Os principais resultados do presente estudo estão apresentados a seguir:

1. A revisão de literatura com estudos com crianças expostas a metais pesados evidenciou prejuízos nos domínios da Memória e da Atenção. No domínio da Memória foram identificados prejuízos nos componentes da Memória e Aprendizagem, Memória Visual, Memória Verbal e Memória Operacional associados à exposição ao arsênico, manganês, chumbo e mercúrio. Enquanto que no domínio da Atenção, foram encontrados prejuízos nos componentes da Atenção Sustentada, Controle Inibitório e Funções Executivas associados principalmente à exposição ao arsênico e manganês e de forma menos consistente com chumbo e mercúrio.
2. A análise do desempenho neuropsicológico confirmou que as crianças das duas comunidades obtiveram um desempenho abaixo do esperado nos testes que avaliaram Organização Visuoespacial, Velocidade de Processamento, Fluência Fonológica, Controle Inibitório e Velocidade Motora.
3. Encontramos um desempenho inferior das crianças da comunidade de Santa Luzia (situada entre 2,5 à 3,5 km da fábrica), em relação à comunidade de Cotegipe (situada até 2 km da Fábrica), nos seguintes testes: Fluência Fonológica, Cubos-WISC-III, Dígitos Ordem Indireta, Cubos de Corsi Ordem Direta, e maior quantidade de Erros em Nomeação. A análise do tamanho de efeito revelou que as diferenças entre as comunidades foi pequena, apenas a diferença entre o desempenho em Fluência Fonológica obteve uma magnitude de efeito moderada, confirmando que esta tarefa foi a que mais se diferenciou entre as comunidades.
4. Encontramos associações inversas entre MnC e os escores no QI, Dígitos Ordem Direta e Ordem Indireta e recordação livre imediata em Memória para Lista de palavras. Esses resultados sugerem que a exposição ao manganês tem um efeito negativo sobre a

Inteligência da criança e dos componentes da Memória de Curto Prazo, Operacional e Memória e Aprendizagem. Os achados revelaram uma associação positiva entre MnC e Velocidade Motora, o que confirmou que crianças com níveis elevados de Mn obtiveram um desempenho mais lento na tarefa de destreza motora.

5. Os resultados demonstraram associações positivas entre MnC e problemas de atenção, hiperatividade e comportamentos externalizantes. Os resultados corroboram evidências crescentes que indicam que a exposição ao Mn está associada a maior ocorrência de comportamentos externalizantes, dificuldade de inibição de respostas e desatenção, provavelmente relacionados a alterações do sistema dopaminérgico e de auto-regulação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo objetivou analisar os efeitos da exposição ao Mn sobre o desempenho neuropsicológico de crianças expostas ambientalmente. A investigação foi realizada de uma forma sistemática obedecendo aos passos necessários para a realização de uma pesquisa científica e contou com a colaboração extensiva das comunidades envolvidas.

A importância do presente estudo mostra-se relevante, no que tange as publicações que vem sendo desenvolvidas dentro da área (Bouchard et al., 2007; Khan et al., 2012; Torres-Agustín et al., 2012). Na realidade brasileira o presente estudo é o primeiro a avaliar sistematicamente as funções neuropsicológicas em crianças expostas ao Mn. Apenas um estudo buscou avaliar o coeficiente intelectual e a associação com a exposição ao Mn no contexto brasileiro (Menezes-Filho et al., 2011). Diante dos fatos apresentados consideramos este trabalho um avanço da produção intelectual no campo da neuropsicologia e toxicologia.

Apesar dos avanços importantes que este estudo representou, observamos alguns limites. Não foi possível a utilização de um grupo controle o que permitiria uma análise diferenciada e possibilidade de comparação com outro grupo de crianças com características semelhantes. Além disso, nem todos os testes neuropsicológicos utilizados dispunham de normas e padronizações brasileiras desenvolvidas. Esse dado impossibilitou algumas análises e a geração de escores ponderados por idade, uma vez que as crianças avaliadas eram de idades variadas. Isso significa, que esses dados podem não representar especificamente o desempenho esperado desta comunidade quando comparadas a crianças de outro contexto brasileiro e realidade educacional.

Finalmente, foi importante para o desenvolvimento do projeto ter obtido apoio de uma agência de financiamento do governo (FAPESB), o que facilitou a busca dos dados na comunidade. Esperamos que novos projetos possam receber financiamento e que este projeto possa ser ampliado. Apesar dos avanços apreciados neste estudo, consideramos que estudos posteriores são necessários em comunidades com crianças expostas ao Mn ou outros metais com potencial neurotóxico. É importante que futuramente seja investigado o desempenho neuropsicológico e a comparação com um grupo controle não exposto e com características sociodemográficas semelhantes. Outro fator relevante para trabalhos futuros é o uso de outros instrumentos que possam facilitar o acesso de outras funções neuropsicológicas, e se possível

testes que já possuam normas de referências brasileiras desenvolvidas. Além dos pontos sugeridos, é de extrema relevância a condução de um estudo longitudinal com essas comunidades para a confirmação dos resultados encontrados e análise do desempenho neuropsicológico até o final da adolescência.

Por último, os limites descritos anteriormente não invalidam os dados do presente estudo, uma vez que foi possível detectar déficits neuropsicológicos específicos de crianças expostas ao Mn. Ressaltamos a importância da necessidade de investigações futuras. É importante, inclusive, que pesquisas futuras sejam vinculadas a estabelecimentos de políticas públicas e educacionais dirigidas a questões de saúde e melhoramento da educação em comunidades expostas a metais neurotóxicos.

REFERÊNCIAS:

- Abreu, N., & Mattos, P. (2010). Memória. In L. F. Malloy-diniz, D. Fuentes, P. Mattos, & N. Abreu (Eds.), *Avaliação Neuropsicológica* (pp. 76–85). Porto Alegre: Artmed.
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2001). Manual for the ASEBA School Age Forms & Profiles. University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.
- Aguiar, A., Eubig, P. A., & Schantz, S. L. (2010). Attention deficit/hyperactivity disorder: a focused overview for children's environmental health researchers. *Environmental health perspectives*, 118(12), 1646–53. doi:10.1289/ehp.1002326
- Alloway, T. P., & Alloway, R. (2008). Working memory: Is it the new IQ? *Nature Precedings*, 1–17.
- Alloway, T. P., Gathercole, S. E., & Pickering, S. J. (2006). Verbal and visuospatial short-term and working memory in children: are they separable? *Child development*, 77(6), 1698–716. doi:10.1111/j.1467-8624.2006.00968.x
- Altmann, L., Sveinsson, K., Krämer, U., Winneke, G., & Wiegand, H. (1997). Assessment of neurophysiologic and neurobehavioral effects of environmental pollutants in 5- and 6-year-old children. *Environmental research*, 73(1-2), 125–31. doi:10.1006/enrs.1997.3697
- Andrade, N. C. (2013). *Adaptação transcultural e validação do Teste de Conhecimento Emocional : avaliação neuropsicológica das emoções*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Psicologia. Universidade Federal da Bahia, Salvador.
- Anjos, S., Neves, D., Cecília, A., Regina, M., Pedromônico, M., Almeida-filho, N. De, ... Barreto, M. L. (2005). Family environment and child's cognitive development: an epidemiological approach. *Rev Saúde Pública*, 39(4), 4–9.
- Aparicio, M. (2009). Los riesgos de la contaminación minera y su impacto en los niños. *Tinkazos*, 12(27), 83–101.
- Argollo, N., Bueno, O. F. A., Shayer, B., Godinho, K., Abreu, K., Durán, P., ... Seabra, A. G. (2009). Adaptação transcultural da Bateria NEPSY - avaliação neuropsicológica do desenvolvimento: estudo-piloto. *Avaliação Psicológica*, 8(1), 59–75.
- Aschner, M., Guilarte, T. R., Schneider, J. S., & Zheng, W. (2007). Manganese: recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. *Toxicology and applied pharmacology*, 221(2), 131–47. doi:10.1016/j.taap.2007.03.001
- ATSDR - Agency For Toxic Substances And Disease Registry. (2008). *Toxicological Profile for Manganese*, U.S. Department of Health and Human Services Public Health. Disponível em: <<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp151.pdf>>. Acesso em 31 de Out 2010.

- Baddeley, A. (2008). What's new in working memory. *Psychology Review*, 1–4.
- Baddeley, A. (2012). Working memory: theories, models, and controversies. *Annual review of psychology*, 63, 1–29. doi:10.1146/annurev-psych-120710-100422
- Baron, I. S. (2004). *Neuropsychological evaluation of the child*. Oxford: Oxford University Press.
- Bastian, M., Heymann, S., & Jacomy, M. (2009). Gephi: An Open Source Software for Exploring and Manipulating Networks. *International AAAI Conference on Weblogs and Social Media*. Retrieved from <https://gephi.org/>
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2002). *Neurociência: desvendando o sistema nervoso*. Porto Alegre: Artmed.
- Bouchard, M., Laforest, F., Vandelac, L., Bellinger, D., & Mergler, D. (2007). Hair manganese and hyperactive behaviors: pilot study of school-age children exposed through tap water. *Environmental health perspectives*, 115(1), 122–7. doi:10.1289/ehp.9504
- Bouchard, M., Sauvé, S., Barbeau, B., Legrand, M., Brodeur, M.-È., Bouffard, T., ... Mergler, D. (2011). Intellectual impairment in school-age children exposed to manganese from drinking water. *Environmental health perspectives*, 119(1), 138–43. doi:10.1289/ehp.1002321
- Boucher, O., Muckle, G., Saint-Amour, D., Dewailly, E., Ayotte, P., Jacobson, S. W., ... Bastien, C. H. (2009). The relation of lead neurotoxicity to the event-related potential P3b component in Inuit children from arctic Québec. *Neurotoxicology*, 30(6), 1070–7. doi:10.1016/j.neuro.2009.06.008
- Brenneman, K. a, Wong, B. a, Buccellato, M. a, Costa, E. R., Gross, E. a, & Dorman, D. C. (2000). Direct olfactory transport of inhaled manganese ((54)MnCl(2)) to the rat brain: toxicokinetic investigations in a unilateral nasal occlusion model. *Toxicology and applied pharmacology*, 169(3), 238–48. doi:10.1006/taap.2000.9073
- Breslau, N., Chilcoat, H. D., Susser, E. S., Matte, T., Liang, K., & Edward L. Peterson. (2001). Stability and Change in Children ' s Intelligence Quotient Scores : A Comparison of Two Socioeconomically Disparate Communities. *American Journal of Epidemiology*, 154(8), 711–717.
- Brito, G. (1987). The Conners Abbreviated Teacher Rating Scale: Development of norms in Brazil. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 15(4), 511–518.
- Burton, N. C., & Guilarte, T. R. (2009). Manganese neurotoxicity: lessons learned from longitudinal studies in nonhuman primates. *Environmental health perspectives*, 117(3), 325–32. doi:10.1289/ehp.0800035
- Calderón, J., Navarro, M. E., Jimenez-Capdeville, M. E., Santos-Diaz, M. a, Golden, a, Rodriguez-Leyva, I., ... Díaz-Barriga, F. (2001). Exposure to arsenic and lead and

- neuropsychological development in Mexican children. *Environmental research*, 85(2), 69–76. doi:10.1006/enrs.2000.4106
- Cao, Y., Chen, A., Jones, R. L., Radcliffe, J., Caldwell, K. L., Dietrich, K. N., & Rogan, W. J. (2010). Does background postnatal methyl mercury exposure in toddlers affect cognition and behavior? *Neurotoxicology*, 31(1), 1–9. doi:10.1016/j.neuro.2009.10.017
- Cao, Y., Chen, A., Radcliffe, J., Dietrich, K. N., Jones, R. L., Caldwell, K., & Rogan, W. J. (2009). Postnatal cadmium exposure, neurodevelopment, and blood pressure in children at 2, 5, and 7 years of age. *Environmental health perspectives*, 117(10), 1580–6. doi:10.1289/ehp.0900765
- Carvalho, A. M., & Guerra, L. B. (2010). Avaliação Neuropsicológica na Educação. In L. Malloy-Diniz, D. Fuentes, P. Mattos, & N. Abreu (Eds.), *Avaliação Neuropsicológica* (pp. 324–330). Porto Alegre: Artmed.
- Carvalho, C. F. de, Alves, M. V. C., Lélis, J. de A., França, D. A., Solaterrar, U., & Abreu, N. (n.d.). Memória e Atenção e exposição a metais pesados em crianças: revisão sistemática.
- Carvalho, F. M., Silvany Neto, A. M., Lima, M. E. C., Tavares, T. M., Azaro, M. D. G. A., & Quaglia, G. M. C. (1987). Chumbo e cádmio no sangue e estado nutricional de crianças, Bahia, Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 21(1), 44–50. doi:10.1590/S0034-89101987000100007
- Carvalho, F. M., Silvany Neto, A. M., Tavares, T. M., Costa, A. C. A., Chaves, C. d'El R., Nascimento, L. D., & Reis, M. de A. (2003). Chumbo no sangue de crianças e passivo ambiental de uma fundição de chumbo no Brasil. *Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health*, 13(1), 19–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12744798>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2012). Blood Lead Levels in Children. Retrieved from http://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/blood_lead_levels.htm
- Charron, D. F. (2012). *Ecohealth Research in Practice*. (D. F. Charron, Ed.). New York, NY: Springer New York. doi:10.1007/978-1-4614-0517-7
- Chiodo, L. M., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2004). Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicology and teratology*, 26(3), 359–71. doi:10.1016/j.ntt.2004.01.010
- Coelho, L. F., Rosário, M. C. do, Mastrorosa, R. S., Miranda, M. C., & Bueno, O. F. (2012). Performance of a Brazilian sample on the computerized Wisconsin Card Sorting Test. *Psychology & Neuroscience*, 5(2), 147–156.
- Conboy, J. E. (2003). Algumas medidas típicas univariadas da magnitude do efeito (*). *Análise Psicológica*, 2(XXI), 145–158.

- Cordier, S., Garel, M., Mandereau, L., Morcel, H., Doineau, P., Gosme-Seguret, S., ... Amiel-Tison, C. (2002). Neurodevelopmental investigations among methylmercury-exposed children in French Guiana. *Environmental research*, 89(1), 1–11. doi:10.1006/enrs.2002.4349
- Coutinho, G., Mattos, P., & Abreu, N. (2010). Atenção. In L. Malloy-Diniz, D. Fuentes, P. Mattos, & N. Abreu (Eds.), *Avaliação Neuropsicológica* (pp. 86–93). Porto Alegre: Artmed.
- Coutinho, G., Mattos, P., & Araújo, C. (2007). Desempenho neuropsicológico de tipos de transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em tarefas de atenção visual. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 56(1), 13–16. doi:10.1590/S0047-20852007000100005
- Coutinho, G., Mattos, P., & Malloy-Diniz, L. F. (2009). Neuropsychological differences between attention deficit hyperactivity disorder and control children and adolescents referred for academic impairment. *Rev Bras Psiquiatr.*, 31(2), 141–4.
- Davidson, P. W., Strain, J. J., Myers, G. J., Thurston, S. W., Bonham, M. P., Shamlaye, C. F., ... Clarkson, T. W. (2008). Neurodevelopmental effects of maternal nutritional status and exposure to methylmercury from eating fish during pregnancy. *Neurotoxicology*, 29(5), 767–75. doi:10.1016/j.neuro.2008.06.001
- De Zeeuw, P., Aarnoudse-Moens, C., Bijlhout, J., König, C., Post Uiterweer, A., Papanikolaou, A., ... Oosterlaan, J. (2008). Inhibitory performance, response speed, intraindividual variability, and response accuracy in ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(7), 808–16. doi:10.1097/CHI.0b013e318172eee9
- Dietrich, K. N., Eskenazi, B., Schantz, S., Yolton, K., Rauh, V. a., Johnson, C. B., ... Berman, R. F. (2005). Principles and Practices of Neurodevelopmental Assessment in Children: Lessons Learned from the Centers for Children’s Environmental Health and Disease Prevention Research. *Environmental Health Perspectives*, 113(10), 1437–1446. doi:10.1289/ehp.7672
- Dobson, W. A., Erikson, K. M., & Aschner, M. (2004). Manganese neurotoxicity. *Ann N. Y. Acad Sci.*, 1012, 115–128.
- Dorman, D. C., Allen, S. L., Byczkowski, J. Z., Claudio, L., Fisher, J. E., Fisher, J. W., ... Miles, B. E. (2001). Methods to identify and characterize developmental neurotoxicity for human health risk assessment. III: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Environmental health perspectives*, 109(1), 101–11. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1240547&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Dorman, D. C., Struve, M. F., Marshall, M. W., Parkinson, C. U., James, R. A., & Wong, B. a. (2006). Tissue manganese concentrations in young male rhesus monkeys following subchronic manganese sulfate inhalation. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 92(1), 201–10. doi:10.1093/toxsci/kfj206

- Duarte, C. S., & Bordin, I. A. (2000). Instrumentos de avaliação. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(Supl II), 55–58. doi:10.1590/S1516-44462000000600015
- Duchesne, N., & Mattos, P. (1997). Normatização de um teste computadorizado de atenção visual. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 55(1), 62–69.
- Eguiluz, V. M., Chialvo, D., Cecchi, G. A., Baliki, M., & Apkarian, A. V. (2005). Scale-free brain functional networks. *Phys. Rev. Lett.*, 94, 018102.
- Ericson, J. E., Crinella, F. M., Clarke-Stewart, K. A., Allhusen, V. D., Chan, T., & Robertson, R. T. (2007). Prenatal manganese levels linked to childhood behavioral disinhibition. *Neurotoxicology and teratology*, 29(2), 181–7. doi:10.1016/j.ntt.2006.09.020
- Erikson, K. M., Thompson, K., Aschner, J., & Aschner, M. (2007). Manganese neurotoxicity: a focus on the neonate. *Pharmacology & therapeutics*, 113(2), 369–77. doi:10.1016/j.pharmthera.2006.09.002
- Farias, A. C., Cunha, A., Benko, C. R., McCracken, J. T., Costa, M. T., Farias, L. G., & Cordeiro, M. L. (2010). Manganese in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: relationship with methylphenidate exposure. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 20(2), 113–8. doi:10.1089/cap.2009.0073
- Faustman, E. M., Silbernagel, S. M., Fenske, R. A., Burbacher, T. M., & Ponce, R. A. (2000). Mechanisms Underlying Children ' s Susceptibility to Environmental Toxicants Mechanisms of Susceptibility. *Environmental Health*, 108(1), 13–21.
- Figueiredo, V. L. M. (2002). *WISC-III: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças - adaptação brasileira da 3ª edição*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Fonseca, M. D. F., Torres, J. P. M., & Malm, O. (2007). Interferentes Ecológicos na Avaliação Cognitiva de Crianças Ribeirinhas Expostas a Metilmercúrio: o peso do subdesenvolvimento. *Oecol. Bras*, 11(2), 277–296.
- Freire, C., Ramos, R., Lopez-Espinosa, M.-J., Díez, S., Vioque, J., Ballester, F., & Fernández, M.-F. (2010). Hair mercury levels, fish consumption, and cognitive development in preschool children from Granada, Spain . *Environmental research*, 110(1), 96–104. doi:10.1016/j.envres.2009.10.005
- García, J. A. O., Tortajada, J. F., Conesa, A. C., & Castell, J. G. (2005). Neurotóxicos medioambientales (y II). Metales : efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal. *Acta Pediatr Esp*, 63, 182–192.
- Grandjean, P., & Landrigan, P. J. (2006). Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet*, 368(9553), 2167–78. doi:10.1016/S0140-6736(06)69665-7

- Grandjean, P., Weihe, P., White, R. F., Debes, F., Araki, S., Yokoyama, K., ... Jørgensen, P. J. (1997). Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicology and teratology*, *19*(6), 417–28.
- Grandjean, P., White, R. F., Nielsen, a, Cleary, D., & de Oliveira Santos, E. C. (1999). Methylmercury neurotoxicity in Amazonian children downstream from gold mining. *Environmental health perspectives*, *107*(7), 587–91.
- Guilarte, T. R., Burton, N. C., Verina, T., Prabhu, V. V., Becker, K. G., Syversen, T., & Schneider, J. S. (2008). Increased APLP1 expression and neurodegeneration in the frontal cortex of manganese-exposed non-human primates. *Journal of neurochemistry*, *105*(5), 1948–59. doi:10.1111/j.1471-4159.2008.05295.x
- Guilarte, T. R., McGlothan, J. L., Degaonkar, M., Chen, M.-K., Barker, P. B., Syversen, T., & Schneider, J. S. (2006). Evidence for cortical dysfunction and widespread manganese accumulation in the nonhuman primate brain following chronic manganese exposure: a 1H-MRS and MRI study. *Toxicological sciences*, *94*(2), 351–8. doi:10.1093/toxsci/kfl106
- He, P., Liu, D. H., & Zhang, G. Q. (1994). Effects of high-level-manganese sewage irrigation on children's neurobehavior. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]*, *28*(4), 216–8.
- Helene, A. F., & Xavier, G. F. (2003). A construção da atenção a partir da memória. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *25*(Supl II), 12–20.
- Henn, B. C., Ettinger, A. S., Schwartz, J., Téllez-Rojo, M. M., Lamadrid-Figueroa, H., Hernández-Avila, M., ... Wright, R. O. (2010). Early Postnatal Blood Manganese Levels and Children's Neurodevelopment. *Epidemiology*, *21*(4), 433–439. doi:10.1097/EDE.0b013e3181df8e52
- Hernández-Bonilla, D., Schilman, A., Montes, S., Rodríguez-Agudelo, Y., Rodríguez-Dozal, S., Solís-Vivanco, R., ... Riojas-Rodríguez, H. (2011). Environmental exposure to manganese and motor function of children in Mexico. *Neurotoxicology*, *32*(5), 615–21. doi:10.1016/j.neuro.2011.07.010
- Howieson, D. B., & Lezak, M. D. (2006). A avaliação neuropsicológica. In S. C. Yudofsky & R. E. Hales (Eds.), *Neuropsiquiatria e neurociências na prática clínica* (4th ed., pp. 195–217). Porto Alegre: Artmed.
- Kern, C. H., Stanwood, G. D., & Smith, D. R. (2010). Prewaning manganese exposure causes hyperactivity, disinhibition, and spatial learning and memory deficits associated with altered dopamine receptor and transporter levels. *Synapse (New York, N.Y.)*, *64*(5), 363–78. doi:10.1002/syn.20736

- Kessels, R. P., van Zandvoort, M. J., Postma, a, Kappelle, L. J., & de Haan, E. H. (2000). The Corsi Block-Tapping Task: standardization and normative data. *Applied neuropsychology*, 7(4), 252–8. doi:10.1207/S15324826AN0704_8
- Khan, K., Factor-Litvak, P., Wasserman, G. A., Liu, X., Ahmed, E., Parvez, F., ... Graziano, J. H. (2011). Manganese exposure from drinking water and children's classroom behavior in Bangladesh. *Environmental health perspectives*, 119(10), 1501–6. doi:10.1289/ehp.1003397
- Khan, K., Wasserman, G. A., Liu, X., Ahmed, E., Parvez, F., Slavkovich, V., ... Factor-Litvak, P. (2012). Manganese exposure from drinking water and children's academic achievement. *Neurotoxicology*, 33(1), 91–7. doi:10.1016/j.neuro.2011.12.002
- Kim, Y., Kim, B.-N., Hong, Y.-C., Shin, M.-S., Yoo, H.-J., Kim, J.-W., ... Cho, S.-C. (2009). Co-exposure to environmental lead and manganese affects the intelligence of school-aged children. *Neurotoxicology*, 30(4), 564–71. doi:10.1016/j.neuro.2009.03.012
- Koger, S. M., Schettler, T., & Weiss, B. (2005). Environmental toxicants and developmental disabilities: a challenge for psychologists. *The American psychologist*, 60(3), 243–55. doi:10.1037/0003-066X.60.3.243
- Kongs, S. K., Thompson, L. L., Iverson, G. L., & Heaton, R. K. (2008). Wisconsin Card Sorting Test-64 Card Version. PAR.
- Kordas, K., Canfield, R. L., López, P., Rosado, J. L., Vargas, G. G., Cebrián, M. E., ... Stoltzfus, R. J. (2006). Deficits in cognitive function and achievement in Mexican first-graders with low blood lead concentrations. *Environmental research*, 100(3), 371–86. doi:10.1016/j.envres.2005.07.007
- Korkman, M., Kirk, U., & Kemp, S. (2007). Nepsy-II: A Developmental Neuropsychological Assessment. San Antonio: Harcourt Assessment.
- Lafayette Instrument. (2002). Grooved Pegboard Test User's Manual. Lafayette Instrument Co. Europe.
- Lanphear, B. P., Dietrich, K., Auinger, P., & Cox, C. (2000). Cognitive deficits associated with blood lead concentrations <10 microg/dL in US children and adolescents. *Public health reports*, 115(6), 521–9.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Lidsky, T. I. (2003). Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain*, 126(1), 5–19. doi:10.1093/brain/awg014

- Lozoff, B., Jimenez, E., & Wolf, A. W. (1991). Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *The New England journal of medicine*, 325(10), 687–94. doi:10.1056/NEJM199109053251004
- Lucas, R. D. L. (2010). *In vivo assays to study the interference of chemoprotectors on manganese neurotoxicity*. Universidade de Lisboa.
- Macbeth, G., Razumiejczyk, E., & Ledesma, R. D. (2011). Cliff ' s Delta Calculator : A non-parametric effect size program for two groups of observations. *Universitas Psychologica*, 10(2), 545–556.
- Malloy-Diniz, L., Fuentes, D., Mattos, P., & Abreu, N. (2010). *Avaliação Neuropsicológica*. Porto Alegre: Artmed.
- Martin, S. E., Boekamp, J. R., McConville, D. W., & Wheeler, E. E. (2010). Anger and sadness perception in clinically referred preschoolers: emotion processes and externalizing behavior symptoms. *Child psychiatry and human development*, 41(1), 30–46. doi:10.1007/s10578-009-0153-x
- Mello, C. B. de, Argollo, N., Shayer, B., Abreu, N., Godinho, K., Durán, P., ... Bueno, O. F. A. (2011). Versão abreviada do WISC-III: correlação entre QI estimado e QI total em crianças brasileiras. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 27(2), 149–155.
- Mello, C. B. de, & Xavier, G. F. (2006). Desenvolvimento da Memória: Influências do Conhecimento de Base e do uso de Estratégias. In C. B. de Mello, M. C. Miranda, & M. Muszkat (Eds.), *Neuropsicologia do Desenvolvimento: Conceitos e Abordagens* (pp. 106–126). Menmon Edições Científicas.
- Menezes-Filho, J. A. (2009). *Níveis elevados de manganês e déficit cognitivo em crianças residentes nas proximidades de uma metalúrgica ferro-manganês na Região Metropolitana de Salvador, Bahia*. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro.
- Menezes-Filho, J. A., Bouchard, M., Sarcinelli, P. N., & Moreira, J. C. (2009). Manganese exposure and the neuropsychological effect on children and adolescents: a review. *Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health*, 26(6), 541–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20107709>
- Menezes-Filho, J. A., Novaes, C. D. O., Moreira, J. C., Sarcinelli, P. N., & Mergler, D. (2011). Elevated manganese and cognitive performance in school-aged children and their mothers. *Environmental research*, 111(1), 156–63. doi:10.1016/j.envres.2010.09.006
- Menezes-Filho, J. A., Paes, C. R., Pontes, Â. M. de C., Moreira, J. C., Sarcinelli, P. N., & Mergler, D. (2009). High levels of hair manganese in children living in the vicinity of a ferro-manganese alloy production plant. *NeuroToxicology*, 30, 1207–1213. doi:10.1016/j.neuro.2009.04.005

- Mergler, D., Baldwin, M., Bélanger, S., Larribe, F., Beuler, A., & Bowler, R. (1999). Manganese neurotoxicity, a continuum of dysfunction: results from a community based study. *Neurotoxicology*, (20), 327–342.
- Miekeley, N., Carneiro, M. T. W. D., & Silveira, C. L. P. da. (1998). How reliable are human hair reference intervals for trace elements? *The Science of the total environment*, 218(1), 9–17. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9718741>
- Miranda, M. C., Barbosa, T., Muszkat, M., Rodrigues, C. C., Sinnes, E. G., Coelho, L. F. S., ... Bueno, O. F. A. (2012). Performance patterns in Conners' CPT among children with attention deficit hyperactivity disorder and dyslexia. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 70(2), 91–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22311211>
- Miranda, M. C., Borges, M., & Rocca, C. C. (2010). Avaliação Neuropsicológica Infantil. In L. Malloy-Diniz, D. Fuentes, P. Mattos, & N. Abreu (Eds.), *Avaliação Neuropsicológica* (pp. 222–233). Porto Alegre: Artmed.
- Mrvar, A., & Batagelj, V. (2013). Pajek - Reference Manual. Retrieved from <http://pajek.imfm.si/doku.php?id=pajek>
- Myers, G. J., Davidson, P. W., Cox, C., Shamlaye, C., Palumbo, D. R., Cernichiari, E., ... Clarkson, T. W. (2003). Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *The Lancet*, 361, 1686–1692.
- Nascimento, E. (2005). *WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos - manual técnico*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Needleman, H. L., Riess, J. a, Tobin, M. J., Biesecker, G. E., & Greenhouse, J. B. (1996). Bone lead levels and delinquent behavior. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 275(5), 363–9.
- Oken, E., Wright, R. O., Kleinman, K. P., Bellinger, D., Amarasiriwardena, C., Hu, H., ... Gillman, M. W. (2005). Maternal Fish Consumption, Hair Mercury, and Infant Cognition in a U.S. Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 113(10), 1376–1380. doi:10.1289/ehp.8041
- Palumbo, D. R., Cox, C., Davidson, P. W., Myers, G. J., Choi, A., Shamlaye, C., ... Clarkson, T. W. (2000). Association between prenatal exposure to methylmercury and cognitive functioning in Seychellois children: a reanalysis of the McCarthy Scales of Children's Ability from the main cohort study. *Environmental research*, 84(2), 81–8. doi:10.1006/enrs.2000.4095
- Parente, M. A. de M. P., Scherer, L. C., Zimmermann, N., & Fonseca, R. P. (2009). Evidências do papel da escolaridade na organização cerebral. *Revista Neuropsicologia Latinoamericana*, 1(1), 72–80.

- Riojas-Rodríguez, H., Solís-Vivanco, R., Schilman, A., Montes, S., Rodríguez, S., Ríos, C., & Rodríguez-agudelo, Y. (2010). Intellectual function in Mexican children living in a mining area and environmentally exposed to manganese. *Environmental health perspectives*, *118*(10), 1465–70. doi:10.1289/ehp.0901229
- Rivera-Mancía, S., Ríos, C., & Montes, S. (2011). Manganese accumulation in the CNS and associated pathologies. *Biometals: an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*, *24*(5), 811–25. doi:10.1007/s10534-011-9454-1
- Roels, H. A., Bowler, R. M., Kim, Y., Claus Henn, B., Mergler, D., Hoet, P., ... Téllez-Rojo, M. M. (2012). Manganese exposure and cognitive deficits: a growing concern for manganese neurotoxicity. *Neurotoxicology*, *33*(4), 872–80. doi:10.1016/j.neuro.2012.03.009
- Rosado, J. L., Ronquillo, D., Kordas, K., Rojas, O., Alatorre, J., Lopez, P., ... Stoltzfus, R. J. (2007). Arsenic exposure and cognitive performance in Mexican schoolchildren. *Environmental health perspectives*, *115*(9), 1371–5. doi:10.1289/ehp.9961
- Roth, J. A. (2006). Homeostatic and toxic mechanisms regulating manganese uptake, retention, and elimination. *Biol Res*, *39*, 45–57.
- Rothbart, M. K., Ellis, L. K., Rueda, M. R., & Posner, M. I. (2003). Developing mechanisms of temperamental effortful control. *Journal of personality*, *71*(6), 1113–43. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14633060>
- Rubin, K. H., Coplan, R. J., Fox, N. a., & Calkins, S. D. (2009). Emotionality, emotion regulation, and preschoolers' social adaptation. *Development and Psychopathology*, *7*(01), 49. doi:10.1017/S0954579400006337
- Sanders, T., Liu, Y., Buchner, V., & Tchounwou, P. B. (2010). Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review. *Reviews on environmental health*, *24*(1), 15–45. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2858639&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Schindwein-Zanini, R. (2010). Avaliação Neuropsicológica de Adultos. In L. F. Malloy-diniz, D. Fuentes, P. Mattos, & N. Abreu (Eds.), *Avaliação Neuropsicológica* (pp. 234–246). Porto Alegre: Artmed.
- Schneider, J. S., Decamp, E., Clark, K., Bouquio, C., Syversen, T., & Guilarte, T. R. (2009). Effects of chronic manganese exposure on working memory in non-human primates. *Brain research*, *1258*(215), 86–95. doi:10.1016/j.brainres.2008.12.035
- Semrud-Clikeman, M., & Ellison, P. A. T. (2009). *Child Neuropsychology. Child Neuropsychology: Assessment and Interventions for Neurodevelopmental Disorders* (2nd ed., pp. 413–435). Boston, MA: Springer US. doi:10.1007/978-0-387-88963-4

- Shayer, B. (2007). *Perfil de desempenho de escolares nas funções cognitivas atenção e funções executivas: um estudo exploratório na cidade de Salvador-BA*. Tese de doutorado. Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Instituto de Psicologia. Universidade de Brasília.
- Stelzer, F., Cervigni, M. A., & Martino, P. (2010). Bases neurales del desarrollo de las funciones ejecutivas durante la infancia y adolescencia . Una revisión. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 5(54), 176–184.
- Sternberg, R. J. (2010). *Psicologia Cognitiva* (5ª Edição ed.). São Paulo - SP: Cengage Learning.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. (3rd ed.). Oxford University Press.
- Surkan, P. J., Schnaas, L., Wright, R. O., Téllez-Rojo, M. M., Lamadrid-Figueroa, H., Hu, H., ... Perroni, E. (2008). Maternal self-esteem, exposure to lead, and child neurodevelopment. *Neurotoxicology*, 29(2), 278–85. doi:10.1016/j.neuro.2007.11.006
- Surkan, P. J., Wypij, D., Trachtenberg, F., Daniel, D. B., Barregard, L., McKinlay, S., & Bellinger, D. C. (2009). Neuropsychological function in school-age children with low mercury exposures. *Environmental research*, 109(6), 728–33. doi:10.1016/j.envres.2009.04.006
- Surkan, P. J., Zhang, A., Trachtenberg, F., Daniel, D. B., McKinlay, S., & Bellinger, D. C. (2007). Neuropsychological function in children with blood lead levels <10 microg/dL. *Neurotoxicology*, 28(6), 1170–7. doi:10.1016/j.neuro.2007.07.007
- Takser, L., Mergler, D., Hellier, G., Sahuquillo, J., & Huel, G. (2003). Manganese, monoamine metabolite levels at birth, and child psychomotor development. *Neurotoxicology*, 24(4-5), 667–74. doi:10.1016/S0161-813X(03)00058-5
- Torrente, M., Colomina, M. T., & Domingo, J. L. (2005). Metal concentrations in hair and cognitive assessment in an adolescent population. *Biological trace element research*, 104(3), 215–21. doi:10.1385/BTER:104:3:215
- Torres-Agustín, R., Rodríguez-Agudelo, Y., Schilman, A., Solís-Vivanco, R., Montes, S., Riojas-Rodríguez, H., ... Ríos, C. (2012). Effect of environmental manganese exposure on verbal learning and memory in Mexican children. *Environmental research*, 121(2013), 39–44. doi:10.1016/j.envres.2012.10.007
- Tran, T. T., Chohanadisai, W., Crinella, F. M., Chicz-DeMet, A., & Lönnerdal, B. (2002). Effect of high dietary manganese intake of neonatal rats on tissue mineral accumulation, striatal dopamine levels, and neurodevelopmental status. *Neurotoxicology*, 23(4-5), 635–43. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12428735>

- Tran, T. T., Chowanadisai, W., Lönnerdal, B., Le, L., Parker, M., Chicz-Demet, A., & Crinella, F. M. (2002). Effects of neonatal dietary manganese exposure on brain dopamine levels and neurocognitive functions. *Neurotoxicology*, *23*(4-5), 645–51.
- Tsai, S.-Y., Chou, H.-Y., The, H.-W., Chen, C.-M., & Chen, C.-J. (2003). The effects of chronic arsenic exposure from drinking water on the neurobehavioral development in adolescence. *Neurotoxicology*, *24*(4-5), 747–53. doi:10.1016/S0161-813X(03)00029-9
- Viana, G. F. de S. (2013). *Avaliação da exposição ambiental ao manganês por marcadores não invasivos e efeitos neuropsicológicos em adultos*. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós Graduação em Farmácia. Universidade Federal da Bahia.
- Walker, S. P., Wachs, T. D., Gardner, J. M., Lozoff, B., Wasserman, G. A., Pollitt, E., & Carter, J. A. (2007). Child development in developing countries 2 Child development : risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet*, *369*, 145–157.
- Wasserman, G. A., Liu, X., Factor-Litvak, P., Gardner, J. M., & Graziano, J. H. (2008). Developmental impacts of heavy metals and undernutrition. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, *102*(2), 212–7. doi:10.1111/j.1742-7843.2007.00187.x
- Wasserman, G. A., Liu, X., Parvez, F., Ahsan, H., Factor-Litvak, P., van Geen, A., ... Graziano, J. H. (2004). Water Arsenic Exposure and Children's Intellectual Function in Araihasar, Bangladesh. *Environmental Health Perspectives*, *112*(13), 1329–1333. doi:10.1289/ehp.6964
- Wasserman, G. A., Liu, X., Parvez, F., Ahsan, H., Levy, D., Factor-Litvak, P., ... Graziano, J. H. (2006). Water manganese exposure and children's intellectual function in Araihasar, Bangladesh. *Environmental health perspectives*, *114*(1), 124–9. doi:10.1289/ehp.8030
- Wasserman, G. A., Liu, X., Parvez, F., Factor-Litvak, P., Ahsan, H., Levy, D., ... Graziano, J. H. (2011). Arsenic and manganese exposure and children's intellectual function. *Neurotoxicology*, *32*(4), 450–7. doi:10.1016/j.neuro.2011.03.009
- Wechsler, D. (2002). *Escala de Inteligência Wechsler para Crianças (3ª ed.) (WISC-III): Manual; Adaptação e padronização de uma amostra brasileira, 1ª ed.* (V. L. M. Figueiredo, Ed.). São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Woolf, A., Wright, R. O., Amarasiriwardena, C., & Bellinger, D. (2002). A child with chronic manganese exposure from drinking water. *Environmental health perspectives*, *110*(6), 613–6.
- World Health Organization (WHO). (2006). Training Course on Child Growth Assessment. Version 1. Geneva.
- Wright, R. O., Amarasiriwardena, C., Woolf, A., Jim, R., & Bellinger, D. (2006). Neuropsychological correlates of hair arsenic, manganese, and cadmium levels in school-

age children residing near a hazardous waste site. *Neurotoxicology*, 27(2), 210–6. doi:10.1016/j.neuro.2005.10.001

Zailina, H., Junidah, R., Josephine, Y., & Jamal, H. H. (2008). The influence of low blood lead concentrations on the cognitive and physical development of primary school children in Malaysia. *Asia-Pacific journal of public health*, 20(4), 317–26. doi:10.1177/1010539508322697

Zoni, S., Albini, E., & Lucchini, R. (2007). Neuropsychological testing for the assessment of manganese neurotoxicity: a review and a proposal. *American journal of industrial medicine*, 50(11), 812–30. doi:10.1002/ajim.20518

ANEXOS

Anexo I - Questionário Sociodemográfico e Desenvolvimento Neuropsicomotor

Chrissie Carvalho
Tel: 71 – 8152-0274
E-mail: chrissicca@gmail.com



neuroclíc

Dr. Neander Abreu
Professor Adjunto – UFBA
E-mail: neandersa@hotmail.com

Número de Registro:	Data da entrevista: / /	Entrevistador:
Nome completo do responsável:		
Nome da criança:		
Endereço Completo: _____		
Telefone para contato:		
Coordenadas – GPS (localização da casa) E: 38°		S: 12°

IDENTIFICAÇÃO				
1. Comunidade	1. () Santa Luzia	2. () Vila de Cotegipe		
2. Sexo:	1. () Masculino	2. () Feminino		
3. Data de Nascimento:	Idade: _____			
4. Etnia:	1. () Branca	2. () Negra	3. () Amarela	4. () Outras

5. Quem preenche esse questionário? Mãe Pai Outro _____

Relação com a criança (ex. tia...)

6. Você é o principal cuidador ou responsável pela criança? Sim Não

7. A criança mora com quem? Pais Só com a Mãe Só com o Pai Outro _____

8. A criança frequentou a pré-escola? Não por 1 ano por 2 anos por 3 anos por 4 anos

9. Qual a série atual da criança? 1ª 2ª 3ª 4ª 5ª 6ª

10. A criança já repetiu de ano? Sim Não

11. Há quantos anos a criança mora nesta localidade? _____

12. A mãe durante a gravidez morava nesta localidade? _____

13. Quais e quantos desses itens sua família possui? *em uma estante de 1 metro geralmente cabem 40 livros

TV em cores	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 ou +
Rádio	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 ou +
Banheiro	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 ou +
Carro/ automóvel	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 ou +
Empregado mensalista	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 ou +
Máquina de lavar	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 ou +
Videocassete e/ou DVD	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 ou +
Geladeira	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 ou +
Freezer (independente ou parte da geladeira duplex)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4 ou +

14. Quantas pessoas moram na sua casa (incluindo você mesmo)? _____ adulto(s) _____ criança(s)

15. Quantos cômodos têm na sua casa? _____ quarto(s) _____ sala(s) _____ cozinha(s)

16. Grau de escolaridade da MÃE ou responsável <input type="checkbox"/> Ensino fundamental I incompleto (1ª a 4ª série) <input type="checkbox"/> Ensino fundamental I completo (4ª série completa) <input type="checkbox"/> Ensino fundamental II completo (8ª série completa) <input type="checkbox"/> Ensino médio completo (colegial): regular ou técnico <input type="checkbox"/> Curso técnico superior completo <input type="checkbox"/> Ensino superior completo (faculdade) <input type="checkbox"/> Outros _____ <p style="text-align: center;">Qual _____</p>	18. Grau de escolaridade do PAI (cônjuge) ou responsável <input type="checkbox"/> Ensino fundamental I incompleto (1ª a 4ª série) <input type="checkbox"/> Ensino fundamental I completo (4ª série completa) <input type="checkbox"/> Ensino fundamental II completo (8ª série completa) <input type="checkbox"/> Ensino médio completo (colegial): regular ou técnico <input type="checkbox"/> Curso técnico superior completo <input type="checkbox"/> Ensino superior completo (faculdade) <input type="checkbox"/> Outros _____ <p style="text-align: center;">Qual _____</p>
17. Profissão da MÃE (atual ou passada) <hr/> <p style="text-align: center;">(Título do Cargo)</p>	19. Profissão do PAI/ responsável (atual ou passada) <hr/> <p style="text-align: center;">(Título do Cargo)</p>

20. Quantas pessoas colaboram na renda familiar total? _____ pessoa(s)

21. Renda mensal total da família em salário mínimo, marque com um "X" o valor aproximado:

1. Até meio ()	2. Entre meio e 1: ()	3. Entre 1 e 2: ()	4. Entre 2 e 5: ()	5. Acima de 5: ()
-----------------	------------------------	---------------------	---------------------	--------------------

22. Houve algum problema na gravidez? Sim _____ Não

Qual _____

23. Houve complicações no parto? Sim _____ Não

Qual _____

24. A criança nasceu com quantas semanas (tempo de gestação)? _____ semanas

25. Qual foi o peso da criança no nascimento (aproximado)? _____ gramas

26. Índice de Apgar no nascimento? ____ / ____ Nota exata Não sei

27. A criança foi hospitalizada devido a diarreias ou outras infecções? Sim _____ vezes Não
 Internação por mais de 30 dias? Sim Não

28. A criança teve/tem algum problema de saúde? Sim (Qual) _____ Não
 Epilepsia? Sim Não

29. A criança toma alguma medicação? Sim _____ Não

Qual _____

30. Comentário(s) que ache válido nos informar sobre a gestação ou desenvolvimento da criança:

31. A mãe fumava (cigarro e/ou maconha) Nunca Às vezes Frequentemente Sempre
 Número de cigarros por semana _____

32. A mãe consumia bebida alcoólica durante a gravidez? Nunca Às vezes Frequentemente Sempre
 Número de latas (350 ml)/doses por semana _____

33. A mãe consumia outros tipos de drogas durante a gravidez (como cocaína, cola de sapateiro, crack...)?
 Nunca Às vezes Frequentemente Sempre

Qual _____

Tabagismo no domicílio			
34. Quem é que fuma em casa?	1. () Ninguém (Se NINGUÉM, encerre a entrevista)	2. () Mãe 3. () Pai	4. () Mãe e Pai 5. () Outros
35. A Sra. fuma quantos cigarros por dia?	() NS / NR		
36. Quantas horas por dia a Sra. costuma ficar em casa com o seu filho(a)?	Horas:	() NS / NR	
37. O Pai da criança fuma quantos cigarros por dia?	() NS / NR		
38. Quantas horas por dia o Pai da criança costuma ficar em casa com ela?	Horas:	() NS / NR	

Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.



Endereço: Estrada de São Lázaro, 197 Federação – Salvador – BA
CEP: 40210-730 – Tel/Fax: 3283-6437 – ips@ufba.br

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O Instituto de Psicologia e a Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia estão realizando pesquisa cujo título é "Efeitos neuropsicológicos e na saúde de duas comunidades expostas a metais pesados".

Você e seu(a) filho(a) estão sendo convidados a participarem, voluntariamente, de um estudo de pesquisa que visa avaliar os possíveis efeitos decorrentes da alta exposição a longo prazo da poeira e fumaça da indústria metalúrgica de ferro manganês. Antes de decidir, é importante que você saiba o porquê da pesquisa está sendo realizada e o que será feito. Peça-nos para que você leia com atenção as informações a seguir e, caso ache necessário, pode nos perguntar sobre algo que não esteja claro e obter assim mais informações sobre a pesquisa.

O objetivo do estudo é investigar os níveis de manganês e chumbo no organismo das mães e crianças destas comunidades e o desempenho das funções neuropsicológicas (mentais). Estas funções são importantes para o aprendizado da criança dentro e fora da escola.

As crianças participantes serão inicialmente avaliadas por testes neuropsicológicos, que são tarefas simples (lúdicas, com uso de lápis e papel ou computador) e incluem medidas de atenção, memória, inteligência, que serão realizados na própria escola de modo a não atrapalhar as atividades escolares, as quais serão feitas em dois momentos tendo a duração total de no máximo 2 horas. Além disso, as mães das crianças serão avaliadas por testes de avaliação da inteligência e raciocínio, que serão realizados em um local a combinar com duração máxima de 40 minutos. As mães ou responsáveis serão entrevistados individualmente para a avaliação e para responderem a questionários sobre a criança. Aquelas crianças e suas mães que se enquadram nos critérios da pesquisa passarão por uma avaliação que envolve ainda: coleta de uma pequena quantidade (8ml) de sangue para realização de hemograma, amostra de cabelo com a retirada de uma mecha pequena (0,5 cm de diâmetro) da parte de trás da cabeça e coleta de urina. Todas as fases serão realizadas com cuidado para evitar contaminação com uso de luvas e proteção e todo o material esterilizado. Ainda será feita a tomada de peso e altura da criança. Os testes informados acima (neuropsicológicos e laboratoriais) não oferecem riscos à saúde das crianças.

Em relação ao desconforto, poderá ter no momento da coleta do sangue ao sentir a "picada" da agulha. Além disso, pode ser que ocorra um pequeno sangramento e uma pequena "mancha roxa" no local da coleta. Caso ocorra, o sangramento será imediatamente contido e a "mancha roxa" irá desaparecer em mais ou menos 2 dias. A coleta de sangue será por sistema à vácuo, o qual permite maior segurança ao técnico que realizará a coleta, uma vez que minimiza a possibilidade de contato com o sangue, uma amostra biológica potencialmente contaminada. O participante poderá ter o desconforto de apresentar uma leve falha no cabelo na região da nuca, local em que a mecha será coletada. Todavia, como o cabelo cresce a uma taxa de aproximadamente 1 cm ao mês, rapidamente esta falha deixará de ser percebida.

Não há benefícios imediatos para o participante. Somente ao final do estudo é que se pode concluir a presença de algum benefício, o qual pode ser a informação dos efeitos promovidos pela exposição aos metais.

É garantida a retirada de consentimento (desistência) por parte dos participantes e/ou responsáveis a qualquer momento do estudo sem o prejuízo aos mesmos. Asseguramos a confidencialidade das informações, ou seja, a não divulgação de sua identificação. É aqui reconhecido o dever do pesquisador, quando relevante, manter os objetos de estudo atualizados sobre a pesquisa. Bem como ao pesquisador o compromisso de utilizar os dados coletados somente para a pesquisa.

Qualquer despesa adicional durante o andamento da pesquisa será de responsabilidade da equipe de pesquisa, ou seja, não será de responsabilidade do participante da pesquisa. Os participantes do estudo, por outro lado, não terão nenhuma compensação financeira quanto a sua participação e, ficam os mesmos, livres de qualquer despesa pessoal em qualquer fase do estudo. Esta pesquisa está sendo financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia – FAPESB.

Estamos à disposição para esclarecer qualquer pergunta ou dúvida acerca dos procedimentos do referido estudo. Os pesquisadores responsáveis são **Dr. Neander Abreu – Neuropsicólogo, Instituto de Psicologia, Universidade Federal da Bahia, Estrada de São Lázaro, Federação, Salvador – Ba, Tel. 71 3283-6437** e **José Antonio Menezes Filho Laboratório de Toxicologia Sala 264 - Faculdade de Farmácia - Universidade Federal da Bahia Av. Barão de Jeremoabo s/n - Campus Universitário de Ondina - 41170-115 Salvador - Bahia – Brasil Tel. 55-71-32836960.**

Em caso de considerações ou dúvidas acerca da ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa - Maternidade Climério de Oliveira - Universidade Federal da Bahia. Rua do Limoeiro, nº 137 – Nazaré - Cep.: 40.055-150 Salvador, BA Fone.: 55 71 3283-9210 / 9211 (provisório). E-mails: cepmco@ufba.br/ cepmco@gmail.com

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo. Discuti com os responsáveis pela pesquisa sobre minha decisão de participar. Os propósitos do estudo são claros. Concordo com os itens acima citados. Concordo com os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos como descritos acima, e bem como, os riscos, as garantias de confidencialidade e esclarecimentos. Concordo voluntariamente em participar e que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Nome da criança : _____

Nome da mãe ou responsável principal: _____

Data: _____ Assinatura ou impressão digital : _____

Pessoa que apresentou a pesquisa (se não for o investigador principal) _____

Data: _____ Assinatura: _____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ___/___/___

1ª via para o Voluntário

2 via para o Investigador principal

Anexo III- Escala Connors Abreviada para Professores

Questionário Abreviado de Connors (BRITO, 1987)

Data de preenchimento: ____/____/____ Preenchido por: _____
 Nome da criança: _____ Escola: _____
 Sexo: () Feminino () Masculino Data de nascimento: ____/____/____ Idade C.: ____ anos ____ meses

Observação	Grau de atividade			
	Nenhum	Pouco	Razoável	Muito
1. Irrequieto, superativo				
2. Excitado, impulsivo				
3. Pertuba outras crianças				
4. Não termina o que começa				
5. Constantemente se mexendo (mesmo quando sentado)				
6. Desatento, facilmente distraído				
7. Pedidos têm que ser imediatamente atendidos – facilmente frustrado				
8. Chora com frequência e facilidade				
9. Humor muda drasticamente com rapidez				
10. Explosões de raiva, comportamento imprevisível, explosivo				

Outras observações: _____

(use o verso se necessário)

DESEMPENHO ACADÊMICO

Comparada com as turmas da mesma série, esta turma (a turma da criança) é:

Muito rápida Média Mais lenta

Em comparação com outras crianças da turma, o desempenho escolar da criança é:

Bem acima da média Acima da média Na média

Abaixo da média Bem abaixo da média

Qual o nível da criança para:

Leitura

Ditado

Aritmética

Bem acima da média Bem acima da média Bem acima da média

Acima da média Acima da média Acima da média

Na média Na média Na média

Abaixo da média Abaixo da média Abaixo da média

Bem abaixo da média Bem abaixo da média Bem abaixo da média

Última média de nota em: Português: _____ Matemática: _____

Há algum outro aspecto relevante no comportamento desta criança que você gostaria de acrescentar? _____

Anexo IV- Aprovação do Comitê de Ética



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
IORG0003460. IRB00004123 June 30, 2012 – January 31, 2014
Assurance FWA00002471, May 31, 2011 – February 08, 2014

Rua do Limoeiro, nº 137 - Nazaré Cep: 40.005-150 - Salvador Bahia
Telefax.: (71) 3283-9210/9211 e-mail: cepcco@ufba.br/cepcco@gmail.com

PARECER/RESOLUÇÃO N.º 027/2011

Registro CEP: 021/11 (Este número, bem como o do Parecer acima, devem ser citados nas correspondências referentes a este projeto).

Título do Projeto: “Efeitos Neuropsicológicos e na Saúde da População de duas Comunidades Expostas a Metais Pesados”

Patrocínio/Financiamento: Patrocínio FAPESB, compatível.

Pesquisador Responsável: José Neander Silva Abreu, doutor, professor do Instituto de Psicologia da Universidade Federal da Bahia e outros “Curricula Vitae” anexos compatíveis.

Instituição: Universidade Federal da Bahia, Salvador/Bahia.

Área do Conhecimento: 4.00, Ciências da Saúde; 4.06, Saúde Coletiva; Nível NSA; Grupo III.




COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
IORG0003460. IRB00004123 June 30, 2012 – January 31, 2014
Assurance FWA00002471, May 31, 2011 – February 08, 2014

Rua do Limoeiro, nº 137 - Nazaré Cep: 40.005-150 - Salvador Bahia
Telefax.: (71) 3283-9210/9211 e-mail: cepcco@ufba.br/cepcco@gmail.com

Comentários: O protocolo está bem argumentado, seus fins são éticos e o conhecimento advindo pode trazer benefícios à comunidade. Os objetivos são explícitos. **Protocolo Aprovado.**

Salvador, 5 de Agosto de 2011.


Professor, Doutor Eduardo Martins Netto
Coordenador – CEP/MCO/UFBA

Observações importantes. Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste (a) ao (à) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução e nas “Recomendações Adicionais” apenas, bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).