

INTERFERENTES ECOLÓGICOS NA AVALIAÇÃO COGNITIVA DE CRIANÇAS RIBEIRINHAS EXPOSTAS A METILMERCÚRIO: O PESO DO SUBDESENVOLVIMENTO

Márlon de Freitas Fonseca^{1,2}, João Paulo Machado Torres¹ & Olaf Malm¹*

¹Laboratório de Radioisótopos Eduardo Penna Franca - Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho. Centro de Ciências da Saúde/UFRJ. Ilha do Fundão. Rio de Janeiro-RJ. CEP 21941-590.

²Instituto Fernandes Figueira - FIOCRUZ. Av. Rui Barbosa, 716. Flamengo. Rio de Janeiro - RJ. CEP 22250-020.

*E-mail: marlon@biof.ufrj.br ou marlon@iff.fiocruz.br

RESUMO

Este trabalho constitui uma revisão comentada de vários estudos que consideram efeitos degenerativos de poluentes ambientais (especialmente metilmercúrio) sobre a capacidade cognitiva e inteligência humanas. Neste contexto, enumeramos especificamente os principais trabalhos mundiais voltados à busca de nexos causais entre exposição a uma substância tóxica e alterações neurológicas. Ao longo do texto, relacionamos algumas variáveis ambientais sabidamente associadas a déficits cognitivos (anemia, parasitose, isolamento geográfico, desnutrição, exposições concomitantes despercebidas, etc.), bem como os principais testes psicométricos utilizados em estudos desta natureza (WISC-III, Desenho da Figura Humana, Boston Naming Test, etc.). Esperamos, com esta discussão, sugerir aos pesquisadores na área de neurotoxicologia a valorização de outros parâmetros ecológicos quando avaliarem efeitos de substâncias químicas presentes no ambiente, em especial, quando focarem populações não-urbanas, de baixo nível sócio-econômico e, em especial, aquelas mais isoladas geograficamente.

Palavras-chave: Neurotoxicologia, testes psicométricos, desnutrição, Amazônia.

ABSTRACT

ECOLOGICAL INTERFERENTS ON COGNITIVE EVALUATION OF METHYLMERCURY EXPOSED RIPARIAN CHILDREN: THE WEIGHT OF THE UNDERDEVELOPMENT. This work reviewed several studies concerning negative effects of environmental pollutants (especially methylmercury) on human cognitive status and intelligence. Thus, we discuss the important worldwide research on the relation between exposure and quantifiable neurological performance loss. Along the text, we selected some human health and environmental factors which are known to be associated to cognitive deficits (anemia, parasites, geographic isolation, malnutrition, unknown concomitant exposures, etc.) as well as the main psychometric tests used in classical studies (WISC-III, Human Figure Drawing, Boston Naming Test, etc.). We hope, through this discussion, to suggest researchers who study neurotoxicology to be alert to other ecological parameters during their research on environmental chemical pollutants when they are surveying non-urban populations of low socioeconomic level conditions and, especially those under geographic isolation.

Key-words: Neurotoxicology, psychometric tests; malnutrition, Amazon.

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O ISOLAMENTO GEOGRÁFICO NA AMAZÔNIA

Inúmeras populações tradicionais na Amazônia (ribeirinhos) vivem em um semi-isolamento, onde o contato social com centros urbanos se dá basicamente devido à necessidade de acompanhamento médico e ao comércio de produtos excedentes. Os rendimentos são mínimos e investidos na compra de medicamentos e vestuários, ou seja, pequena é a relação destas

populações com as cidades próximas; a fonte de subsistência é a própria floresta e os rios. Atualmente, a mineração sazonal de ouro ainda representa uma atividade econômica adicional em algumas comunidades tradicionais, pois membros da comunidade vão trabalhar nos garimpos.

Essas comunidades vivem basicamente da agricultura de subsistência cultivando mandioca e banana, além da coleta de frutos e sementes da floresta como, por exemplo, a castanha-do-brasil, o pequiá e o açaí.

Como fonte de proteína animal, destaca-se o peixe e, em menor escala, a caça de mamíferos e aves.

A relação entre estas comunidades e os sistemas aquáticos locais constitui mais do que a simples dependência do peixe como principal fonte alimentar. O rio (ou o lago) serve ainda como via de comunicação e escoamento de produtos coletados na floresta. Esta relação ainda mais estreita ocorre devido ao fato de que as áreas que estas populações ocupam são sazonalmente inundadas (igapó) e que a época de produção das principais plantas exploradas pela comunidade na floresta muitas vezes coincide com o aumento do nível das águas.

A inundação intermitente facilita a aproximação do homem ribeirinho a estas plantas viabilizando, assim, a coleta e o transporte dos produtos retirados da floresta. A época de inundação é também época de reprodução para muitos peixes que, na sua maioria, saem do rio para desovar ou alimentar-se na floresta inundada (migração lateral). Neste ambiente, há abundância de alimento (vegetal e animal) e características favoráveis para reprodução. No período de estiagem, estas espécies retornam para a calha do rio. Desta forma o pulso de inundação das águas e a época de maior produção das plantas, dos peixes e dos insetos são fatores controladores do modo de vida das pessoas. O ciclo das águas na Amazônia influencia sazonalmente a economia garimpeira gerando, também de forma cíclica, repercussões ambientais e ocupacionais devido à liberação de vapores de mercúrio (Hg) na queima artesanal do amálgama (azougue).

HISTÓRICO DO MERCÚRIO NA AMAZÔNIA

A Bacia do Rio Tapajós foi a primeira a ser intensamente explorada na corrida do ouro da Amazônia com despejo de mercúrio (Hg) e é tida como a mais antiga e mais produtiva área amazonense (Akagi 1998), seguida da Bacia do Rio Madeira (Pfeiffer & Lacerda 1988, Malm 1991, 1998, Lodenius & Malm 1998). Em um estudo conduzido no Alto Tapajós em meados dos anos 90 por Malm e colaboradores (1995), os peixes carnívoros apresentaram altos níveis de Hg (média de $0,69\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$; $n=43$). Como conseqüência, foram encontradas concentrações elevadas de Hg no cabelo de indivíduos habitantes da mesma área, com valor máximo atingindo $151\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ (peso seco). Nesta região, 3% de 559 amostras de cabelo apresentaram

concentração de Hg acima do limite estipulado pela OMS a partir do qual se espera encontrar acometimento neurológico detectável ($100\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$). Apesar dos níveis de Hg permanecerem na mesma ordem de grandeza atualmente na Amazônia (Bastos 2004) e do grande consumo de peixe nas populações ribeirinhas (Yokoo *et al.* 2001), ainda não há ocorrência de casos típicos de doença de Minamata registrados na região, bem como na Bacia do Rio Madeira (Kehrig *et al.* 1997, Akagi 1998, Dorea 2003, 2004, Dorea *et al.* 2005).

Na Amazônia, entre outras hipóteses, o consumo de frutas (Passos *et al.* 2003) e o selênio natural (Campos *et al.* 2002, Watanabe 2002, Raymond & Ralston 2004) vêm sendo considerados possíveis colaboradores para a aparente tolerância destas populações à intoxicação crônica (Figura 1).

Na última década, no que concerne à emissão de Hg para o ambiente amazônico, o desmatamento e as queimadas ganharam mais espaço nas discussões científicas quando comparados às atividades garimpeiras (Veiga *et al.* 1994, CETEM 1997, Bastos 2004).

TOXICOLOGIA DO METILMERCÚRIO (MERCÚRIO ORGÂNICO)

NEUROTOXICOLOGIA E TERCEIRO MUNDO

Nriagu, já em 1988, chamou a atenção do mundo para os milhões de seres humanos expostos a poluentes metálicos, em especial, grupos de baixa condição sócio-econômica. Segundo ele, o número de indivíduos sofrendo de acometimentos subclínicos poderia, já naquela época, chegar a vários milhões (Nriagu 1988).

O Hg (único metal pesado volátil em temperatura ambiente) possui afinidade pelos radicais sulfidril (SH) presentes em diversas proteínas. Esta afinidade determina seu mecanismo toxicológico fundamental, podendo acarretar diminuição do transporte ativo de açúcares, aminoácidos e precursores de ácidos nucléicos, bem como a indução de falhas em proteínas estruturais e em enzimas, levando até mesmo à morte celular (ATSDR 1999).

O metilmercúrio (MeHg), o mais tóxico dos alquilmercuriais, constitui o mais importante composto a base de mercúrio (Hg) que contamina o ambiente. Antes da ação antrópica, todavia, esta substância já era produzida por ação de microorganismos e mesmo por mecanismos abióticos; uma vez que o Hg é amplamente distribuído na crosta



Figura 1. Pesca artesanal com arco-e-flecha no Lago do Puruzinho (Humaitá-AM). Em comunidades ribeirinhas como esta (Bacia do Rio Madeira), a ingestão de MeHg via consumo de peixe frequentemente ultrapassa o recomendado pela Organização Mundial de Saúde e pela US-EPA (Bastos 2004). Foto: Márton de Freitas Fonseca – Acervo fotográfico do LABIOGEOQ/UNIR & LREPF/IBCCF/UFRJ.

e, geologicamente, sempre fez parte da composição química do nosso planeta.

Desde a segunda metade do século passado, grande atenção tem recebido a contaminação ocorrida em Minamata, Japão (1953-1960). Esta ocasionou o envenenamento de milhares de pessoas e o surgimento da chamada Doença de Minamata. Neste acidente, cerca de 3 mil pessoas receberam indenização e estimam-se cerca de 10 mil intoxicados. A causa da tragédia foi o consumo de peixes e mariscos contaminados por MeHg oriundo de efluentes industriais (IPCS 1990, Kinjo *et al.* 1991). Apesar do conhecimento mundial de sua toxicidade, envenenamentos catastróficos no Iraque, devido ao consumo de pão feito com sementes de trigo tratado com fungicida organomercurial (MeHg), ocorreram no início da década de 70 com mais de 6500 admissões em hospital e mais de 450 mortes (Bakir 1973).

Há, atualmente no mundo, uma tendência à busca de uma diminuição da exposição a metilmercúrio via consumo de peixe, principalmente em gestantes (Vahter *et al.* 2002, Oken *et al.* 2003, Trasande *et al.* 2005). No Brasil, há uma grande discussão sobre a importância e os riscos de um grande consumo de peixe, principalmente nas comunidades tradicionais ribeirinhas na Amazônia (Grandjean *et al.* 1999, Mergler *et al.* 2003, Dorea 2003 2004, Bastos 2004, Dorea & Barbosa 2005).

A neurotoxicidade constitui o mais importante efeito adverso das exposições a agentes químicos sendo particularmente grave em nações em desenvolvimento (Nriagu 1988). A aplicação de métodos para avaliações neuro-comportamentais em saúde ambiental e ocupacional, especialmente se associados a biomarcadores toxicológicos, é de imperativa importância, uma vez que pode corroborar e orientar o desenvolvimento de pesquisas básicas na área de neurociências (Grandjean 1993), além de prover os órgãos públicos de informações científicas focadas em uma sub-população específica.

ABSORÇÃO DO Hg ORGÂNICO POR VIA GASTROINTESTINAL, ELIMINAÇÃO E EXCREÇÃO

Baseado em estudos de retenção e excreção, estima-se que, aproximadamente, 95% do metilmercúrio (MeHg) ingerido seja absorvido (ATSDR 1999). O MeHg apresenta eliminação preferencial pelas fezes, incluindo importante participação do fígado através da bile. Durante esta via de eliminação, porém, o metilmercúrio sofre recirculação no chamado ciclo entero-hepático sendo, em parte, reabsorvido pelo trato intestinal (Cano 2001).

Em relação ao consumo de peixe, sabe-se que, durante o cozimento, cerca de 15% da massa total do peixe é perdida. Porém, o MeHg permanece na

porção, o que faz com que a concentração aumente significativamente (Mitchell *et al.* 1982).

Mulheres contaminadas por Hg (em especial por MeHg), podem produzir leite com concentrações significativas de Hg (Busser & Schultz 2001). Entretanto, esta não é uma via de grande importância no que diz respeito à sua eliminação por lactantes. Em populações em desenvolvimento como as de comunidades ribeirinhas da Amazônia, os possíveis riscos do aporte de MeHg ao lactente vem sendo discutido frente aos indiscutíveis benefícios da amamentação (Dorea & Barbosa 2003). Ademais, o incentivo à prática do aleitamento materno como fonte exclusiva de alimento nos primeiros seis meses de vida é hoje um consenso em política de saúde, longe de ser influenciado por questões tão duvidosas como os riscos de déficit intelectual devido à exposição a baixos níveis de Hg (Goldani 2003).

Para as avaliações da exposição humana a MeHg, utiliza-se classicamente de amostras de cabelo, as quais funcionam como indicadores históricos de Hg na corrente sanguínea, além de constituírem reflexo do consumo de peixes contaminados. Segundo Bastos (2004), as comunidades ribeirinhas da Bacia do Rio Madeira apresentam atualmente valores médios superiores à concentração máxima sugerida pela OMS que é de 6,00µg. g⁻¹ (IPCS 1990).

AVALIAÇÃO NEUROCOMPORTAMENTAL E NEUROPSICOLÓGICA

EM BUSCA DE UM NEXO CAUSAL

Muitos estudos tentam correlacionar a ocorrência de alterações neurológicas à exposição a poluentes ambientais. Entretanto, existem ainda muitas questões contraditórias apontadas pelos mesmos, no sentido de estabelecer-se uma relação de causa e efeito entre um determinado sinal, sintoma ou déficit, e a exposição àquele neurotóxico estudado (Barregard 1993, Grandjean & Weihe 1993, Lee *et al.* 1996, Lebel *et al.* 1996, Grandjean *et al.* 1997a, 1997b, Davidson *et al.* 1998, 2006, Clarkson 2002, Carta *et al.* 2003, Magos & Clarkson 2006).

Ressalta-se aqui a grande importância relativa de sintomas subjetivos (desânimo, fadiga, esquecimentos, irritabilidade, etc.) em populações expostas ao metal, o que dificulta no diagnóstico diferencial (Andersen *et al.* 1993, ATSDR 1999). Em humanos, acredita-se

que uma série de fatores de confundimento dificulta a obtenção precisa de uma relação de causa e efeito. São exemplos as grandes prevalências de alcoolismo, desnutrição, anemia e parasitoses intestinais entre as populações de baixa renda como os garimpeiros de ouro e, em especial, os ribeirinhos da Amazônia (grupos sabidamente expostos). Nesta região, ocorre também alta prevalência de infecção por *Plasmodium sp.*, o que acarreta uso freqüente de anti-maláricos (Malm *et al.* 1995). Em outras palavras, estas condições poderiam, por si só, justificar várias sintomatologias e, até mesmo, vários déficits neurocomportamentais (Calderon *et al.* 2001). Comorbidades neurológicas e psiquiátricas, assim como o abuso de drogas lícitas (ex. anoréticos, estimulantes, tranqüilizantes, etc.) ou ilícitas (ex. cocaína) também podem mimetizar a doença (Vongpatanasin *et al.* 2004).

Durante avaliações neurocomportamentais e neuropsicológicas de grupos expostos a substâncias químicas neurotóxicas (como, por exemplo, o MeHg), deve-se ter em mente que parâmetros socioeconômicos (Figueiredo 2003) e nutricionais (Paine *et al.* 1993) são interferentes em avaliações psicométricas (Iregren *et al.* 1996). Por isso, estas fontes de variação tornam-se fatores de confundimento em avaliações que comparam populações, as quais se diferenciam não somente pelos níveis de exposição ao(s) poluente(s) estudado(s). Isto ocorre tipicamente em estudos que utilizam comunidades controle para fins de comparação na tentativa de se estabelecer associações do tipo exposição x efeito (Pacheco-Ferreira 2001, Grandjean *et al.* 1999, Tavares *et al.* 2005).

O sistema nervoso (como um todo) é particularmente sensível a diversas substâncias químicas. Sobre este, repercussões subclínicas podem ocorrer, até mesmo em níveis de exposição muitas vezes tidos como seguros (Grandjean *et al.* 1998). Assim, os métodos de avaliação neurocomportamental (incluindo os testes psicométricos) constituem importantes ferramentas para pesquisa clínica em ciências ambientais e de saúde ocupacional por avaliarem funções neurológicas complexas potencialmente acometidas (Grandjean 1993, Bittner Jr. *et al.* 1998, Weil *et al.* 2006). Além disto, existe uma preocupação cada vez maior em relação ao potencial impacto de substâncias químicas sobre as funções cognitivas de crianças expostas e as repercussões sobre suas

perspectivas de ascensão acadêmica e econômica, especialmente quando em paralelo às limitações inerentes ao subdesenvolvimento (Canfield *et al.* 2003, Rogan & Ware 2003, Trasande *et al.* 2005, Davidson *et al.* 2006).

A cognição depende de um funcionamento perfeito das estruturas cerebrais superiores envolvidas na percepção, no processamento e na execução de tarefas. Para isso, três regiões do córtex pré-frontal são, particularmente (e simplificada), importantes:

1. região ventromedial: envolvida com o planejamento de ações e do raciocínio, além do ajuste social do comportamento;
2. região dorsolateral: encarregada da memória operacional;
3. região cingulada anterior: envolvida com as emoções.

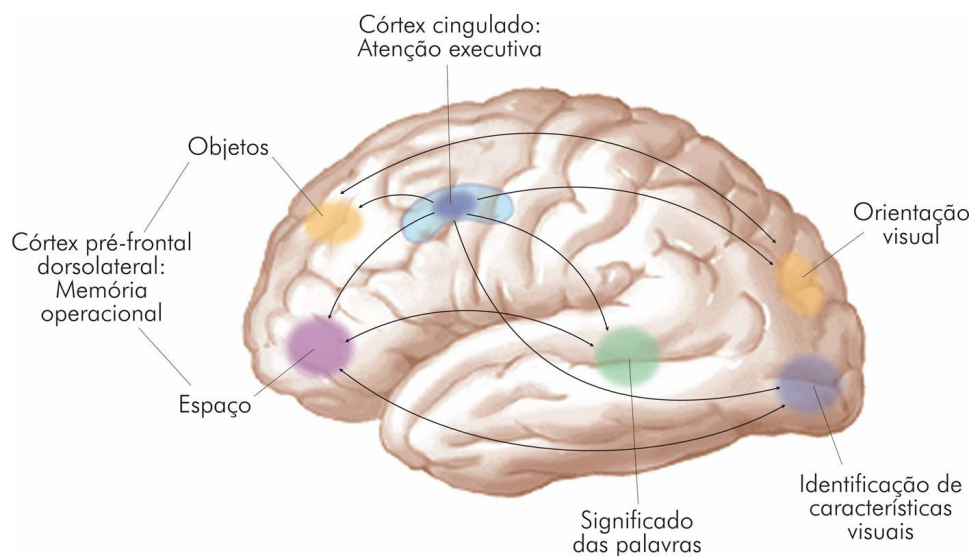
A Figura 2 mostra um esquema explicativo simplificado das funções do córtex pré-frontal. O uso da razão começaria medialmente pela atividade do córtex cingulado anterior (em azul), encarregado de focalizar a atenção perceptual e cognitiva, modulando a atividade das áreas funcionais correspondentes. As áreas dorsolaterais do córtex pré-frontal (em amarelo e violeta) se encarregariam de comparar as informações novas com as antigas. O córtex pré-frontal ventromedial

faria o ajuste de tudo com os objetivos do indivíduo e as circunstâncias sociais.

O acometimento de estruturas cerebrais associadas à capacidade cognitiva (e outras tantas) pode ocasionar perdas nestas funções. Trabalhos como o de Grandjean *et al.* (1998) e o de Debes *et al.* (2006) corroboram a idéia de que as lesões neurológicas que comprometem estas funções (e provavelmente outras), se causadas por uma exposição a MeHg na fase embrionária, são irreversíveis.

Em necrópsias, após exposição intra-uterina, o mercúrio orgânico foi encontrado em maiores concentrações nos núcleos subcorticais (gânglios da base e tálamo) e em estruturas da fossa posterior, cerebelo e tronco cerebral do que no córtex cerebral (Lapham *et al.* 1995). Estes achados conduziram à idéia de uma maior afinidade do Hg por estruturas filogeneticamente mais primitivas, a qual foi reforçada por trabalhos posteriores (Nieremberg *et al.* 1998). Além disso, as alterações toxicológicas relacionadas às clássicas disfunções motoras na doença de Minamata (intimamente ligadas à fisiologia destas estruturas) encontram, nestes estudos toxicocinéticos, uma explicação preliminar razoável (ATSDR 1999, Lent 2004).

Intoxicações graves por mercúrio orgânico causam conseqüências drásticas ao sistema nervoso



© CEM BILHÕES DE NEURÔNIOS by Roberto Lent

Figura 2. Esquema explicativo simplificado das funções do córtex pré-frontal. Modificado de M.I. Posner e M.E. Raiche (1994) *Images of Mind*. W.H. Freeman & Co., EUA. Figura retirada da obra de Roberto Lent: *Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociências*. Ed. Atheneu, 2004. Pág. 677.

central e periférico, as quais podem ser facilmente identificadas durante um exame físico neurológico (Bakir *et al.* 1973). A exposição natural a metilmercúrio (considerada exposição a baixos níveis) já foi associada a alterações nos reflexos miotáticos (curiosamente, hipo e hiperreflexia), a outras disfunções do movimento e a alterações da capacidade visual no que diz respeito à percepção de cores e contraste (Lebel *et al.* 1998, Grandjean *et al.* 2001, Cordier *et al.* 2002, Pacheco-Ferreira 2001, Auger *et al.* 2005).

TESTES NEUROPSICOLÓGICOS EM ESTUDOS SOBRE OS EFEITOS DO MeHg

Admite-se que efeitos desfavoráveis sobre a inteligência (capacidade de resolver situações problemáticas novas mediante reestruturação dos dados perceptivos) possam ser decorrentes da diminuição da capacidade cognitiva (conjunto de processos mentais utilizados no processamento, na percepção, na classificação, no reconhecimento, etc.). Esta, sensível a danos químicos no sistema nervoso central, pode comprometer aquela. Além dos obstáculos metodológicos inerentes à aferição dos instrumentos de avaliação da inteligência humana, constitui tarefa difícil determinar de forma confiável a contribuição de certas covariáveis (tais como fatores socioeconômicos, déficits nutricionais, carga genética, etc.) nos indivíduos investigados através, por exemplo, dos testes psicométricos como o WISC-III e o DFH (Paine *et al.* 1993, Pain 1986, Noble *et al.* 2006).

Estudos toxicológicos baseados em testes neurocomportamentais ou neuropsicológicos podem ser extremamente úteis, desde que se considerem suas limitações: o caráter subjetivo, a pouca precisão (quando comparada a exames laboratoriais ou medidas de parâmetros fisiológicos) e a possível influência de fatores não identificados pelo examinador (Weiss 2004).

Os testes psicológicos são instrumentos utilizados na prática clínica do psicólogo e podem fornecer importantes informações para a elaboração de um diagnóstico. Estas ferramentas são de uso exclusivo do profissional psicólogo (Decreto 53.464 de 21 de janeiro de 1964, o qual regulamenta a Lei 4.119 de 27 de agosto de 1962 que dispõe sobre a profissão do psicólogo no Brasil) e devem atender às especificações

originais de forma a garantir reconhecimento e credibilidade por parte da comunidade científica (Noronha & Vendramini 2003).

O *Boston Naming Test* (o qual avalia aspectos da linguagem) foi considerado, no hemisfério norte, o mais sensível método psicométrico para detectar déficits cognitivos associados à exposição pré-natal a MeHg. Esta sensibilidade se verificou mesmo em níveis tidos, até então, como seguros (Grandjean *et al.* 1997b).

Em um estudo conduzido com comunidades tradicionais expostas na Amazônia Brasileira (com auxílio de tradutores), admitiu-se uma associação significativa entre exposição a MeHg e os escores nos testes *Santa Ana Test* (coordenação motora e destreza) e *Stanford-Binet Intelligence Test* (memória não-verbal e visual-espacial) (Grandjean *et al.* 1999).

A bateria de testes WISC-III (*Wechsler Intelligence Scale for Children* – terceira edição) é considerada o mais popular (Figueiredo 2003) e completo teste desta natureza validado no Brasil (Nascimento & Figueiredo 2002) reconhecido pelo Conselho Federal de Psicologia (CFP 2004). Sua maior limitação se dá pelo longo tempo demandado para sua execução. Trata-se de um instrumento clínico padronizado por idade, de aplicação individual, para avaliar a capacidade intelectual de crianças com idade entre seis anos e 16 anos e 11 meses (Wechsler 2002).

Vários trabalhos na área de neurotoxicologia (não somente de mercúrio, mas também chumbo e arsênio) foram baseados em avaliações neuropsicológicas realizadas com auxílio do WISC-III (Walkowiak *et al.* 1998, Crump *et al.* 1998, Grandjean *et al.* 1997b, 1998, 1999, Calderon *et al.* 2001, Myers *et al.* 2000, 2003, Debes *et al.* 2006). Estes testes possibilitam a obtenção de escores na forma de variáveis numéricas contínuas (ou ordinais), os quais podem ser correlacionados a marcadores quantificáveis de exposição a substâncias tóxicas ao sistema nervoso.

CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS SOBRE O WISC-III, SEGUNDO FIGUEIREDO (2003)

A bateria de testes WISC-III é constituída por 13 subtestes, 10 básicos (completar figuras, informação, código, semelhanças, arranjo de figuras, aritmética,

cubos, vocabulário, armar objetos e compreensão) e três suplementares (dígitos, procurar símbolos e labirintos). Este teste psicométrico foi desenvolvido por David Wechsler e teve uma adaptação brasileira realizada em 2001 por Vera Lúcia Marques de Figueiredo. Para esta padronização, foram avaliadas 801 crianças residentes na zona urbana da cidade de Pelotas-RS. Trata-se de uma ferramenta utilizada na avaliação da capacidade intelectual de crianças, sendo constituída de diferentes subtestes que avaliam diferentes aspectos da inteligência. A partir dos subtestes são verificadas, por exemplo, escalas de QI verbal e QI de execução que somados resultam em um QI total (Nascimento & Figueiredo 2002).

Inicialmente pensava-se que deficiências cognitivas em crianças devido ao comprometimento de capacidades perceptuais visuais adquiridas por hipóxia perinatal (asfixia prolongada durante o parto) necessariamente interfeririam com os resultados dos testes psicométricos que avaliam a inteligência não-verbal. Trabalhos atuais não suportam esta idéia para justificar grandes discrepâncias nas avaliações das inteligências verbal e não-verbal (Stiers & Vandenburg 2004).

Os subtestes do WISC-III estão organizados em conjuntos de subtestes (subtestes verbais, subtestes de execução, subtestes suplementares, escalas de QI e índices fatoriais). O subteste verbal Informação envolve ensinamentos escolares, o que representa uma limitação importante desta prova para grupos sem escolaridade ou de baixo nível cultural. Os subtestes verbais Compreensão e, principalmente, o Vocabulário são os mais susceptíveis a interferências de fatores sociais, culturais e da linguagem. O subteste Aritmética é, de certa forma, dependente de uma adequação mínima da idade à série escolar. Este subteste estará provavelmente comprometido em grupos com condições educacionais menos privilegiadas.

Uma pontuação isolada maior que a média em um determinado subteste pode significar uma potencialidade relativa, enquanto o inverso pode significar uma relativa debilidade. Entretanto, no caso de amplitudes muito elevadas nos escores dos subtestes de um indivíduo, não é recomendável o uso dos subtestes como medidas isoladas devido à probabilidade de erros na sua aplicação.

O QI total (somatório dos 10 subtestes principais) é considerado como a melhor medida da habilidade cognitiva produzida no WISC-III. Fadiga, ansiedade, desmotivação e/ou privação cultural diminuem a importância do QI total como um índice do nível de inteligência geral da criança.

O QI verbal avalia a compreensão verbal, proporcionando informações sobre o uso do processamento da linguagem, do raciocínio, da atenção, da aprendizagem verbal e da memória na resolução de problemas. O QI de execução é relacionado ao uso do processamento visual, da capacidade de planejamento, da aprendizagem não-verbal e das habilidades para pensar e manipular estímulos visuais com rapidez e velocidade na resolução de problemas. Em geral, a escala verbal é considerada mais precisa e fidedigna que a de execução.

Os índices fatoriais (Compreensão Verbal, Organização Perceptual, Resistência à Distratibilidade e Velocidade de Processamento) constituem dimensões que podem melhor informar as habilidades cognitivas correlatas. Estas oferecem importantes informações de interesse clínico e educacional. O índice fatorial de Organização Perceptual é considerado a melhor estimativa do funcionamento cognitivo para a maioria das crianças encaminhadas para uma avaliação neuropsicológica por suspeitas de deficiência e para grupos que envolvem prejuízos na aprendizagem ou no desenvolvimento da linguagem.

O TESTE DESENHO DA FIGURA HUMANA

O Desenho da Figura Humana (DFH) foi idealizado por Florence Goodenough em 1926, inicialmente para avaliação da inteligência infantil. Harris, mais adiante em 1963, o apontou sendo útil como uma medida do desenvolvimento conceitual das crianças, na medida em que cada indivíduo desenha como compreende ou de acordo com o seu conceito de corpo humano. Trata-se de um sistema quantitativo objetivo de avaliação para o diagnóstico de problemas de aprendizagem e distúrbios emocionais secundários a diversas causas (Hutz & Bandeira 2003).

Embora muito discutida, a técnica de Goodenough tem grande aceitação por psicólogos em todo o mundo, inclusive no Brasil, e pode ser utilizada em conjunto com outros testes, por ser prático, simples e abrangente no que diz respeito à avaliação de um

ou mais indivíduos (Cunha 2000). Este teste também é validado no Brasil e reconhecido pelo Conselho Federal de Psicologia (CFP 2004).

FATORES QUE INTERFEREM NA TOXICIDADE DO METILMERCÚRIO INTERFERENTES ECOLÓGICOS

As relações dose-efeito podem ser modificadas por fatores distintos como idade, sexo, estado nutricional, etc. de acordo com o tipo de composto mercurial em questão.

Um efeito protetor do Se tem sido associado a uma maior retenção de Hg ao invés de maior excreção (Campos *et al.* 2002, Watanabe 2002, Raymond & Ralston 2004). Desta forma, acredita-se que este elemento aja beneficemente através: (1) do favorecimento de uma redistribuição corporal do Hg; (2) da competição com o Hg pelos sítios de ligação associados com sua toxicidade; (3) da formação de um complexo de alta estabilidade química Hg-Se que desvia o Hg de seus principais alvos; (4) através da prevenção dos danos oxidativos pela ação da enzima glutathione-redutase, Se-dependente (ATSDR 1999).

Estudos com índios amazonenses de Rondônia relacionaram os altos níveis de Hg no cabelo ao consumo de peixe. Nestes, a razão molar Hg/Se de aproximadamente um (1) pode estar intimamente relacionada à formação de um complexo Hg-Se-proteínas capaz de diminuir a disponibilidade do Hg no organismo (Campos *et al.* 2002).

As vitaminas do complexo-B e o zinco também apresentam efeitos protetores. Aumento na sobrevida, bem como diminuição da toxicidade, foram observados em ratos tratados com vitamina-E durante dieta com metilmercúrio. É provável que o mecanismo protetor envolva as propriedades antioxidantes desta vitamina (ATSDR 1999). O álcool é tido como potencializador dos efeitos tóxicos do metilmercúrio (Cano 2001).

Alguns fatores estão correlacionados a uma maior sensibilidade do indivíduo ao mercúrio (Hg). São eles: a predisposição genética, estágio de desenvolvimento, idade, *status* nutricional e de saúde, história de exposição a substâncias (tabaco, álcool), etc. São mais susceptíveis à intoxicação por Hg:

1. os idosos: por apresentarem suas funções fisiológicas diminuídas, maiores níveis de metais

pesados persistentes (como o cádmio) que também se acumulam nos rins e potencialmente maiores níveis prévios de Hg no cérebro, rins e fígado;

2. pessoas com doença pré-existentes (diabetes, insuficiência renal, doenças neurológicas);
3. crianças: por apresentarem seus mecanismos fisiológicos muitas vezes ainda imaturos (sistema nervoso central, função renal), principalmente em exposições intra-útero;
4. indivíduos com déficits de zinco, glutathione, antioxidantes, selênio: por se tratarem de substâncias envolvidas em mecanismos de proteção naturais;
5. graves desnutridos em geral (ATSDR 1999).

CONSIDERAÇÕES NUTRICIONAIS

Nenhum teste bioquímico (laboratorial) ou clínico é suficientemente acurado para constituir um parâmetro único de avaliação do *status* nutricional de um indivíduo. As melhores estratégias para este fim utilizam combinações de métodos os quais incluem basicamente avaliação da dieta (qualitativa e quantitativa), antropometria, exame clínico e exames laboratoriais.

Idosos, adolescentes, mulheres gestantes ou lactantes e indivíduos que vivem em condições de pobreza e isolamento encontram-se sob risco particular para ocorrência de problemas nutricionais (Jacobson *et al.* 1998).

O exame clínico direcionado a aspectos nutricionais deve ser conduzido em cada indivíduo com foco voltado especialmente à ectoscopia (pele, mucosas, língua, unhas e cabelo, etc.), massa corporal (buscando considerar reservas de gordura e estrutura muscular esquelética) além da pesquisa de sinais e sintomas.

A dosagem de albumina no soro é o mais importante parâmetro laboratorial para o diagnóstico de subnutrição proteico-calórica. Valores baixos de albumina, quando descartadas outras causas como hepatopatias ou doenças graves, estão associados a depleções protéicas por baixa oferta dietética ou distúrbios absorptivos. Uma condição mais severa associada à hipoalbuminemia constitui a síndrome chamada Kwashiorkor, comum em crianças privadas de aporte protéico e com alimentação com base somente em carboidratos. Quando a

privação de alimento inclui carboidratos e proteínas, uma condição dramática surge com tendência a esquelétização devido à perda de massa muscular e todas as reservas existentes, síndrome chamada Marasmus.

Como um teste simples de imunidade celular, a contagem de linfócitos no sangue representa um outro parâmetro de avaliação do *status* nutricional (Baron 2006). Este exame laboratorial, embora inespecífico, é um dos constituintes do popular “hemograma completo”, exame de sangue comumente disponível nos laboratórios de análises clínicas.

A anemia ferropriva é a deficiência nutricional mais comumente encontrada em áreas menos desenvolvidas, superando até mesmo a desnutrição energético-proteica. A principal consequência da falta de ferro em pré-escolares é o déficit no desenvolvimento psicomotor, o qual pode ser ainda agravado por outras carências atreladas ao subdesenvolvimento (Sebastian & Jativa 1998, Silva *et al.* 2006). A duração e gravidade da anemia mostram-se importantes e associadas a menores índices de desenvolvimento (Brunken *et al.* 2002) e de inteligência (Gordon 2003). Quando a deficiência de ferro ocorre durante os primeiros dois anos de vida, há evidências de atraso no desenvolvimento psicomotor e alterações de comportamento (Walker *et al.* 2005).

A influência da anemia sobre a capacidade cognitiva de crianças foi verificada através de testes psicométricos (incluindo o WISC e o DFH, em versões da época), mesmo após serem considerados os fatores sócio-econômicos como variáveis de confundimento. Ficou demonstrado que estas deficiências neurológicas persistem por anos, mesmo após terem sido corrigidas as deficiências de ferro (Lozoff *et al.* 1991). Outros estudos, entretanto, relacionam déficit psicomotor, ponderal e estatural a outras variáveis de morbidade (desnutrição protéico-calórica, diarreia, infecções), que devem ser controladas, além de se fazer a reposição de ferro (Cardoso e Penteado 1994). A principal causa de anemia ferropriva em crianças após os 36 meses de idade são as parasitoses intestinais (DeMaeyer 1989, Stoltzfus 2001, Brunken *et al.* 2002, Goldsmith 2006). Em regiões endêmicas para malária (como na Amazônia), as infecções por *Plasmodium sp* contribuem, ainda, com agravamento da anemia, devido à hemólise (Martins *et al.* 1998).

Crianças com anemia carencial freqüentemente apresentam o comportamento patológico de comer terra (pica). Este hábito gera uma condição de maior exposição, não somente a uma maior carga parasitária, mas a substâncias tóxicas presentes neste material. Como exemplos, o caso do DDT em solos peridomiciliares na Amazônia (Torres *et al.* 2002, 2006) ou mesmo de metais pesados em áreas de mineração. O estado nutricional de uma população é *per se* um excelente indicador de sua qualidade de vida (Mello 2002).

PARASITOSE INTESTINAL

Infecções por parasitas intestinais são associadas a prejuízos na capacidade cognitiva de crianças (Sakti *et al.* 1999). As infecções parasitárias (ou parasitoses intestinais) encontram-se, ainda hoje, disseminadas no mundo, apesar dos avanços no campo de medicamentos antiparasitários polivalentes. Trata-se de uma importante causa de subnutrição em populações tropicais e subtropicais de baixa renda (Rothemberg 1998, Hotez *et al.* 2004). Sendo o ser humano o principal transmissor, a profilaxia (tanto das helmintoses quanto das protozooses) deveria basear-se, fundamentalmente, no tratamento adequado dos doentes e dos portadores sãos, associado à educação sanitária (Neves 1998, Hotez *et al.* 2004, Huan & Hasserjian 2004).

As parasitoses afetam, preferencialmente, os grupos mais jovens repercutindo sobre o desenvolvimento, não somente físico, mas mental. Esta condição está associada a uma diminuição do rendimento escolar de crianças, principalmente por estar comumente associada à desnutrição protéica e consequente depressão da resposta imunocelular (o que ajuda no agravamento das infecções) (Soli 1998). Além disso, diversas infecções por parasitas intestinais estão associadas a uma série de consequências desfavoráveis ao desenvolvimento neuropsicomotor da criança, bem como ao desempenho em testes psicométricos que exijam concentração e integridade orgânica (ex. prurido anal e vulvar, sonolência, irritabilidade, pica, cólicas abdominais, tosse, etc.; Neves 1998). Por isso, é mais que razoável que esta fonte de variação seja considerada, sempre que possível, em estudos neurotoxicológicos conduzidos nestas populações.

FONTES DE EXPOSIÇÃO NÃO CONSIDERADAS: O EXEMPLO DAS VACINAS

Recentemente, um questionamento vem sendo levantado acerca da segurança da utilização do Tio-mersal (ethylmercurithiosalicate, thiomersal, thime-rosal ou simplesmente TMS - um composto que contém etilmercúrio) como conservante bacteriostático e bactericida em vacinas (principalmente em embalagens para múltiplo uso). A possível relação entre o aumento na incidência de autismo (ou manifestações neurológicas mais brandas) e o aumento da exposição de recém-nascidos ao organometálico pode ser inferida ao observar-se o aumento do número de vacinas, por exemplo, nos EUA, que foi de oito em 1980 para 22 atualmente, e o coincidente acréscimo no número de notificações de autismo na Inglaterra, EUA e outros países. Nesta nova realidade vacinal, a exposição ao organometálico ficou acima daquela considerada segura. O CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA) demonstrou uma associação estatisticamente significativa com um estudo envolvendo 400.000 crianças. Como resultado, o EMEA (Agência europeia para a avaliação de produtos médicos) e o FDA (Agência norte-americana que regula drogas e alimentos) sugerem a redução ou a eliminação do tiomersal nas vacinas, o que é discutido por muitos pesquisadores (Malm 2001, Pichichero *et al.* 2002, Geier & Geier 2005, Clements & McIntire 2006).

No Brasil, o Programa Nacional de Imunização (PNI) vem obtendo bons resultados com o controle de doenças infectocontagiosas em populações mais pobres. Curiosamente, classes sócio-econômicas mais privilegiadas apresentam menor cobertura vacinal. Este fato ocorre, provavelmente, devido à divulgação dos potenciais riscos intrínsecos às vacinas, os quais incluem o desenvolvimento das próprias doenças que se busca prevenir (além de outras) e também a exposição ao tiomersal, através da Internet e outros veículos de comunicação. É possível que esta tendência, se mantida, possa favorecer a recorrência de doenças consideradas sob controle (como o sarampo e a poliomielite) e, até mesmo, a mortalidade infantil.

Também no Brasil discutem-se as questões toxicocinéticas acerca do tiomersal injetado em neonatos, bem como a possibilidade de alternativas

para seu uso de modo a garantir a cobertura vacinal brasileira exemplar (Marques *et al.* 2007a, 2007b).

EXPOSIÇÃO A SUBSTÂNCIAS TÓXICAS PERSISTENTES

O COMBATE À MALÁRIA

Mesmo no século XXI, o diagnóstico de intoxicação crônica pelo MeHg na região amazônica fica prejudicado pela concomitante endemia de malária, além das outras enfermidades atreladas ao subdesenvolvimento (Crompton *et al.* 2002). A riqueza no que diz respeito à apresentação clínica das duas entidades, assim como a heterogeneidade genética da população exposta e dos principais agentes infecciosos em questão (*Plasmodium vivax* ou *P. falciparum*) dificultam a diferenciação além de, possivelmente, permitir simultaneidade. Sintomas gerais, distúrbios digestivos, acometimentos renais, edemas, alterações do sistema nervoso, tremores, fadiga, etc., ilustram um quadro clínico inespecífico no que tange ao fator etiológico. Ademais, como já dito anteriormente, o álcool é o ópio da região trazendo consigo alterações não muito diferentes, principalmente nos garimpeiros (Lebel *et al.* 1998).

O combate à malária em regiões endêmicas com inseticidas persistentes organoclorados ao longo do século passado (especialmente o DDT) deixa em aberto, ainda, a possibilidade de intoxicação por este agente com sintomatologia toxicológica também passível de confundimento (Van Wendel de Joode *et al.* 2001, Torres *et al.* 2002, Colosio *et al.* 2003).

O grande número de casos de malária na região do Rio Madeira é um fato historicamente conhecido. Em 1910, o médico sanitário Oswaldo Cruz relata que a região era problemática de tal forma que “... sua população não poderia ter noção do que fosse o estado de sanidade plena e, para ela, a situação de ser infectado pela malária era uma condição de normalidade”. O autor ainda descreve que “...a população da região, inclusive as crianças, se dividia em dois grandes grupos: os que desenvolviam os sintomas da doença e os que tinham baço”, nome que era dado à condição crônica promovida pelo parasito, a esplenomegalia (Cruz 1910).

O Ministério da Saúde do Brasil fez sua última aquisição de DDT (3.000 toneladas) em 1992 e este

foi usado pela última vez em 1997 para controle da malária (Torres *et al.* 2002). Não obstante as incertezas científicas sobre os efeitos à saúde humana e ao meio ambiente, a Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) adotou medidas de supressão do uso do DDT em programas de saúde pública desde o ano de 1997 (FUNASA 2002). Em seguida, o Ministério da Saúde resolveu excluí-lo do seu arsenal químico juntamente com outras substâncias persistentes, através de Portaria Nº11 de 8 de janeiro de 1998. Atualmente, o uso do DDT está permitido apenas em casos de grave risco à saúde pública, tal como consta na Convenção de Estocolmo da qual o Brasil é um dos signatários.

EXPOSIÇÃO HUMANA AOS POLUENTES ORGÂNICOS PERSISTENTES (POP'S)

O uso mundial dos pesticidas teve seu crescimento marcado com o final da segunda grande guerra. Eles podem ser classificados conforme sua estrutura química e também pelo seu mecanismo de ação e persistência. Este grupo de compostos é usado principalmente na agricultura (68%), em atividades industriais e comerciais (17%), em uso doméstico (8%) e em campanhas governamentais de controle de epidemias (7%) em vários países do mundo, incluindo o Brasil (Cantoni & Comi 1997, Oliveira Filho 2001). Como esperado, em virtude do grande uso em um passado recente, níveis significativos de DDT e metabólitos são ainda encontrados atualmente em compartimentos bióticos como, por exemplo, em amostras de peixe (D'Amato 2004, Saldanha *et al.* 2006) e de leite materno (Torres *et al.* 2005) oriundas da Bacia do Rio Madeira.

A ingestão é uma importante via de exposição humana a vários tipos de contaminantes. Estima-se que 90% da exposição a poluentes ocorram através de ingestão de alimentos e bebidas contaminadas (Campoy *et al.* 2001). Os organoclorados e seus metabólitos já foram identificados em várias matrizes alimentares, dentre elas, mel (Jiménez *et al.* 1998), derivados de soja e de farinha de milho (Kato *et al.* 1996), derivados de carne e de peixes (Caldas *et al.* 1999), entre outros. O consumo de peixe tem sido notado como uma fonte importante de organoclorados da dieta, visto que estes compostos são encontrados em uma grande variedade de espécies de várias origens (Harris *et al.* 2001). São atribuídos aos

organoclorados possíveis efeitos estrogênicos através de mecanismos de ação comparados a dos esteróides sexuais (Rajapakse & Kortenkamp 2001). O MeHg também é considerado um interferente endócrino (ATSDR 1999).

Seres humanos são expostos a organoclorados desde a vida intra-uterina. Após este período, o aporte é garantido pelo aleitamento materno (Startin 1994, Darbre 1998, US EPA 2000) e pela ingestão de outros tipos de leite ou outras fontes de gordura (Sitarska *et al.* 1991). No caso do aleitamento materno, pode ser esperado um aumento na carga corporal na criança junto com uma diminuição na carga corporal das mães. Após seis a sete meses de amamentação, as concentrações destes compostos medidos na fração lipídica do sangue de lactentes é distintamente maior que os de suas mães (Abraham *et al.* 1998).

Na verdade, os agrotóxicos em geral (mesmo os não persistentes como os organofosforados e piretróides) são sabidamente neurotóxicos e a exposição a estes compostos (crônica ou agudamente) deve ser também valorizada, sempre que possível, em quaisquer estudos neurológicos realizados em populações potencialmente expostas (Pires *et al.* 2005, Rohlman *et al.* 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O USO DE TESTES PSICOMÉTRICOS

Importantes grupos de pesquisa no mundo vêm tentando correlacionar diminuição da capacidade cognitiva em crianças com a prévia exposição intra-uterina a MeHg através do consumo materno de peixes em condições naturais. Todavia, estes estudos vêm apresentando conclusões contraditórias (Cicmanec 1996, Grandjean *et al.* 1997b, Myers & Davidson 1998, Myers *et al.* 2000).

Testes psicométricos (inclusive o WISC-III) foram utilizados nos três principais estudos sobre esta questão e tiveram importância máxima no estabelecimento dos atuais limites de exposição preconizados. Os principais trabalhos, os quais nortearam estes limites, foram condizidos em três populações expostas a MeHg através da ingestão natural: (1) de carne de baleia-piloto, nas Ilhas Faroe (Grandjean *et al.* 1997b); (2) de tubarão-tigre e outros peixes, na Nova Zelândia (Crump *et al.* 1998); e de peixes marinhos nas Ilhas Seychelles (Myers *et*

al. 2003). Estes três últimos trabalhos, apesar de apresentarem conclusões não concordantes, foram decisivos para dar suporte à Agência Americana de Proteção Ambiental no estabelecimento de um novo e menor limite máximo permitido como dose diária (RfD, reference dose) para consumo humano: 0,1 µg/Kg/dia de MeHg (US EPA 2001).

TESTES NEUROFISIOLÓGICOS: UMA ALTERNATIVA CONFIÁVEL AOS INTERFERENTES SOCIO-ECONÔMICOS?

Testes neurofisiológicos como, por exemplo, medidas de potencial evocado (auditivo e visual) e testes autonômicos com registros da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) apresentam, teoricamente, as vantagens de menor subjetividade e menor influência de fatores culturais. Efeitos significativos nestas funções foram observados em crianças que foram expostas a MeHg durante a fase intra-uterina (Weihe *et al.* 1996). Acredita-se, ainda, que estes efeitos persistam até a adolescência (Murata *et al.* 1999a, 1999b, 2004, Grandjean *et al.* 2003).

Nas últimas décadas, muito interesse tem havido em estudos buscando identificar relações entre a integridade do sistema nervoso autonômico (SNA) e a ocorrência de fenômenos cardiovasculares patológicos, incluindo a morte súbita (Task Force 1996, Davy *et al.* 1998,). Hoje, sabe-se que a hiperatividade simpática e a hipoatividade parassimpática exercem importante influência sobre o surgimento e a evolução de doenças cardiovasculares (Davy *et al.* 1998, Honzikova *et al.* 2000, Angelis *et al.* 2004, Soares *et al.* 2005). Acredita-se, assim, que o acometimento da regulação autonômica do sistema cardiovascular e a própria doença aterosclerótica, possuam em elo de ligação primordial com a disfunção endotelial, ou seja, a inabilidade das células endoteliais estimularem prontamente processos vasodilatadores locais. Em estados normais, o sistema nervoso autonômico e o endotélio trabalham em conjunto para manter o tônus vascular ideal em cada território corporal (Celermajer *et al.* 1992), garantindo a perfusão adequada de órgãos críticos como, por exemplo, o próprio cérebro e o miocárdio.

O ritmo cardíaco sinusal apresenta flutuações em torno da frequência cardíaca média que são causadas

por alterações contínuas no balanço autonômico (Task Force 1996). A análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (batimento-a-batimento ou R-R) tem emergido como uma conveniente ferramenta para o estudo das interações dinâmicas entre os sistemas autonômicos simpático e parassimpático. Esta metodologia permite uma estimativa neurofisiológica da performance autonômica de um indivíduo (Castro *et al.* 1992a, 1992b, Montano *et al.* 2001).

Evidências indiretas sugerem uma possível associação entre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a função endotelial (Harris & Matthews 2004). Desta forma, entre indivíduos que sofreram infarto agudo do miocárdio, a VFC pode, por exemplo, identificar uma sub-população de alto risco de mortalidade (Camm *et al.* 2004). Além disto, a ação de substâncias tóxicas sobre a performance do SNA também vem sendo estimada através de medidas da VFC (Murata & Araki 1996, Sorensen *et al.* 1999, Pekdemir *et al.* 2003, Liao *et al.* 2004).

Além da inter-relação entre o SNA e a função endotelial, outros fatores podem influenciar no funcionamento deste complexo controle e, assim, devem ser considerados como possíveis co-variáveis (Murata *et al.* 1992, Montano *et al.* 2001, Harris & Matthews 2004), entre elas:

- a) Mulheres e homens diferem entre si em relação à função endotelial e à regulação autonômica;
- b) A regulação autonômica também difere entre mulheres pré e pós-menopausa, sugerindo uma influência estrogênica importante;
- c) Existem evidências da influência negativa de processos relacionados ao estresse oxidativo ou a falhas em seus mecanismos de reparo (por exemplo, aporte nutricional de vitamina E e outros antioxidantes) sobre ambas funções – endotelial e performance autonômica;
- d) A resistência à insulina e comorbidades como o diabetes e a insuficiência cardíaca congestiva influenciam na plasticidade dos sistemas de controle aqui referidos;
- e) Com o avançar da idade, espera-se uma queda na performance endotelial e autonômica com aumento do tônus simpático basal e diminuição do parassimpático;
- f) O tabagismo, o etilismo e a hipertensão arterial sistêmica também interferem no balanço autonômico;

g) O horário e a temperatura local podem interferir nas aferições e devem ser padronizados ou registrados.

O decréscimo da VFC relacionado à exposição pré-natal a MeHg observado em crianças nas Ilhas Faroé parece se estender até a adolescência (Grandjean *et al.* 2004). Como este efeito parece ser de origem neurológica, este comportamento sugere alterações no neuro-desenvolvimento autonômico, que podem estar associadas às alterações neuro-comportamentais (neuropsicológicas) também observadas nesta coorte, além de em outras populações expostas a MeHg (Stern 2005). Entretanto, a significância clínica destes achados em relação a suas futuras conseqüências cardiovasculares ainda é incerta quando consideramos exposição crônica às ditas 'baixas doses' de MeHg via consumo de peixe em condições naturais (Daviglius *et al.* 1997, Guallar *et al.* 2002, Yoshizawa *et al.* 2002). Na avaliação dos possíveis riscos do consumo de peixe contendo MeHg, outras condições que possam favorecer os processos ateroscleróticos devem ser também considerados, como por exemplo: os lipídios sanguíneos (colesterol e triglicerídeos), o tabagismo e o diabetes, bem como os lipídeos cardioprotetores e outros nutrientes naturalmente presentes em alimentos como o próprio peixe (Guallar *et al.* 2002, Dorea *et al.* 2005).

A PESQUISA DO REFLEXO MIOTÁTICO

A pesquisa dos reflexos profundos durante o exame físico neurológico elementar não se mostra sensível ao nível socioeconômico ou ao isolamento geográfico *per se*. Por isto, a propedêutica médica com o auxílio de um simples 'martelinho de borracha' pode constituir uma ferramenta importante na avaliação motora de determinadas substâncias neurotóxicas como, por exemplo, o metilmercúrio e a toxina da mandioca (concomitantemente presentes em comunidades tradicionais da Amazônia).

Os reflexos miotáticos são, na verdade, os movimentos mais simples realizados, os quais servem para regulação do comprimento muscular proporcionando controle postural. Estes são operados por circuitos de neurônios contidos na medula e no tronco cerebral os quais ativam grupamentos musculares determinados pelo local e intensidade da estimulação, de forma reflexa a esta. A principal característica do reflexo miotático é a contração de um músculo em res-

posta ao seu próprio estiramento. Núcleos do tronco encefálico são responsáveis pela modulação dos reflexos de estiramento, possibilitando, principalmente, a manutenção de um tônus muscular constante (Lent 2004). Vários estudos têm sugerido diferentes alterações nos reflexos profundos como efeitos associados à exposição ao metilmercúrio (Lebel *et al.* 1998, Cordier *et al.* 2002, Pacheco-Ferreira 2001).

Uma limitação importante à utilização desta propedêutica é o alto grau de subjetividade na sua execução, mesmo nas mãos de um especialista. Isto dificulta sua utilização visando gerar uma variável contínua ou, mesmo, uma variável categórica hierarquizada, essenciais para obtenção de um gradiente de situações clínicas passíveis de serem correlacionadas a diferentes graus de exposição.

Patologias como a neuropatia atáxica tropical (TAN) podem gerar confusão na interpretação dos reflexos miotáticos em estudos neurotoxicológicos por também promoverem alterações nos movimentos. Síndromes neurológicas semelhantes às originadas pelo vírus HTLV-1 (paraparesia espástica tropical) podem ocorrer em indivíduos expostos, por exemplo, a altos níveis da toxina da mandioca (Kumar 2002).

No momento, aguardamos o surgimento de um método confiável para investigar quantitativamente a integridade do reflexo miotático em condições de campo. Baseados em estudos clínicos preliminares realizados na Amazônia (ainda não publicados), admitimos a hipótese, inclusive, de variações sazonais na exposição de comunidades tradicionais ribeirinhas a estas toxinas ocasionando alterações cíclicas na amplitude e intensidade dos reflexos profundos.

A revisão aqui apresentada é tema de importância não somente para o Brasil. Em resumo, esperamos contribuir para a obtenção de informações no que diz respeito ao risco do consumo diário de peixe na região amazônica, bem como à promoção da saúde de quaisquer populações expostas a substâncias neurotóxicas.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, K.; PAPKE, O. & GROSS, A. 1998. Time course of PCDD/PCDF/PCB concentrations in breast-feeding mothers and their infants. *Chemosphere*, 37: 1731-1741.
- AKAGI, H. 1998. Studies on mercury pollution in the Amazon, Brazil. *Global Environmental Research*, 2: 193-202.

- ANDERSEN, A.; ELLINGSEN, D.G.; MORLAND, T. & KJUUS, H. 1993. A neurological and neurophysiological study of chloralkali workers previously exposed to mercury vapour. *Acta Neurologica Scandinavica*, 88(6): 427-33.
- ANGELIS, K.; SANTOS, M.S.B. & IRIGOYEN, M.C. 2004. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul*, 13(3): 1-7.
- ATSDR—Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 1999. Toxicological Profile for Mercury (Update). U.S. Department of Health & Human Services. Public Health Service.
- AUGER, N.; KOFMAN, O.; KOSATSKY, T. & ARMSTRONG, B. 2005. Low-level methylmercury exposure as a risk factor for neurologic abnormalities in adults. *Neurotoxicology*, 1-9.
- BAKIR, F.; DAMLUJI, S.F. & AMIN-ZAKI, L. 1973. Methylmercury poisoning in Iraq. *Science*, 181: 230-241.
- BARON, R.B. NUTRITION. Pp 1253. In: TIERNEY JR.; L.M. MCPHEE, S.J. & PAPADAKIS, M.A. 2006. Current Medical Diagnosis and Treatment. The McGraw-Hill Companies. 55a Edition.
- BARREGARD, L. Biological monitoring of exposure to mercury vapor. 1993. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 19 suppl 1: 45-9.
- BASTOS, W.R. 2004. Ocorrência ambiental do mercúrio e sua presença em populações ribeirinhas do baixo rio madeira-amazônia. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho. Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- BITTNER JR., A.C.; ECHEVERRIA, D.; WOODS, J.S.; APOSHIAN, H.V.; NALEWAY, C.; MARTIN, M.D.; MAHURIN, R.K.; HEYER, N.J. & CIANCIOLO, M. 1998. Behavioral effects of low-level exposure to Hg⁰ among dental professionals: a cross-study evaluation of psychomotor effects. *Neurotoxicology and Teratology*, 20(4): 429-439.
- BRUNKEN, G.S.; GUIMARÃES, L.V. & FISBERG, M. 2002. Anemia em crianças menores de 3 anos que freqüentam creches públicas em período integral. *Jornal de Pediatria*, 77(1): 50-56.
- BUSSER, J. & SCHULTZ, J. 2001. Drugs in breast milk. *Frontiers in fetal health*, 3(1): 11-22.
- CALDAS, E. D.; COELHO, R.; SOUZA, L.C. & SILVA, S. C. 1999. Organochlorine pesticides in water, sediment, and fish of Paranoá Lake of Brasília, Brazil. *Bulletion of Environmental Contamination and Toxicology*, 62: 199-206.
- CALDERON, J.; NAVARRO, M.E.; JIMENEZ-CAPDEVILLE, M.E.; SANTOS-DIAZ, M.A.; GOLDEN, A.; RODRIGUES-LEYVA, I.; BORJA-ABURTO, V. & DIAZ-BARRIGA, F. 2001. Exposure to arsenic and lead and neuropsychological development in Mexican children. *Environmental Research*, 85: 69-76.
- CAMM, A.J.; PRATT, C.M.; SCHWARTZ, P.J.; AL-KHALIDI, H.R.; SPYT, M.J.; HOLROYDE, M.J.; KARAM, R.; SONNENBLICK, E.H. & BRUM, J.M.G. 2004. Mortality in patients after a recent myocardial infarction – a randomized, placebo-controlled trial of Azimilide using heart rate variability for risk stratification. *Circulation*, 109: 990-996.
- CAMPOS, M.S.; SARKIS, J.E.S.; MÜLLER, R.C.S.; BRABO, E.S. & SANTOS, E.O. 2002. Correlation between mercury and selenium concentrations indian hair from Rondônia state, Amazon region, Brazil. *The Science of the Total Environment*, 287: 155-161.
- CAMPOY, C.; JIMÉNEZ, M.; OLEA-SERRANO, M.F.; MORENO FRIAS, M.; CAÑABATE, F.; OLEA, N.; BAYÉS, R. & MOLINA-FONT, J. A. 2001. Analysis of organochlorine pesticides in human milk: preliminary results. *Early Human Development*, 65supl: 183-190.
- CANFIELD, R.L.; HENDERSON JR. C.R.; CORY-SLECHTA, D.A.; COX, C.; JUSKO, T.A. & LAMPHEAR, B.P. 2003. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 µg per deciliter. *The New England Journal of Medicine*, 348(16): 1517-1526.
- CANO, S.E. 2001. Toxicología del mercurio. Actuaciones preventivas en sanidad laboral y ambiental. Jornada Internacional sobre el impacto ambiental del mercurio utilizado por la mineía aurífera artesanal en Iberoamérica. Lima, Peru.
- CANTONI, C & COMI, G. 1997. Changes in concentration of pesticides residues in foods and in human tissues between 1960 and 1996. *Outlook of Agriculture*, 26: 47-52.
- CARDOSO, M.A. & PENTEADO, M.V.C. 1994. Intervenções nutricionais na anemia ferropriva. *Cadernos de Saúde Pública*, 10(2): 231-240.
- CARTA, P.; FLORE, C.; ALINOVI, R.; IBBA, A.; TOCCO, M.G.; ARU, G.; CARTA, R.; GIREI, E.; MUTTI, A.; LUCCHINI, R. & RANDACCIO, F.S. 2003. Sub-clinical neurobehavioral abnormalities associated with low level of mercury exposure through fish consumption. *Neurotoxicology*, 24: 617-623.
- CASTRO, C.L.B.; NÓBREGA, A.C.L. & ARAÚJO, C.G.S. 1992a. Testes autonômicos cardiovasculares. Uma revisão crítica. Parte I. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 59: 75-85.
- CASTRO, C.L.B.; NÓBREGA, A.C.L. & ARAÚJO, C.G.S. 1992b. Testes autonômicos cardiovasculares. Uma revisão crítica. Parte II. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 59: 151-158.
- CELERMAJER, D.S.; SORENSEN, K.E.; GOOCH, V.M.;

- SPIEGELHALTER, D.J.; MILER, O.I.; SILLIVAN, I.D.; LLOYD, J.K. & DEANFIELD, J.E. 1992. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of arteriosclerosis. *The Lancet*, 340: 1111-1115.
- CETEM - Centro de Tecnologia Mineral. 1997. Avaliação do impacto sócio-ambiental da atividade garimpeira, causado por emissões de mercúrio na atmosfera. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq. Relatório Final do Projeto.
- CFP – Conselho Federal de Psicologia. Sistema de Avaliação de Testes Psicológicos (www.pol.org.br) - Suplemento Especial de Fevereiro 2004.
- CICMANEC, J.L. 1996. Comparasion of four human studies of perinatal exposure to methylmercury for use in risk assessment. *Toxicology*, 111: 157-162.
- CLARKSON, T.W. 2002. The three modern faces of mercury. *Environmental Health Perspectives*, 110(1): 11-23.
- CLEMENTS, C.J. & MCINTYRE, P.B. 2006. When science is not enough – a risk/benefit profile of thiomersal-containing vaccines. *Experts Opinion Drugs Safety*, 5(1): 17-29.
- COLOSIO, C.; TIRAMANI, M. & MARONI, M. 2003. Neurobehavioral effects os pesticides: state of the art. *Neurotoxicology*, 24: 577-591.
- CORDIER, S.; GAREL, M.; MANDEREAU, L.; MORCEL, H.; DOINEAU, P.; GOSME-SEGURET, S.; JOSSE, D.; WHITE, R. & AMIEL-TISON, C. 2002. Neurodevelopmental investigations among methylmercury-exposed children in French Guiana. *Environmental Research*, 89: 1-11.
- CROMPTON, P. VENTURA, A.M. SOUZA, J.M. SANTOS, E. STRICKLAND, G.T. & SILBERG, E. 2002. Assessment of mercury exposure and malaria in a Brazilian Amazon riverine community. *Environmental Research*, 90: 69-75.
- CRUMP, K.S.; KJELLSTROM, T.; SHIPP, A.M.; SILVERS, A. & STEWART, A. 1998. Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: benchmark analysis of a New Zealand cohort. *Risk Analysis*, 18(6): 701-713.
- CRUZ, O. G. 1910. Madeira-Mamoré railway company. Considerações geraes sobre as condições sanitárias do Rio Madeira pelo Dr. Oswaldo Gonçalves Cruz. Papelaria Americana, Rio de Janeiro.
- CUNHA, J.A. 2000. Psicodiagnóstico-V. 5ª Ed. Revisada e ampliada. Porto Alegre: Artmed.
- D'AMATO, C. 2004. Determinação de ΣDDT encontradas em peixes comestíveis de diferentes áreas da Amazônia Brasileira. Tese (Doutor em Ciências) - Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho. Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- DARBRE, P.D. 1998. Environmental contaminants in milk: the problem of organochlorine xenobiotics. *Biochemical Society Transactions*, 26: 106-112.
- DAVIDSON, P.W.; MYERS, G.J.; COX, C.; AXTELL, C.; SHAMLAYE, C.; SLOANE-REEVES, J.; CERNICHIARI, E.; NEEDHAM, L.; CHOI, A.; YANG, Y.; BERLIN, M. & CLARKSON, T.W. 1998. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles child development study. *The Journal of the American Medical Association*, 280: 701-707.
- DAVIDSON, P.W.; WEISS, B.; BECK, C.; CORY-SLECHTA, D.A.; ORLANDO, M.; LOISELLE, D.; YOUNG, E.C.; SLOANE-REEVES, J. & MYERS, G.J. 2006. Development and validation of a test battery to assess subtle neurodevelopmental differences in children. *Neurotoxicology*, 27(6): 951-969.
- DAVIGLUS, M.L.; STAMLER, J.; ORENCIA, A.J.; DYER, A.R.; LIU, K.; GREENLAND, P.; WALSH, M.K.; MORRIS, D. & SHEKELLE, R.B. 1997. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 336: 1046-1053.
- DAVY, K.P.; DE SOUZA, C.A.; JONES, P.P. & SEALS, D.R. 1998. Elevated heart rate variability in physically active young and older adult women. *Clinical Science* 94: 579-584.
- DEBES, F.; JORGENSEN, E.B.; WEIHE, P.; WHITE, R. & GRANDJEAN, P. 2006. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicology and teratology*, 28(3): 363-375.
- DEMAEYER, E.M. 1989. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care. Geneva: WHO.
- DOREA, J.G & BARBOSA, A.C. 2005. Fish consumption and blood mercury: Proven health benefits or probable neurotoxic risk? *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 42: 249-250.
- DOREA, J.G. & BARBOSA A.C. 2003. Maternal mercury transfer. *Environmental Research*, 93: 113-114.
- DOREA, J.G. 2003. Fish are central in the diet of Amazonian riparians: should we worry about their mercury concentrations? *Environmental Research*, 92: 132-244.
- DOREA, J.G. 2004. Cassava cyanogens and fish mercury are high but safely consumed in the diet of native Amazonians. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 57: 248-256.
- DOREA, J.G.; SOUZA, J.R.; RODRIGUES, P. FERRARI, I. & BARBOSA, A.C. 2005. Hair mercury (signature of fish consumption) and cardiovascular risk in Mundurucu and Kayabi Indians of Amazônia. *Environmental Research*, 97: 209-219.

- FIGUEIREDO, V.L.M. 2003. WISC-III. Cap 37. Pp 603. *In:* Cunha, J.A. Psicodiagnóstico-V. 5ª Edição Revisada e Ampliada. 3ª Reimpressão. Artmed.
- FUNASA. 2002. Nota técnica 25/2002.
- GEIER, D.A. & GEIER, M.R. 2005. A two-phased population epidemiological study of the safety of thimerosal-containing vaccines: a follow-up analysis. *Medical Science Monitor*, 11(4): 160-170.
- GOLDANI, M.Z. 2003. Aleitamento materno e desenvolvimento cognitivo. *Jornal de Pediatria*, 79(1): 97-98.
- GOLDSMITH, R.S. 2006. Infectious Diseases: Protozoal and Helminthic. Pp 1463. *In:* Tierney Jr., L.M. McPhee, S.J. & Papadakis, M.A. Current Medical Diagnosis and Treatment. The McGraw-Hill Companies, 55ª Ed.
- GORDON, N. 2003. Iron deficiency and the intellect. *Brain and Development*, 25: 3-8.
- GRANDJEAN, P. & WEIHE, P. 1993. Neurobehavioral effects of intrauterine mercury exposure: potential sources of bias. *Environmental Research*, 61: 176-183.
- GRANDJEAN, P. 1993. Application of neurobehavioral methods in environmental and occupational health - Symposium Synthesis. *Environmental Research*, 60: 57-61.
- GRANDJEAN, P.; GULDAGER, B.; LARSEN, I.B.; JORGENSEN, P.J. & HOLMSTRUP, P. 1997a. Placebo response in environmental disease. Chelation therapy of patients with symptoms attributes to amalgam fillings. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 39(8): 707-714.
- GRANDJEAN, P.; MURATA, K.; BUDTZ-JORGENSEN, E. & P.J WEIHE, P. 2004. Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. *The Journal of Pediatrics*, 144: 169-176.
- GRANDJEAN, P.; WEIHE, P.; WHITE, R. & DEBES, F. 1998. Cognitive performance of children prenatally exposed to "safe" levels of methylmercury. *Environmental Research*, 77: 165-172.
- GRANDJEAN, P.; WEIHE, P.; WHITE, R.; DEBES, F.; ARAKI, S.; YOKOYAMA, K.; MURATA, K.; SORENSEN, N.; DAHL, R. & JORGENSEN, P.J. 1997b. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicology and Teratology*, 19(6): 417-428.
- GRANDJEAN, P.; WHITE, R.; SULLIVAN, K.; DEBES, F.; MURATA, K.; OTTO, D.A. & WEIHE, P. 2001. Impact of contrast sensitivity performance on visually presented neurobehavioral tests in mercury-exposed children. *Neurotoxicology and Teratology*, 23: 141-146.
- GRANDJEAN, P.; WHITE, R.; WEIHE, P. & JORGENSEN, P.J. 2003. Neurotoxic risk caused by stable and variable exposure to methylmercury. *Ambulatory Pediatrics*, 3(1): 18-23.
- GRANDJEAN, P.; WHITE, R.F.; NIELSEN, A.; CLEARY, D. & SANTOS, E.C.O. 1999. Methylmercury neurotoxicity in Amazonian children downstream from gold mining. *Environmental Health Perspectives*, 107(7): 587-591.
- GUALLAR, E.; SANZ-GALLARDO, I.; VEER, P.V.; BODE, P.; ARO, A.; GOMEZ-ARACENA, J.; KARK, J.D.; RIEMERSMA, R.A.; MARTIN-MORENO, J.M. & KOK, F.J. 2002. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 347: 1747-1754.
- HARRIS, M.A.; WOOLRIDGE, M. W. & HAY, A. W. M. 2001. Factors affecting the transfer of organochlorine pesticide residues to breastmilk. *Chemosphere*, 43: 243-256.
- HARRIS, K.F. & MATTHEWS, K.A. 2004. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease. *Psychosomatic Medicine*, 66: 153-164.
- HONZIKOVA, N.; SEMRAD, B.; FISER, B. & LABROVA, R. 2000. Baroreflex sensitivity determined by spectral method and heart rate variability, and two-years mortality in patients after myocardial infarction. *Physiological Research*, 49: 643-650.
- HOTEZ, P.J.; BROOKER, S.; BETHONY, J.M.; BOTTAZZI, M.E.; LOUKAS, A. & VIAO, S. 2004. Hookworm infection. *The New England Journal of Medicine*, 351(8): 799-807.
- HUAN, M.S. & HASSERJIAN, R.P. 2004. Case 19-2004. A 12-year-old boy with fatigue and eosinophilia. *The New England Journal of Medicine*. 350(25): 2604-2612.
- HUTZ, C.S. & BANDEIRA, D.R. 2003. Desenho da Figura Humana. Cap 33. Pp507. *In:* Cunha, J.A. Psicodiagnóstico-V. 5ª Edição Revisada e Ampliada. 3ª Reimpressão. Artmed.
- IPCS - International Programme on Chemical Safety. 1990. Methylmercury. Environmental Health Criteria - 101. Geneva: World Health Organization. 144p.
- IREGREN, A.; GAMBERALE, F. & KJELLBERG, A. 1996. SPES: a psychological test system to diagnose environmental hazards. *Neurotoxicology and Teratology*, 18(4): 485-491.
- JACOBSON, M.S. EISENSTEIN, E. & COELHO, S.C. 1998. Aspectos nutricionais na adolescência. *Adolescência Latinoamericana*, 1(2): 75-83.
- JIMÉNEZ, J.J.; BERNAL, J.L.; DELNOZAL, M.A.J.; TORIBIO, L. & MARTÍN, M. A. T. 1998. Gas chromatography with electron-capture and nitrogen-phosphorus detection in the analysis of pesticides in honey after elution from a florisisil column. *Journal of Chromatography*, 823: 381-387.
- KATO, M. H.; NAVICKIENE, S.; POLESE, L.; JARDIM, E. F. G.; RIBEIRO, M. L. & MINELLI, E.V. 1996. Metodologia rápida e eficiente para análise de pesticidas organoclorados em fubá. *Química Nova*, 19: 620-622.

- KEHRIG, H.A.; MALM, O. & AKAGI, H. 1997. Methylmercury in hair samples from different riverine groups, Amazon, Brazil. *Water, Air and Soil Pollution*, 97: 17-29.
- KINJO, Y.; NAKANO, A.; SAKAMOTO, M.; FUTATSUKA, M. & KATO, H. 1991. Clarification of mortality patterns among Minamata disease patients. *Environmental Sciences*, 1(2): 73-88.
- KUMAR, A. 2002. Movement disorders in the tropics. *Parkinsonism & Related Disorders*, 9(2): 69-75.
- LAPHAM, L.W.; CERNICHIARI, E.; COX, C.; MYERS, G.J.; BAGGS, R.B.; BREWER, R.; SHAMLAYE, C.F.; DAVIDSON, P.W. & CLARKSON, T.W. 1995. An analysis of autopsy brain tissue from infants prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicology*, 16(4): 689-704.
- LEBEL, J.; MERGLER, D.; BRANCHES, F.; LUCOTTE, M.; AMORIM, M.; LARRIBE, F. & DOLBEC, J. 1998. Neurotoxic effects of low-level methylmercury contamination in the Amazonian Basin. *Environmental Research*, 79: 20-32.
- LEBEL, J.; MERGLER, D.; LUCOTTE, M.; AMORIM, M.; DOLBEC, J.; MIRANDA, D.; ARANTES, G. RHEAULT, I. & PICHET, P. 1996. Evidence of early nervous system dysfunction in Amazonian populations exposed to low-levels of methylmercury. *Neurotoxicology*, 17: 157-168.
- LEE, E.; PARK, H.K. & KIM, H.J. 1996. Adjustment of urinary mercury in health risk assessment of mercury. *Journal of Korean Medical Science*, 11(4): 319-325.
- LENT, R. 2004. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociências. Ed. Atheneu.
- LIAO, D.; DUAN, Y.; WHITSEL, E.A.; ZHENG, Z.; HEISS, G.; CHINCHILLI, V.M. & LIN, H. 2004. Association of higher levels of ambient criteria pollutants with impaired cardiac autonomic control: a population-based study. *American Journal of Epidemiology*, 159: 768-777.
- LODENIUS, M. & MALM, O. 1998. Mercury in the Amazon. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 157: 25-52.
- 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): 687-694.
- MAGOS, L. & CLARKSON, T.W. 2006. Overview of the clinical toxicity of mercury. *Annals of Clinical Biochemistry*, 42: 257-268.
- MALM, O. 1991. Contaminação ambiental e humana por mercúrio na região garimpeira de ouro do rio Madeira, Amazônia. Tese (Doutor em Ciências) - Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho. Universidade Federal do Rio de Janeiro. 106p.
- MALM, O. 1998. Gold mining as a source of mercury exposure in the Brazilian Amazon. *Environmental Research*, 77: 73-78.
- MALM, O. 2001. Autismo é associado a uso excessivo de vacinas. *Ciência Hoje*, 30(175): 17-18.
- MALM, O.; BRANCHES, F.J.P.; AKAGI, H.; CASTRO, M.B.; PFEIFFER, W.C.; HARADA, M.; BASTOS, W.R. & KATO, H. 1995. Mercury and methylmercury in fish and human hair from the Tapajós river basin, Brazil. *The Science of the Total Environment*, 175: 141-150.
- MARQUES, R.C.; DÓREA, J. G.; BASTOS, W.R.; REBELO, M.F.; FONSECA, M.F. & MALM, O. 2007a. Maternal mercury exposure and neuro-motor development in breastfed infants from Porto Velho (Amazon), Brazil. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 210: 51-60.
- MARQUES, R.C.; DÓREA, J. G.; FONSECA, M.F.; BASTOS, W.R. & MALM, O. 2007b. Hair mercury in breast-fed infants exposed to thimerosal-preserved vaccines. *European Journal of Pediatrics*, 166(9): 935-941.
- MARTINS, F.S.V.; RAMOS FILHO, C.F. & SANTOS, G.C.T. 1998. Cap XII. Malária. Pp182. In: Schechter, M. & Marangoni, D.V. Doenças Infecciosas: Conduta Diagnóstica e Terapêutica. 2ª Edição. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro.
- MELLO, E.D. 2002. O que significa a avaliação do estado nutricional. *Jornal de Pediatria*, 78(5): 357-358.
- MERGLER, D.; GUIMARÃES, J.R.D.; LUCOTTE, M.; BOISCHIO, A.A.; DAVIDSON, R.; SAINT-CHARLES, J.; FARELLA, N.; GASPAR, E.; PASSOS, C.J.; SAMPAIO, D.; POIRIER, H.; MORAIS, S. & MERTENS, F. 2003. Mercury exposure and ecosystem health in the Amazon: building solutions with the community. Instituto Nacional de Salud Pública. Programa de actualización en salud pública y epidemiología. Enfoques ecosistémicos en salud humana. Bibliografía 2. Verano. México.
- MITCHELL, J.W.; KJELLSTROM, T.E. & REEVES, R.L. 1982. Mercury in takeaway fish in New Zealand. *New Zealand Medical Journal*, 95: 112-114.
- MONTANO, N.; COGLIATI, C.; SILVA, V.J.D.; GNECCHIRUSCONE, T. & MALLIANI, A. 2001. Sympathetic rhythms and cardiovascular oscillations. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 90: 29-34.
- MURATA, K. & ARAKI, S. 1996. Assessment of autonomic neurotoxicity in occupational and environmental health as determined by ECG R-R interval variability: a review. *American Journal of Industrial Medicine*, 30: 155-63.
- MURATA, K.; LANDRIGAN, P.J. & ARAKI, S. 1992. Effects of age, heart rate, gender, tobacco and alcohol ingestion on R-R interval variability in human ECG. *Journal Autonomic Nervous System*, 37: 199-206.
- MURATA, K.; WEIHE, P.; ARAKI, S.; JORGENSEN, E.B. &

- GRANDJEAN, P. 1999a. Evoked Potentials in Faroese children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicology and Teratology*, 21(4): 471-472.
- MURATA, K.; WEIHE, P.; JORGENSEN, E.B.; JORGENSEN, P.J. & GRANDJEAN, P. 2004. Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *The Journal of Pediatrics*, 144: 177-183.
- MURATA, K.; WEIHE, P.; RENZONI, A.; DEBES, F.; VASCONCELOS, R.; ZINO, F.; ARAKI, S.; JORGENSEN, P.J.; WHITE, R. & GRANDJEAN, P. 1999b. Delayed evoked Potentials in children exposed to methylmercury from seafood. *Neurotoxicology and Teratology*, 21(4): 343-348.
- MYERS, G.J. & DAVIDSON, P.W. 1998. Prenatal methylmercury exposure and children: neurologic, developmental, and behavioral research. *Environmental Health Perspectives*, 106(3): 841-847.
- MYERS, G.J.; DAVIDSON, P.W.; COX, C.; SHAMLAYE, C.; CERNICHIARI, E. & CLARKSON, T.W. 2000. Twenty-seven years studying the human neurotoxicity of methylmercury exposure. *Environmental Research*, 83: 275-85.
- MYERS, G.J.; DAVIDSON, P.W.; COX, C.; SHAMLAYE, C.F.; PALUMBO, D.; CERNICHIARI, E.; REEVES, J.S.; WILDING, G.E.; KOST, J.; HUANG, L.S. & CLARKSON, T.W. 2003. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *The Lancet*, 361: 1686-1692.
- NASCIMENTO, E. & FIGUEIREDO, V.L.M. 2002. WISC-III e WAIS-III: Alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para uso no Brasil. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 15(3): 603-612.
- NEVES, D.P. 1998. Parasitologia Humana. Cap. 52. Exame Parasitológico de Fezes. Pág. 485. 9ª Edição. São Paulo. Editora Atheneu.
- NIERENBERG, D.W.; NORDGREN, R.E.; CHANG, M.B.; SIEGLER, R.W.; BLAYNEY, M.B.; HOCHBERG, F.; TORIBARA, T.Y.; CERNICHIARI, E. & CLARKSON, T. 1998. Delayed cerebellar disease and death after accidental exposure to dimethylmercury. *The New England Journal of Medicine*, 338(23): 1672-1676.
- NOBLE, K.G.; FARAH, M.J. & MCCANDLISS, B.D. 2006. Socioeconomic background modulates cognition-achievement relationships in reading. *Cognitive Development*, 21: 349-368.
- NORONHA, A.P.P. & VENDRAMINI, C.M.M. 2003. Parâmetros psicométricos: Estudo comparativo entre testes de inteligência e de personalidade. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 16(1): 177-182.
- NRIAGU, J.O. 1988. A silent epidemic of environmental metal poisoning. *Environmental Pollution*, 50: 139-161.
- OKEN, E.; KLEINMAN, K.P.; BERLAND, W.E.; SIMON, S.R.; RICH-EDWARDS, J.W. & GILLMAN, W. 2003. Decline in fish consumption among pregnant women after a national mercury advisory. *Obstetrics and Gynecology*, 102: 346-351.
- OLIVEIRA-FILHO, A.M. 2001. General overview on vector control in relation to the organic insecticide pollution in Brazil. International Workshop on Organic Micropollutants in the Environment, IBCCF-UFRJ. Nota nº1097 AB-Dlo, Ministry of Agriculture, The Netherlands.
- PACHECO-FERREIRA, H. 2001. Mercúrio na Amazônia – Efeitos sobre a saúde das populações ribeirinhas. UFPA. Núcleo de Altos Estudos Amazônicos. Tese de doutorado.
- PAIN, S. 1986. Diagnóstico e Tratamento dos Problemas de Aprendizagem. Editora Artes Médicas. RS.
- PAINÉ, P.; DOREA, J.G.D.; PASQUALI, L. & MONTEIRO, A.M. 1993. Growth and cognition in Brazilian schoolchildren: A spontaneously occurring intervention study. *International Journal of Behavioral Development*, 15(2): 169-183.
- PASSOS, C.J.; MERGLER, D.; GASPAR, E.; MORAIS, S.; LUCOTTE, M.; LARRIBE, F.; DAVIDSON, R. & GROSBOIS, S. 2003. Eating tropical fruit reduces mercury exposure from fish consumption in the Brazilian Amazon. *Environmental Research*, 93: 123-130.
- PEKDEMIR, H.; CAMSARI, A.; AKKUS, M.N.; CICEK, D.; TUNCER, C. & YILDIRIM, Z. 2003. Impaired cardiac autonomic functions in patients with environmental asbestos exposure: a study of time domain heart rate variability. *Journal Electrocardiology*, 36(3): 195-203.
- PFEIFFER, W.C. & LACERDA, L.D. 1988. Mercury inputs to the Amazon region. *Brazilian Environmental Technology Letters*, 9: 325-350.
- PICHICHERO, M.E.; CERNICHIARI, E.; LOPREIATO, J. & TREANOR, J. 2002. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *The Lancet*, 360(3): 1737-1741.
- PIRES, D.X.; CALDAS, E.D. & RECENA, M.C.P. 2005. Intoxicações provocadas por agrotóxicos de uso agrícola na microrregião de Dourados, Mato Grosso do Sul, Brasil, no período de 1992 a 2002. *Cadernos de Saúde Pública*, 21(3): 804-814.
- RAJAPAKSE, N.; ONG, D. & KORTENKAMP, A. 2001. Defining the impact of weakly estrogenic chemicals on the action of steroidal estrogens. *Toxicology Science*, 60: 296-304.
- RAYMOND, L.J. & RALSTON, N.V.C. 2004. Mercury: selenium interactions and health implications. *Seychelles Medical and Dental Journal*, 7(1): 72-77.
- ROGAN, W.J. & WARE, J.H. 2003. Exposure to lead in children

- How low is low enough? *The New England Journal of Medicine*, 348(16): 1115-1116.
- ROHLMAN, D.S.; LASAREV, M.; ANGER, W.K.; SCHERER, J.; STUPFEL, J. & MCCAULEY, L. 2006. Neurobehavioral Performance of Adult and Adolescent Agricultural Workers. *Neurotoxicology*, 28(2): 374-380.
- ROTHERBERG, M.E. 1998. Eosinophilia. *The New England Journal of Medicine*, 338(22): 1592-1600.
- SAKTI, H.; NOKES, C.; HERTANTO, W.S.; HENDRATNO, S.; HALL, A.; BUNDY, D.A.P. & SATOTO. 1999. Evidence for an association between hookworm infection and cognitive function in Indonesian school children. *Tropical Medicine and International Health*, 4(5): 322-334.
- SALDANHA, G.C.; TORRES, J.P.M.; BASTOS, W.R.; MEIRE, R.O.; SILVA, C.E.A.; FONSECA, M.F.; REBELO, M.F.; CLÁUDIO, L.; MARKOWITZ, S. & MALM, O. 2006. DDT and its metabolites in fishes collected at the Puruzinho Lake, Amazon, Brazil. *Organohalogen Compounds*, 68: 2073-2076.
- SEBASTIAN, M.S & JATIVA, R. 1998. Beriberi in a well-nourished Amazonian population. *Acta Tropical*, 70(2): 193-196.
- SILVA, A.; METHA, Z. & O'CALLAGHAN, F.J. 2006. The relative effect of size at birth, postnatal growth and social factors on cognitive function in late childhood. *Annals of Epidemiology*, 16: 469-476.
- SITARSKA, E.; KLUCINSKI, W.; WINNICKA, A. & LUDWICKI, J. K. 1991. Residues of organochlorine pesticides in milk gland secretions of cows in perinatal period. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 47: 817-821.
- SOARES, P.P.S.; MORENO, A.M.; CRAVO, S.L.D. & NOBREGA, A.C.L. 2005. Coronary artery bypass surgery and longitudinal evaluation of the autonomic cardiovascular function. *Critical Care*, 9:1 4-131.
- SOLI, A.S.V. 1998. Parasitoses Intestinais. Cap VII. Pág. 414. In: Schechter, M. & Marangoni, D.V. Doenças Infeciosas: Conduta Diagnóstica e Terapêutica. 2ª Edição. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro.
- SORENSEN, N.; MURATA, K.; BUDTZ-JORGENSEN, E.; WEIHE, P. & GRANDJEAN, P. 1999. Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. *Epidemiology*, 10: 370-375.
- STARTIN, J. R. 1994. Dioxins in food. Chapter 4. Pp: 115-137. In: Schechter, A. J. Dioxins and Health. Plenum Press, New York.
- STERN, A.H. 2005. A review of the studies of the cardiovascular health effects of methylmercury with consideration of their suitability for risk assessment. *Environmental Research*, 98: 133-142.
- STIERS, P. & VANDENBUSSCHE, E. 2004. The dissociation of perception and cognition in children with early brain damage. *Brain and Development*, 26: 81-92.
- STOLTZFUS, R.J. 2001. Defining Iron-Deficiency Anemia in Public Health Terms: A Time for Reflection. *Journal of Nutrition*, 131: 565-567.
- TASK FORCE. 1996. European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 93: 1043-1065.
- TAVARES, L.M.B.; CÂMARA, V.M.; MALM, O. & SANTOS, E.C.O. 2005. Performance on neurological development tests by riverine children with moderate mercury exposure in Amazonia, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 21(4): 1160-1167.
- TORRES, J.P.M.; AZEREDO, A.; SARCINELI, P.N.; FONSECA M.F.; SALDANHA, G.C.; MEIRE, R.O.; REBELO, M.F.; BASTOS, W.R.; CLAUDIO, L. & MARKOWITZ, S. 2005. DDT and its metabolites in breast milk from the Madeira River basin in the Amazon, Brazil. *Organohalogen Compounds*, 67: 1100-1101.
- TORRES, J.P.M.; PFEIFFER, W.C.; MARKOWITZ, S.; PAUSE, R.; MALM, O. & JAPENGA, J. 2002. Dichlorodiphenyl-trichloroethane in soil, river sediment, and fish in the Amazon in Brazil. *Environmental Research*, 88: 134-139.
- TORRES, J.P.M.; SALDANHA, G.C.; BASTOS, W.R.; MEIRE, R.O.; SILVA, C.E.A.; FONSECA, M.F.; REBELO, M.F.; CLÁUDIO, L.; MARKOWITZ, S. & MALM, O. 2006. DDT and metabolites in soils of Puruzinho Lake, Amazon, Brazil. *Organohalogen Compounds*, 68: 1079-1082.
- TRASANDE, L.; LANDRIGAN, P.J. & SCHECHTER, C. 2005. Public health and economic consequences of methylmercury toxicity to the developing brain. *Environmental Health Perspectives*, 113(5): 590-596.
- US EPA, 2000. Exposure and human health reassessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds. Part I Estimating exposure to dioxin-like compounds. Properties, Environmental levels, and Background Exposure, vol. 3. (EPA/600/P-00/001 Bc).
- US EPA, 2001. Water quality criterion for the protection of human health: methylmercury. Chapter 4: Risk assessment of methylmercury. Office of sciences and technology, Office of water, Washington, DC.
- VAHTER, M.; BERGLUND, M.; AKESSON, A. & LIDEN C. 2002. Metals and women's health. *Environmental Research*, 88: 145-155.
- VAN WENDELDE JOODE, B.; WESSELING, C.; KROMHOUT, H.; MOGE, P.; GARCIA, M. & MERGLER, D. 2001. Chronic

- nervous-system effects of long-term occupational exposure to DDT. *The Lancet*, 357: 1014-1016.
- VEIGA, M.; MEECH, J.A. & ONATE, N. 1994. Mercury pollution from deforestation. *Nature*, 368: 816-817.
- VONGPATANASIN, W.; TAYLOR, J.A. & VICTOR, R.G. 2004. Effects of cocaine on heart rate variability in healthy subjects. *American Journal Cardiology*, 93(3): 385-388.
- WALKER, S.P.; CHANG, S.M.; POWELL, C.A. & GRANTHAM-MCGREGOR, S.M. 2005. Effects of early childhood psychosocial stimulation and nutritional supplementation on cognition and education in growth-stunted Jamaican children: prospective cohort study. *The Lancet*, 366: 1804-1807.
- WALKOWIAK, J.; ALTMANN, L.; KRAMER, U.; SVEINSSON, K.; TURFELD, M.; WEISHOFF-HOUBEN, M. & WINNEKE, G. 1998. Cognitive and sensorimotor functions in 6-year-old children in relation to lead and mercury levels: adjustment for intelligence and contrast sensitivity in computerized testing. *Neurotoxicology and Teratology*, 20: 511-521.
- WATANABE, C. 2002. Modification of mercury toxicity by selenium: practical importance? *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 196: 71-77.
- WECHSLER, D. 2002. Escala de inteligência Wechsler para crianças – 3ª edição. Manual da adaptação e padronização de uma amostra brasileira por Vera Lúcia Marques de Figueiredo – 1ª edição. Casa do Psicólogo.
- WEIHE, P.; GRANDJEAN, P.; DEBES, F. & WHITE, R. 1996. Health implications for Faroe Islanders of heavy metals and PCBs from from pilot whales. *The Science of the Total Environment*, 186: 141-148.
- WEIL, M.; BRESSLER, J. PARSONS, P.; BOLLA, K.; GLASS, T. & SCHWARTZ, B. 2006. Blood mercury levels and neurobehavioral function. *Journal of American Medical Association*, 293(15): 1875-1882.
- WEISS, M.L.L. 2004. Uso de provas e testes. In: Psicopedagogia Clínica: uma visão diagnóstica dos problemas de aprendizagem escolar. Cap 8. 10ª Edição. Editora DP&A.
- YOKOO, E.M.; VALENTE, J.G.; SICHIERI, R. & SILVA, E.C. 2001. Validation and calibration of mercury intake through self-referred fish consumption in riverine populations in Pantanal Mato-grossense, Brazil. *Environmental Research*, 88: 88-93.
- YOSHIZAWA, K.; RIMM, E.B.; MORRIS, J.S.; SPATE, V.L.; HSIEH, C.; SPIEGELMAN, D.; STAMPFER, M.J. & WILLET, W.C. 2002. Mercury and the risk of coronary heart disease in men. *The New England Journal of Medicine*, 347: 1755-1760.