

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Nutrição
Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos

Dissertação



**Reserva de ferro reduzida em crianças com transtorno do espectro
autista**

Giliane Fraga Monk

Pelotas, 2019

Giliane Fraga Monk

**Reserva de ferro reduzida em crianças com transtorno do espectro
autista**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Nutrição e Alimentos.

Orientadora: Prof. Dra Sandra Costa Valle

Coorientadora: Prof. Dra Juliana dos Santos Vaz

Pelotas, 2019

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

M745r Monk, Giliane Fraga

Reserva de ferro reduzida em crianças com Transtorno do Espectro Autista / Giliane Fraga Monk ; Sandra Costa Valle, orientadora ; Juliana dos Santos Vaz, coorientadora. — Pelotas, 2019. 106 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Pelotas, 2019.

1. Transtorno do Espectro Autista. 2. Ferritinas. 3. Hemoglobinas. 4. Deficiência de ferro. I. Valle, Sandra Costa, orient. II. Vaz, Juliana dos Santos, coorient. III. Título.

CDD : 641.1

Elaborada por Maria Inez Figueiredo Figs Machado CRB: 10/1612

Giliane Fraga Monk

**Reserva de ferro reduzida em crianças com transtorno do espectro
autista**

**Dissertação aprovada, como requisito parcial, para obtenção do grau de
Mestre em Nutrição e alimentos, do Programa de Pós-Graduação em
Nutrição e alimentos, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de
Pelotas.**

Data da Defesa: 11 de setembro, de 2019.

Banca examinadora:

.....
Prof. Dra Sandra Costa Valle (Orientadora)

**Doutora em Ciências Biológicas-Fisiologia pela Universidade Federal do
Rio Grande do Sul.**

.....
Prof. Dra Juliana dos Santos Vaz (Co-orientadora)

Doutora em Nutrição pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

.....
Prof. Dra. Renata Bielemann (Banca)

Doutora em Epidemiologia pela Universidade Federal de Pelotas.

.....
Prof. Dra. Maria Teresa Duarte Nogueira (Banca)

Doutora em Ciências pela Universidade Federal de Pelotas.

.....
Prof. Dra. Maria Manuela Sousa Albuquerque Valente (Banca)

**Doutora em Serviço social pela Universidade Católica do Rio Grande do
Sul.**

Esta dissertação é dedicada, a todos aqueles que fizeram parte dessa jornada, mas em especial a todos os pacientes e seus familiares que permitiram a existência desse trabalho.

Agradecimentos

Aos meus amados pais, que além de me darem a vida ambos me educaram com amor, fizeram de mim a pessoa que sou hoje. Além da educação formal, me ofereceram a formação humana foi o que de mais importante vocês fizeram por mim, que fez de mim uma pessoa compreensiva e com sensibilidade para com o outro. Eu tenho muito orgulho de ser filha de vocês e serei eternamente grata por tudo.

Aos demais familiares, pela compreensão em relação a ausência em função de toda dedicação aos estudos.

Ao meu companheiro de vida, Leonardo que me faz olhar o futuro com esperança e entusiasmo e que me faz me sentir segura. Muito obrigada por estar sempre ao meu lado, especialmente por me compreender, quando sacrificava os dias, as noites, os fins-de-semana e os feriados em prol da realização deste estudo. Eu sei que com você nunca estarei sozinha, e que se me faltarem as forças, você me amparará.

A minha amiga Josiane, que esteve sempre presente ao meu lado em todos os momentos, me dando todo o apoio e nunca me deixando desanimar. Amigos que nos dão palavras de coragem e que lutam para nos ver felizes, são raros hoje em dia. É um privilégio ter sua amizade.

A minha amiga Clarissa, gratidão por me acompanhar nesse mergulho do autoconhecimento, por caminhar comigo por caminhos nem sempre floridos, por me conduzir para fora e dentro de mim. Gratidão, por sempre me fazer enxergar que eu posso sempre me reinventar e ir além dos meus sonhos.

A minha orientadora Pro^a Dra. Sandra, meu eterno agradecimento por toda sua dedicação, paciência e carinho ao transmitir seus ensinamentos. Gratidão, por sempre me estimular a pesquisa, me incentivando a ter iniciativa e autonomia. Tenho um enorme apreço e admiração por você.

A minha coorientadora Pro^a Dra. Juliana, meu agradecimento pela sua disponibilidade na elaboração deste trabalho.

As meninas, que foram essenciais para o funcionamento deste trabalho, o meu muito obrigada a vocês, Drielle, Regina e Camile. A presença e colaboração de vocês tornou todo o processo de pesquisa mais agradável.

As Doutorandas Mariane, Mayra e Thays que sempre em meio a suas ocupações arranjavam tempo para poder auxiliar com sugestões e a parte estatística do trabalho.

A equipe do Núcleo de Neurodesenvolvimento, em especial a Neuropediatra Dra. Juliana Maia por ter sido tão receptiva conosco e ter aberto espaço para a realização desse estudo. Meu eterno agradecimento por acreditar nesse trabalho.

Enfim, a todos os demais que não foram citados, mas que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho, obrigada.

*Que todos os nossos esforços estejam sempre
focados no desafio à impossibilidade. Todas as grandes
conquistas humanas vieram daquilo que parecia
impossível.
(Charles Chaplin)*

Resumo

MONK, Giliane Fraga. **Reserva de ferro reduzida em crianças com transtorno do espectro autista**. 2019. 107f. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2019.

A deficiência de ferro pode ser determinada pelos estágios de depleção, deficiência de ferro e anemia. A hemoglobina (Hb) é utilizada para estabelecer o diagnóstico de anemia, já a concentração sérica de ferritina é utilizada para estimar o conteúdo de ferro armazenado. A depleção de ferro é indicada por valores abaixo de $12\mu\text{g.L}^{-1}$ em crianças menores de 5 anos e abaixo de $15\mu\text{g.L}^{-1}$ para crianças entre 5 e 12 anos. Entretanto, a ferritina deveria ficar acima de $30\mu\text{g.L}^{-1}$ uma vez que valor abaixo de $15\mu\text{g.L}^{-1}$ indica presença de repercussões fisiológicas, em especial no encéfalo. Sabe-se que na população pediátrica em geral a deficiência de ferro é muito frequente, porém é ainda mais comum em transtornos do desenvolvimento infantil, como o Transtorno do espectro autista (TEA). O objetivo do estudo foi investigar a concentração sérica de ferritina em crianças e adolescentes com TEA. Foi realizado estudo transversal, com crianças e adolescentes entre 3 e 18 anos de idade, diagnosticados com TEA. Foram excluídos aqueles com diagnóstico de neuropatias e cardiopatia congênita, em uso de suplementos e que não realizaram a coleta de sangue. Foram avaliados 57 participantes entre 3 a 18 anos de idade. Foi realizada antropometria e os responsáveis responderam a um questionário padronizado sobre características sociodemográficas e dados clínicos. As variáveis analisadas foram escolaridade materna (anos); idade da criança/adolescentes (anos); sexo (masculino e feminino), cor da pele (branca

e não branca), índice de massa corporal (IMC) em escore-z para idade, uso de antipsicóticos (sim ou não). As variáveis de desfecho foram ferritina ng.mL^{-1} e Hb g.dL^{-1} . Considerou-se anemia valores de Hb abaixo de $11,5 \text{ g.dL}^{-1}$ para crianças de 2 a 12 anos e abaixo $12,0 \text{ g.dL}^{-1}$ para maiores de 12 anos. Foi considerada reserva de ferro reduzida uma concentração de ferritina abaixo de 30 ng.mL^{-1} . Quanto as análises de exposição em relação ao desfecho, a comparação entre duas ou três categorias foi realizada com testes não paramétricos. A associação independente entre cada faixa etária do estudo e a concentração de ferritina e de Hb foi testada usando análise de regressão linear ajustada. As variáveis de ajuste foram escolaridade da mãe, idade, sexo, cor da pele, uso de antipsicóticos e excesso de peso. Considerou-se diferença estatística significativa $p < 0,05$. A média de idade foi $8,5 \pm 3,1$ anos, a maioria do sexo masculino, de cor branca, com uso de antipsicótico e excesso de peso. A escolaridade materna foi igual ou superior a 9 anos (63,2%), a prevalência de reserva de ferro reduzida e anemia foi de 21,1% e 7,0%, respectivamente. A análise ajustada indicou que 17% da concentração sérica de ferritina foi atribuída a escolaridade materna e a idade. A reserva de ferro foi menor entre crianças com idade ≤ 5 anos, quando comparada aquelas com idade acima de 5 anos. Conclui-se que a reserva de ferro foi reduzida em crianças do espectro autista na faixa etária ≤ 5 anos de idade, apesar da ausência de anemia.

Palavras-chave: Transtorno do espectro autista. Ferritinas. Hemoglobinas. Deficiência de ferro.

.

Abstract

MONK, Giliane Fraga. **Reduced iron stores in children with autism spectrum disorder**. 2019. 107f. Masters dissertation. Graduate Program in Nutrition and Food, Faculty of Nutrition, Federal University of Pelotas, Pelotas, 2019.

Iron deficiency can be determined by stages of depletion, iron deficiency and anemia. Hemoglobin (Hb) is used to diagnose anemia, whereas serum ferritin concentration is used to estimate stored iron content. Iron depletion is indicated by values below $12\mu\text{g.L}^{-1}$ in children under 5 years and below $15\mu\text{g.L}^{-1}$ for children between 5 and 12 years. However, ferritin should be above $30\mu\text{g.L}^{-1}$ since values below $15\mu\text{g.L}^{-1}$ indicate the presence of physiological repercussions, especially in the brain. In the general pediatric population, iron deficiency is known to be very common, but is even more common in childhood developmental disorders, such as Autistic Spectrum Disorder (ASD). The aim of the study was to investigate serum ferritin concentration in children and adolescents with ASD. A cross-sectional study was conducted with children and adolescents between 3 and 18 years of age diagnosed with ASD. Those diagnosed with neuropathies and congenital heart disease, taking supplements, and who did not collect blood were excluded. Fifty-seven participants between 3 and 18 years old were evaluated. Anthropometry was performed and those responsible answered a standardized questionnaire on sociodemographic characteristics and clinical data. The variables analyzed were maternal education (years); age of child / adolescents (years); gender (male and female), skin color (white and non-white), body mass index (BMI) in z-score for age, antipsychotic use (yes or no). The outcome variables were ferritin ng.mL^{-1} and Hb g.dL^{-1} . Hb values below 11.5 g.dL^{-1} for children aged 2 to 12 years and below 12.0 g.dL^{-1} for those older than 12 years were considered anemia. A reduced iron reserve was considered to be a ferritin concentration below 30 ng.mL^{-1} . Regarding exposure analyzes in relation to the outcome, the comparison between two or three categories was performed with nonparametric tests. The independent association between each study age group and ferritin and Hb concentration was tested using adjusted linear regression analysis.

Adjustment variables were mother's education, age, gender, skin color, use of antipsychotics and overweight. We considered a statistically significant difference $p < 0.05$. The average age was 8.5 ± 3.1 years, most of them white, with antipsychotic and overweight. Maternal education was 9 years or older (63.2%), the prevalence of reduced iron stores and anemia was 21.1% and 7.0%, respectively. Adjusted analysis indicated that 17% of serum ferritin concentration was attributed to maternal education and age. Iron stores were lower among children ≤ 5 years old when compared to children over 5 years old. It was concluded that iron stores were reduced in children with autism spectrum aged ≤ 5 years, despite the absence of anemia.

Keywords: Autistic Spectrum Disorder. Ferritins. Hemoglobins. Iron deficiency.

Lista de Figuras

Figura 1	Imagem da célula enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro.....	30
Figura 2	Quadro da descrição das buscas pelos artigos nas bases de dados para o quadro de revisão.....	40
Figura 3	Quadro dos descritores em inglês utilizados na busca dos artigos.....	40
Figura 4	Quadro com descrição de estudos que avaliaram índices hematimétricos no Transtorno do espectro autista.....	41
Figura 5	Fluxograma do estudo.....	56
Figura 6	Quadro do cronograma de execução do estudo.....	59

Lista de Tabelas

Tabela 1	Parâmetros laboratoriais da concentração sérica de ferritina, hemoglobina e volume corpuscular médio na população pediátrica.....	57
Tabela 2	Orçamento.....	59

Lista de Abreviaturas e Siglas

ABC	Autism behavior checklist
ABC	Aberrant behavior checklist
ADF	Anemia por deficiência de ferro
ADOS-G	O autism diagnostic observation schedule-generic
Ca	Cálcio
CARS	Escala de avaliação de autismo infantil
CEBQ	Questionário de comportamento alimentar da criança
CET	Comitê de ética em pesquisa
DA	Dopamina
Dcytb	Enzima citocromo b duodenal
DF	Deficiência de ferro
Dmt-1	Transportador de metal divalente-1
DNA	Ácido desoxirribonucleico
Dra	Doutora
DRIS	Dietary Reference Intakes
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
DT	Desenvolvimento típico
EBIA	Escala brasileira de insegurança alimentar
EEG	Eletroencefalograma
EPI	Epinefrina
EUA	Estados Unidos da América
FAMED	Faculdade de Medicina
Fe ²⁺	Ferro ferroso
Fe ³⁺	Forma férrica
fl	Fentolitró
FPN	Ferroportina
FS	Ferritina sérica
g.dl ⁻¹	Gramas por decilitros
GDS	Gesell developmental scale
GSRS	Escala de sintomas gastrointestinais
H1	Receptor Histaminérgico de histamina

Hb	Hemoglobina
Hcp1	Proteína transportadora do heme-1
HFE	Proteína da hemocromatose
HO	Heme oxigenasse
HPN	Receptor da hepcidina
IC	Intervalo de confiança
IGN	Ignorou
IMC	Índice de massa corporal
Mg	Magnésio
MPM	Movimentos periódicos dos membros do sono
NE	Norepinefrina
ng.ml ⁻¹	Nanogramas por mililitros
NQR	Não quis responder
NSA	Não se aplica
NSI	Não soube informar
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Razão de chances
PANA	Protocolo de atendimento nutricional ao autista
PCR	Proteína c-reativa
PLT	Contagem de plaquetas
Prof	Professora
PSG	Polissonografia
PSS-10	Escala de estresse percebido
R24h	Recordatório de 24 horas
RDW	Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos
D2	Receptor da dopamina
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SNC	Sistema nervoso centra
SRS	Social responsiveness scale
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TDAH	Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade
TEA	Transtorno do espectro autista
TFR	Transportador de transferrina

TS	Saturação de transferrina
UFPEL	Universidade Federal de Pelotas
VCM	Volume corpuscular médio
Zn	Zinco

Lista de Símbolos

$<$	Menor
$>$	Maior
$\copyright$	Copyright
$\leq$	Menor igual
$\geq$	Maior igual

Sumário

Parte 1- Projeto de Pesquisa

1. Introdução.....	23
2. Referencial teórico.....	27
2.1 Transtorno do espectro autista.....	27
2.2 A relação entre ferritina e o Transtorno do espectro autista	29
2.3 Tratamento terapêutico e o Transtorno do espectro autista.....	35
2.4 A escala Aberrant behavior checklist (ABC).....	38
3. Revisão da Literatura.....	39
4. Justificativa.....	52
5.1 Objetivo Geral.....	52
5.1.2 Objetivo Específico.....	53
6. Hipótese.....	53
7. Metodologia.....	53
7.1 Delineamento.....	53
7.2 Local e período do estudo.....	54
7.3 Amostra.....	54
7.3.1 Captação dos participantes.....	54
7.3.1.1 Critérios de Inclusão.....	54
7.3.1.2 Critérios de exclusão.....	54
7.4 Logística.....	55
7.5 Variáveis do estudo.....	57
7.5.1 Avaliação antropométrica.....	57
7.5.2 Avaliação bioquímica.....	57
7.5.3 Escala Aberrant Behavior Checklist (ABC).....	58
7.6 Fase piloto.....	58
7.7 Análises estatísticas.....	58
7.8 Aspectos éticos.....	58
8. Orçamento.....	59
9. Cronograma de execução.....	59
Referências.....	60

Apêndices.....	67
Anexos.....	76
Relatório de trabalho de campo.....	81
Parte 2- Manuscrito	
Manuscrito.....	85

Parte 1- Projeto de pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Nutrição
Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos

Projeto de pesquisa



Análise da concentração sérica de ferritina em crianças e adolescentes e com transtorno do espectro autista: estudo transversal sobre a influência do comportamento

Giliane Fraga Monk

Pelotas, 2018

Giliane Fraga Monk

Análise da concentração sérica de ferritina em crianças e adolescentes e com transtorno do espectro autista: estudo transversal sobre a influência do comportamento

Projeto de Dissertação apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Nutrição e Alimentos.

Orientadora: Prof. Dra Sandra Costa Valle

Coorientadora: Prof. Dra Juliana dos Santos Vaz

Pelotas, 2018

1. Introdução

Desde sua descoberta o “autismo” tem sido fascinantemente pesquisado. O termo foi inicialmente introduzido na literatura médica no período do século XX, citado então pelo psiquiatra Eugen Bleuler para descrever características de indivíduos que tinham grande dificuldade em interagir com os demais e tendência ao isolamento definidos assim com esquizofrenia (BLEULER, 1911). Algum tempo depois Leo Kanner, em 1943 descreveu em seu artigo “*Autistic disturbance of affective contact*” relatos de 11 crianças que apresentavam severas dificuldades de comunicação, sociabilidade e comportamento diferentemente das crianças com desenvolvimento típico (KANNER, 1943).

Enquanto isso do outro lado do Atlântico, sem ter conhecimento da publicação inicial de Kanner, o psiquiatra austríaco Hans Asperger publicou o seu artigo original “*Autistic Psychopathy in Childhood*”, porém sua obra não teve muita repercussão na época, visto que sua publicação ocorreu em língua alemã e ao término da Segunda Guerra Mundial (ASPERGER, 1944). O mais impressionante é que sem terem conhecimento de suas pesquisas, ambos designaram praticamente o mesmo termo para a condição das crianças com inteligência preservada e com desenvolvimento de linguagem normal, mas que apresentavam comprometimento importante de habilidades sociais e de comunicação (MARFINATI, 2014; ASPERGER 1944).

Desde então, ao longo desses anos o autismo passou por diferentes classificações. O manual produzido pela Associação Americana de Psiquiatria “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*” em 2014 sofreu uma revisão, onde optou-se por juntar todos os subgrupos da versão anterior para um único termo de diagnóstico o Transtorno do Espectro Autista (TEA), sendo este considerado uma desordem do neurodesenvolvimento infantil, classificado agora conforme a intensidade dos sintomas: leve, moderado e grave (APA, 2014).

Atualmente a Lei nº 13.438/2017 obriga o Sistema Único de Saúde (SUS) a adotar protocolos padronizados para a avaliação de riscos ao desenvolvimento psíquico incluindo o TEA em crianças de até 18 meses (BRASIL, 2017).

Com o aperfeiçoamento da avaliação clínica e dos instrumentos, tem sido notório o aumento do número de diagnósticos, assim como o aumento do interesse e pesquisas dedicadas ao diagnóstico precoce e a intervenções efetivas no TEA (MARTIN, 2014).

A prevalência de TEA relatada por vários países não é a mesma, mas todos mostram uma tendência ascendente significativa. A nível mundial a prevalência estimada de crianças diagnosticadas com TEA varia de 3,3 a 116 crianças por 10.000, afetando, aproximadamente, 1% da população de crianças (FOMBONNE et al., 2016; LYRA et al., 2017). As estimativas de 2014 nos Estados Unidos da América (EUA), estimaram a prevalência de 1 a cada 59 entre crianças de 8 anos, acometendo quatro vezes mais o sexo masculino do que o feminino (BAIO et al., 2018). Constatou-se um aumento de, aproximadamente, 15% neste índice, quando comparado ao anterior publicado em 2013, que são referentes a dados de 2010 (BAIO et al., 2018). Contudo, essa prevalência não se torna representativos da população americana, aspecto que limita a generalização desses resultados (BAIO et al., 2018). No Brasil, em 2010, estimava-se cerca de 500 mil pessoas com TEA. Porém, de acordo com levantamentos realizados em 2011 e 2012, com 116 instituições assistenciais de todo país, o Brasil teria 1 milhão e 200 mil pessoas diagnosticadas com TEA (MELLO, 2013). Esse aumento se dá em parte pelo maior acesso a informações sobre o transtorno e a ferramentas de identificação precoce (BRASIL, 2014).

A heterogeneidade clínica do TEA é uma barreira para a compreensão plena dos seus mecanismos fisiopatológicos. Acredita-se que seja multifatorial, associado a anormalidades anatômicas e/ou fisiológicas do sistema nervoso central (SNC), fatores genéticos e interação entre múltiplos genes (CHASTE P. e LEBOYER M., 2012; GOMES et al., 2015). Desde 1970, evidências do envolvimento de fatores genéticos no transtorno indicam duas condições principais: alta concordância em gêmeos monozigóticos, recorrência familiar maior do que a esperada pelas taxas de prevalência e comorbidade com diversas síndromes genéticas (BRASIL, 2014). Ao mesmo tempo, a descrição de causas ambientais perinatais propiciou a definição etiológica em cerca de 20% dos indivíduos com diagnóstico de TEA (BRASIL, 2014). Contudo a etiologia desse transtorno ainda permanece desconhecida.

Uma das áreas de comprometimento observada no TEA é a área de comunicação, que pode ser afetada em vários graus. Em alguns casos, a linguagem é tão afetada que o indivíduo não aprende a comunicar de modo efetivo seus interesses, preferências e necessidades (MELLO, 2013). A falha na comunicação é refletida em todos os setores da vida, incluindo a alimentação e os comportamentos adversos relacionados aos alimentos (CASTRO et al., 2016).

As características comportamentais do TEA concentram-se na interação social, na comunicação e nos interesses restritos e estereotipados (APA, 2014). É necessário ressaltar que ambas as características podem variar de intensidade, porém presentes, necessariamente, ao longo de toda a vida (RAPIN, TUCHMAN, 2008).

Ao nos referirmos em interação social aos indivíduos com TEA, esses podem manifestar-se por um isolamento ou comportamento social impróprio, dificuldades em participar de atividades em grupo, indiferença afetiva ou manifestações inapropriadas de afeto, e ainda a falta de empatia social ou emocional (VOLKMAR, MCPARTLAND, 2014).

Com relação a comunicação devemos pensar além do simples ato de falar verbalmente, pois a comunicação abrange diversos aspectos. Indivíduos com TEA possuem pobre contato visual, que conseqüentemente gera uma dificuldade na interpretação de figuras de linguagem e em compreender ou interpretar a linguagem corporal e as expressões faciais (VOLKMAR, MCPARTLAND, 2014). Além disso, também são caracterizados pela ausência de espontaneidade compatível com o nível de desenvolvimento, relativo a jogos ou brincadeiras de imitação social, demonstram resistência às mudanças, insistências em determinadas rotinas, apego excessivo a determinados objetos, como rodas ou hélices, usando-os mais para representação simbólica, o que faz parecer que estejam brincando (APA, 2014).

Alguns sintomas associados ao TEA podem acompanhar o diagnóstico dos pacientes, como presença de comportamento agressivo, ansiedade, depressão, déficits cognitivos, crises epiléticas, distúrbios do sono, hipersensibilidade a estímulos táteis, sonoros e luminosos, estes últimos, cada vez ganhando mais espaço no cenário do TEA (GESCHWIND, 2009).

De fato, percebe-se que o TEA é um transtorno tão heterogêneo, o qual reuni características tão diferenciadas que dificilmente dois indivíduos irão compartilhar o mesmo conjunto de sintomas (GADIA et al., 2004; RAPIN E TUCHMAN, 2008).

Diversas funções motoras e cognitivas do sistema nervoso central, encontra-se alterado dentro do TEA, tanto funcional, quanto geneticamente (TAN et al., 2010). Mas ainda é obscuro, como a relação das alterações nessas regiões em pacientes com TEA possam gerar os sintomas que definem o transtorno, além disso, os mecanismos que geram estas alterações são ainda desconhecidos (SUPEKAR, 2013).

Essa gama de sintomas comportamentais, sua assiduidade e as limitações impostas podem desencadear alterações na vida familiar desses indivíduos. O diagnóstico de uma doença crônica, especialmente em se tratando de crianças, constitui uma situação de impacto, podendo repercutir na mudança da rotina diária, na readaptação de papéis e ocasionando efeitos diversos no âmbito ocupacional, financeiro e das relações familiares. (PINTO, 2016).

Um fator que pode agravar os sintomas comportamentais do TEA são os fatores nutricionais (FUJIWARA et al., 2016). Sendo o ferro um micronutriente que tem sido vinculado ao TEA, por tratar-se de um oligoelemento mundialmente conhecido por desempenhar um papel importante no desenvolvimento cognitivo, comportamental e motor (CHEN et al., 2013; VALLÉE, 2017; LARSON, PHIRI & PASRICH, 2017).

Nos casos, ao qual a criança esteja exposta a uma depleção de ferro, já está comprovado o impacto negativo, que isso causa nas funções psicomotoras e cognitivas (CHEN et al., 2013; VALLÉE, 2017; LARSON, PHIRI & PASRICH, 2017; TESENG et al., 2018; NNAH et al., 2018).

Diante do exposto, a depleção ou deficiência de ferro são fatores que podem agravar os sintomas comportamentais do TEA. Portanto, este trabalho teve como objetivo avaliar os estoques de ferro no organismo, utilizando como parâmetro de avaliação a concentração sérica de ferritina e avaliar sua relação com o comportamento em crianças e adolescentes com TEA. Mediante os

dados resultantes desta pesquisa será possível beneficiar a população de crianças e adolescentes com TEA, propiciando evidências que possam ser indicativos de uma avaliação bioquímica de rotina nesses indivíduos e auxiliar na conduta nutricional.

2. Referencial teórico

2.1 Transtorno do espectro autista

Premissas mostram o quão primordial é compreender a trajetória do neurodesenvolvimento típico, em virtude das falhas que podem ocorrer nesse processo e evoluir para possíveis implicações fisiopatológicas dos transtornos mentais (KPKAPCZINSKI et al., 2011).

Dentre os quais, destaca-se o TEA um transtorno de etiologia heterogênea e multifatorial, o qual tem sido relacionado com anormalidade de conectividade do cérebro, disfunção no SNC e em neurotransmissores (CHASTE P. e LEBOYER M., 2012; GOMES et al., 2015; ECKER, 2016).

Dentre os diferentes tipos de neurotransmissores, percebe-se um notável interesse na relação do TEA com a dopamina (DA). Havendo indícios de uma disfunção no sistema dopaminérgico causado por polimorfismos nos receptores e transportadores de dopamina (YANG & GILL, 2007; PAVAL et al., 2017).

A dopamina é um neurotransmissor monoaminérgico pertencente à família das catecolaminas, amplamente distribuídos no SNC, sendo precursor do aminoácido tirosina. A maior fonte de tirosina é obtida pela alimentação. A partir da DA é que surgem através de processos bioquímicos a norepinefrina (NE) e a epinefrina (EPI) outros tipos de catecolaminas (GOLAN et al., 2014; PAVAL et al., 2017).

A ação da DA é mediada por receptores dopaminérgicos, que têm expressão disseminada em todo o cérebro, mas que variam de acordo com a localização cerebral determinando sua função (BARAJAS et al., 2015; PAVAL et al., 2017). Sendo o principal alvo terapêutico de fármacos antipsicóticos e psicoestimulantes (BARAJAS et al., 2015).

Um dos principais centros de produção de DA ocorre especialmente pela substância negra na área tegmental ventral. Existem três vias dopaminérgicas principais SNC: a via nigrostriatal, a via mesocorticolímbica e a via

tuberoinfundibular, todas expressam diferentes características neurofisiológicas (BARAJAS et al., 2015; PAVAL et al., 2017).

Esse neurotransmissor modula a neurotransmissão, referente ao controle dos movimentos, cognição, emoções, memória e também está envolvido com o mecanismo de recompensa (BARAJAS et al., 2015; PAVAL et al., 2017)

Dentro dessa conformidade, a ligação da DA com o TEA pode ser o resultado de uma disfunção do circuito mesocorticolímbico e nigroestriatal. Apesar desse mecanismo ser pouco elucidado é sugerido que as características de déficits de comunicação e comportamento estereotipado presentes no TEA são decorrentes de alterações na sinalização dessas vias dopaminérgicas (PAVAL et al., 2017). Sob esse ponto de vista um tratamento farmacológico com antagonistas da DA poderia amenizar as características comportamentais desses indivíduos (PAVAL et al., 2017).

Além disso, uma questão que também se encontra em evidencia na literatura são problemas com distúrbios do sono, presente em grande parcela dessa população, particularmente a insônia, com uma prevalência maior do que crianças de desenvolvimento típico, variando de 40% a 80% (RICHDALÉ & SCHRECK, 2009; REYNOLDS & MALOW, 2011). Os problemas de sono no TEA podem ocorrer como resultado de interações multifatoriais complexas envolvendo fatores biológicos, psicológicos, sociais / ambientais e familiares (REYNOLDS & MALOW, 2011).

A identificação e o tratamento de distúrbios do sono podem resultar não apenas em um sono mais consolidado, mas também afetam favoravelmente o comportamento diurno e o funcionamento familiar. Quando as intervenções comportamentais não são eficazes ou levam apenas a uma resposta parcial, as opções de tratamento farmacológico podem ser consideradas (CORTESI et al., 2010; REYNOLDS & MALOW, 2011).

Nessa perspectiva, falar sobre gama de repercussões que afetam esse transtorno é inevitável, visto que as prevalências de diagnósticos estão aumentando a cada ano. Estamos numa corrida contra o tempo para elucidar não somente sua etiologia e os fatores agravantes do comportamento, com também em intervenções que possam amenizar em parte os problemas presentes nos indivíduos com TEA.

2.2 A relação entre a ferritina e o Transtorno do espectro autista

A proteína ferritina foi identificada em 1937 por Vilém Laufberger e desde de então a sua estrutura bioquímica e o seu metabolismo vem sendo investigado (CHIOU, CONNOR, 2018). Para a melhor compreensão de sua função e mecanismo, se faz necessário compreender primeiramente o metabolismo do ferro dietético porque ela encontra-se inserida nesse processo.

A aquisição de ferro para o organismo é obtida por duas fontes principais: mediante a alimentação e a reciclagem de hemácias senescentes. Existem então duas formas de ferro dietético. O ferro na sua forma férrica (Fe^{3+}) é obtido através dos vegetais, grãos e alimentos fortificados, sendo essa uma fonte com menos biodisponibilidade para o organismo humano. No entanto, quando consumido juntamente com o ácido ascórbico (vitamina C), o ferro não-heme pode converte-se em ferro ferroso (Fe^{2+}) que é a forma reduzida de mais fácil absorção (ANDERSON et al., 2017). O ferro ferroso (Fe^{2+}) é proveniente de fontes alimentares de origem animal, que apresenta uma maior biodisponibilidade por ser diretamente absorvido pelo enterócito (ANDERSON et al., 2017).

Após sua ingestão e absorção o transporte de ferro do lúmen intestinal para a circulação sanguínea ocorre em três momentos cruciais: 1) captação de ferro, 2) Transporte intracelular e o 3) transporte para o plasma. A Figura 1 ilustra todo esse mecanismo (GROTTO, 2010).

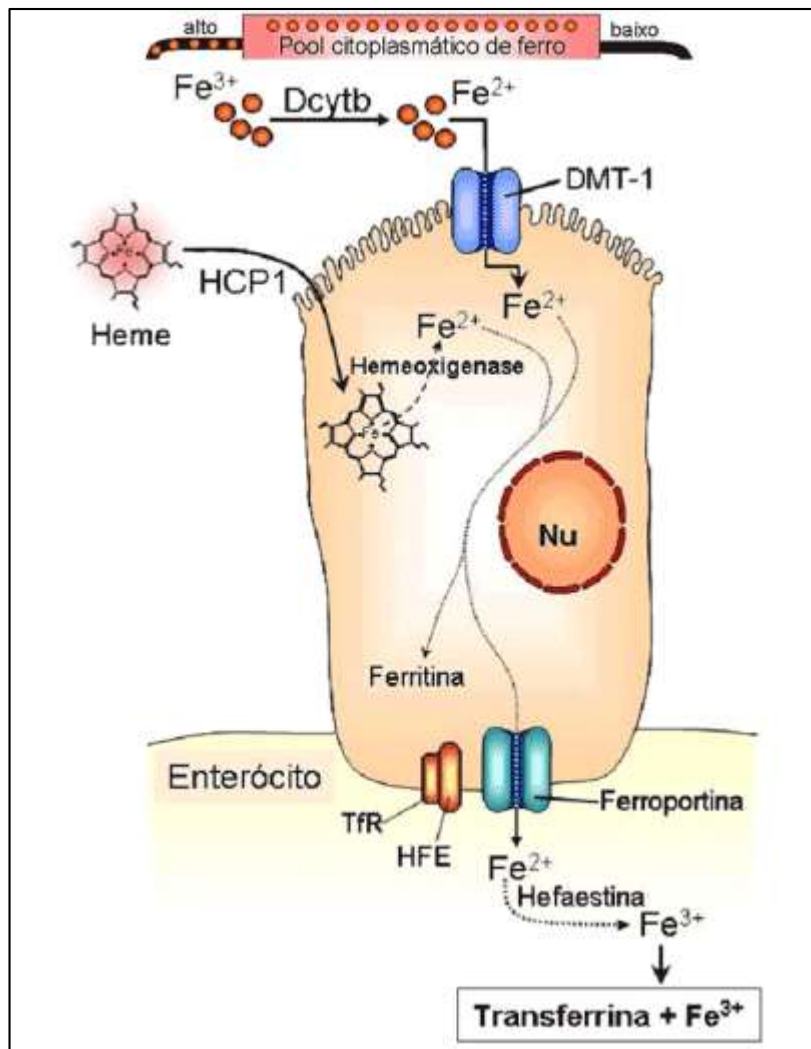


Figura 1: A célula enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro. Dcytb: ferredoxina; DMT-1: transportador de metal divalente-1; HCP-1: proteína transportadora do heme-1; NU: núcleo; HFE: proteína da hemocromatose; TfR: receptor.

Fonte: Grotto, 2010.

1) O baixo pH do estômago e do intestino delgado proximal ajuda a manter o ferro numa forma solúvel, permitindo assim, que a enzima citocromo B duodenal (Dcytb) faça a conversão de ferro insolúvel (Fe^{3+}) em íons de ferro solúvel (Fe^{2+}), ação essa que ocorre na borda em escova dos enterócitos. Uma vez que o ferro está na sua forma solúvel no lúmen intestinal, a proteína transportadora de cátion metálico divalente 1 (DMT1) localizada na membrana apical dos enterócitos, realiza o transporte do ferro para dentro da célula. A absorção do ferro heme ocorre por uma outra via direta, a captação da molécula de ferro heme é feita pela proteína transportadora do heme-1 (HCP1), que fica posicionada na membrana apical das células duodenais. Quando Fe^{3+}

se liga a membrana da borda em escola da célula a proteína transportadora de 50-Kda, transporta ele para dentro da célula. Dentro do meio intracelular o ferro heme encontra-se então ligado a vesículas no citoplasma celular. A regulação da HCP1 é feita de acordo com os níveis de ferro intracelular, quando ocorre deficiência de ferro, a HCP1 se desloca do citoplasma para a membrana plasmática enquanto que na presença do excesso de ferro esse deslocamento se dá ao contrário. Há hipóxia também é capaz de induzir a síntese de HCP1, facilitando a captação de ferro heme quando requisitado pelo organismo. Todos esses mecanismos de regulação são interessantes porque faz com que seja absorvido as quantidades essenciais para funções no organismo evitando captação desnecessária (GROTTO, 2010).

2) Quando o ferro já se encontra no meio intracelular, ele é liberado da protoporfirina pela heme oxigenasse (HO). Após a liberação do ferro no citoplasma ele fará parte do mesmo *pool* de ferro não heme, a partir de então ele pode ter dois possíveis destinos dependendo do requerimento de ferro. Em baixas necessidades de ferro ele permanecerá no enterócito ligado a apoferritina, armazenado em forma de ferritina e será eliminado quando da descamação do epitélio intestinal. Se houver necessidade de ferro pelo organismo ele será transportado para fora do enterócito em direção ao plasma para ser transportado pela transferrina (Tf) (GROTTO, 2010).

3) O principal exportador do ferro da célula para o plasma é a ferroportina (FPN), localizada na extremidade basolateral enterócitos duodenais, mas também está presente em diversos tipos celulares. A FPN é o único mecanismo de exportação do ferro para plasma. Ela também se encontra com expressão aumentada na deficiência de ferro e hipóxia. Como a DMT-1, a FPN também é seletiva para o ferro na forma Fe^{2+} . A FPN, além de exportador do ferro celular é também o receptor da hepcidina (HPN), importante regulador da aquisição do ferro (GROTTO, 2010).

Quando Fe^{2+} é exportado para corrente sanguínea ele precisa logo ser oxidado para Fe^{3+} , por conta de que a transferrina sérica (Tf) tem grande afinidade pelo ferro na forma férrica. A hefaestina, oxidase semelhante à ceruloplasmina sérica, é responsável por essa conversão. Mutações que

inativam a FPN ou a hefaestina levam ao prejuízo na absorção e acúmulo de ferro no enterócito e nos macrófagos (GROTTO, 2010).

Além disso, toda a síntese do ferro é controlada por mecanismos regulatórios enzimáticos e de degradação, um processo essencial para evitar o excesso de ferro no organismo. A sobrecarga de ferro é uma deposição de ferro em excesso mal definido e reativo, que por sua vez reage com o oxigênio formando radicais livres, causando graves lesões celulares em proteínas, lipídeos e ácido desoxirribonucleico (DNA). Em razão disso, a absorção de ferro e os fatores que afetam a biodisponibilidade no organismo são rigorosamente regulados, sempre que possível (GROTTO, 2010).

Sendo assim, a principal função da apoferritina é sequestrar o ferro extracelular e citosólico, e então armazenado dentro de seu núcleo constituindo o conhecemos por ferritina. Esse processo evita a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) evitando os danos celulares já descritos anteriormente (CHIOU, CONNOR, 2018; GROTTO, 2010).

A apoferritina, que é a proteína livre de ferro possui uma massa molecular de 46.000 Daltons e é composta de 24 subunidade que formam uma concha esférica (GROTTO, 2010). Essa proteína é mais comumente caracterizada por sua capacidade de acumular e armazenar até 4500 átomos de ferro na forma de hidroxifosfato férrico. A molécula de apoferritina contendo o núcleo férrico constitui a ferritina e sua síntese é regulada pela concentração de ferro intracelular. Os principais locais de armazenamento da ferritina são fígado, baço e músculo esquelético (CHIOU, CONNOR, 2018).

As subunidades que compõem essa molécula se diferem em proporções da subunidade de cadeia H e L, dependendo do órgão e até mesmo do tipo celular essas proporções variam. Ressalta-se o importante papel que essas subunidades desempenham, a ferritina H realiza a atividade ferroxidase que é necessária para oxidação de ferro ferroso a férrico enquanto que a subunidade da ferritina-L contém resíduos ácidos na cavidade superficial da proteína que facilitam o turnover da ferroxidase e são cruciais para a nucleação do ferro férrico no núcleo da proteína totalmente formada (CHIOU, CONNOR, 2018; GROTTO, 2010).

A dosagem de ferritina sérica é frequentemente escolhido como um marcador biológico para deficiência de ferro no organismo, por ser uma proteína de armazenamento de ferro é o primeiro valor a diminuir no quadro de deficiência. No entanto, embora o nível de ferritina sérica seja a medida mais específica do status de ferro, ele também é um reagente de fase aguda e seu nível pode ser afetado por processos inflamatórios, estando elevado nessa condição (LANE et al., 2015)

Além de ser conhecida como uma proteína de armazenamento também tem se estudado outras funções a seu respeito. Dentre eles, a função de entrega de ferro, processo que possivelmente aconteça no período de desenvolvimento neural e crescimento rápido, mas esse mecanismo ainda permanece pouco elucidado na literatura. (CHIOU, CONNOR, 2018).

Dentre os fatores de risco ambientais envolvidos no TEA, estão os fatores nutricionais (FUJIWARA et al., 2016). Um fator dietético potencialmente vinculado ao TEA é o ferro (CHEN et al., 2013). O ferro é um micronutriente mundialmente conhecido por ser importante para o desenvolvimento cognitivo, comportamental e motor (CHEN et al., 2013; VALLÉE, 2017; LARSON, PHIRI & PASRICH, 2017).

A deficiência de ferro é prevalente na população pediátrica em geral, e ainda mais comum em transtornos do desenvolvimento infantil, como transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e o TEA (BILGIÇ et al., 2010; CHEN et al., 2013).

O ferro é um nutriente indispensável em diversos processos metabólicos, estando envolvido na homeostase, formação de hemoglobina, ação antioxidante, reparação genética, síntese de DNA, transporte de elétrons e oxigênio e em particular no cérebro (GROTTO, 2010; VALLÉE, 2017). Esse oligoelemento desempenha um papel crucial no desenvolvimento do SNC, desde o período pré-natal até a adolescência. A barreira hematoencefálica ajuda a modular as concentrações de ferro na região cerebral. Nos casos, ao qual a criança esteja exposta a deficiência de ferro, já está comprovado o impacto negativo que isso tem na mielinização da substância branca, plasticidade sináptica e na síntese e funcionamento dos diferentes sistemas de

neurotransmissores incluindo os sistemas de dopamina, noradrenalina e serotonina, causando prejuízo nas funções psicomotoras e cognitivas (CHEN et al., 2013; VALLÉE, 2017; LARSON, PHIRI & PASRICH, 2017; TESENG et al., 2018; NNAH et al., 2018).

Sendo assim, a deficiência de ferro (DF) leva ao comprometimento de todos esses processos ao qual o ferro é requisitado. O tempo de duração dessa DF é extremamente importante porque leva a consequências mais prejudiciais e duradouras. (CHEN et al., 2013; NNAH et al., 2018; TESENG et al., 2018).

Especula-se também a existência de uma ligação direta entre o metabolismo da DA e a homeostase do ferro, que vai além de atuar apenas como um cofator essencial de enzimas como a tirosina hidroxilase (KAPCZINSKI et al., 2011; DICHTL et al., 2018). Além disso, o DA parece afetar a distribuição de ferro celular e o acúmulo de ferro pelo menos nos macrófagos e subsequente levando a promoção de respostas ao estresse oxidativo intracelular (DICHTL et al., 2018). Com base nisso, tem se discutido que as drogas dopaminérgicas podem aumentar a disponibilidade de ferro celular, o que pode estar por trás da eficácia terapêutica desses medicamentos em pacientes com deficiência de ferro cerebral (DICHTL et al., 2018).

Um outro assunto que tem sido abordado e que vai de encontro com a possível ligação da DA e o ferro, são os problemas relacionados ao sono. Segundo a investigação de alguns estudos os níveis de ferritina podem estar relacionados com distúrbios do sono no TEA (DOSMAN et al., 2007; YOUSSEF et al., 2013; LANE et al., 2015). Essa relação ainda é pouco elucidada, mas acredita-se que a deficiência de ferro pode prejudicar a função dopaminérgica e, como consequência afetar ciclo sono/ vigília nos indivíduos com TEA apresentam maior predisposição para fragmentação do sono (YOUSSEF et al., 2013).

A anemia por deficiência de ferro pode estar associada com a obesidade. Embora essas duas condições representem extremidades opostas de super e subnutrição, ambos parecem estar associados com capacidade cognitiva prejudicada (CEPEDA-LOPEZ, AEBERLI, ZIMMERMANN, 2010).

Uma das possíveis explicações para a existência dessa associação inclui hipoferrêmia dilucional, ingestão inadequada de ferro na dieta, aumento das necessidades de ferro e/ou diminuição da absorção de ferro em indivíduos obesos (CEPEDA-LOPEZ, AEBERLI, ZIMMERMANN, 2010).

A inflamação relacionada à obesidade pode desempenhar um papel na regulação da hepcidina. Os níveis de hepcidina seriam mais altos em indivíduos com obesidade por consequência da inflamação subclínica que modularia o metabolismo do ferro (CEPEDA-LOPEZ, AEBERLI, ZIMMERMANN, 2010).

Nesse contexto, toda criança e ou adolescente com TEA deveria receber uma avaliação bioquímica para avaliar os status de ferro, tendo em vista o papel importante que esse nutriente desempenha em diversas funções no organismo. Para que se possa propor intervenções nutricionais adequadas que irão repercutir com melhora da função cerebral, memória, aprendizado, comportamento, crescimento e saúde geral desses indivíduos.

2.3 Tratamento terapêutico e o Transtorno do espectro autista

O transtorno do TEA como já descrito na literatura é de etiologia multifatorial, que resulta da interação de múltiplos fatores genéticos e ambientais (CHASTE P. e LEBOYER M., 2012; GOMES et al., 2015). Mas atualmente ainda não está elucidado a causa do TEA e isso significa que, tratar esse transtorno é literalmente como juntar as peças de um quebra-cabeça.

Infelizmente, tratamentos eficazes para o autismo têm sido elusivos. As intervenções atualmente propostas para o tratamento do TEA de primeira linha são intervenções comportamentais, educacionais e individualizadas, que quando bem planejado conferem um impacto positivo sobre uma gama de aspectos comportamentais e de saúde geral a esses indivíduos (BRASIL, 2014; BENT et al., 2015).

Atualmente, não existem recursos terapêuticos para o TEA. Os psicofármacos disponíveis não tratam propriamente as características centrais desse transtorno, pois não produzem melhoras nos traços de dificuldades sociais e de comunicação ou nos interesses restritos e respetivos (BRASIL,

2015). A terapia medicamentosa tem o enfoque apenas em tratar certos “sintomas-alvo” que se destacam dentre eles as condutas agressivas e autolesivas, os episódios de raiva e descontrole, as dificuldades para conciliar o sono, irritabilidade e a inquietude extrema. Também algumas estereotipias motoras ou comportamentos repetitivos podem ser atenuados com o uso de medicação psiquiátrica (BRASIL, 2015).

Nesse sentido, dentre as intervenções medicamentosas existentes, destaca-se a classe terapêutica dos antipsicóticos de primeira e/ou segunda geração que são mais usualmente utilizados (KPKAPCZINSKI et al., 2011).

A ação farmacodinâmica dos neurolépticos de primeira geração pode ser classificada como de baixa, média ou alta potência. Eles agem como antagonista de receptores D2 (da dopamina) direcionado à região mesolímbica, buscando reduzir o estado de hiperativação do sistema dopaminérgico. Porém a falta de resposta clínica e os efeitos colaterais decorrentes da ocupação dos receptores de outras vias dopaminérgicas, acabou resultando no desenvolvimento de antipsicóticos atípicos também conhecido como neurolépticos de segunda geração dentre eles encontra-se a risperidona que é o fármaco mais usualmente utilizado no tratamento do TEA (KPKAPCZINSKI et al., 2011).

A risperidona é um antagonista seletivo, que tem uma alta afinidade por receptores 5-HT₂, D₂, alfa (α 1) e α 2 adrenérgicos, e receptores histaminérgicos de histamina (H₁). Embora o papel da serotonina e da dopamina não esteja estabelecido na patologia do TEA, este medicamento tem se demonstrado com eficácia na melhoria do comportamento de irritabilidade nesses indivíduos (SHAFIQ & PRINGSHEIM, 2018). Contudo, o efeito antagonista de maior ocupação dos receptores 5-HT_{2A} em relação a D₂ parece ser, o ponto-chave que caracteriza a “atipicidade” desses fármacos de segunda geração (KPKAPCZINSKI et al., 2011; SHAFIQ & PRINGSHEIM, 2018).

Além disso, um maior efeito sobre os receptores serotoninérgicos em relação aos dopaminérgicos confere um melhor perfil de efeitos colaterais (ação benéfica nos sintomas negativos; índices reduzidos de sintomas

extrapiramidais e de elevação da prolactina) com manutenção do efeito terapêutico sobre os sintomas positivos (KPKAPCZINSKI et al., 2011). Sob esse ponto de vista um tratamento farmacológico com antagonistas da DA poderia amenizar as características comportamentais no TEA (PAVAL et al., 2017).

Uma recente revisão aponta evidências que apoiam a eficácia do tratamento com risperidona e do aripiprazol a curto prazo para o comportamento de irritabilidade no TEA, embora os benefícios estejam intimamente equilibrados com efeitos adversos, como um risco aumentado de alterações metabólicas, hormonais e extrapiramidais (SHAFIQ & PRINGSHEIM, 2018).

Todavia, sabe-se que o principal problema dos neurolépticos atípicos são os efeitos colaterais associados ao seu uso. A risperidona apresenta como efeito adverso o aumento de peso decorrente do antagonismo de receptores H1 que está associado a aumento da avidez por líquidos calóricos por meio de mecanismos que parecem envolver núcleos subtalâmicos (KPKAPCZINSKI et al., 2011).

Um dos mediadores de uso para a resposta clínica e segurança é a dose terapêutica utilizada. Um estudo examinou o efeito da dose baixa de risperidona (0,125 a 0,175 mg/dia) em comparação com altas doses (1,25-1,75 mg/dia). O resultado indicou que altas doses de risperidona leva a uma melhora significativa de respostas da subescala Irritabilidade da ABC, no entanto, também aumenta a incidência de efeitos colaterais, tal como aumento do apetite, ganho de peso e sonolência (KENT et al., 2013)

Além disso, o ganho de peso rápido promovido pelo o tratamento com risperidona pode desencadear uma cascata de índices bioquímicos associados à resistência à insulina e à síndrome metabólica (SCAHILL et al., 2016).

Sendo assim, o pais e/ou cuidadores e pacientes devem ser informados que o uso dessa medicação têm todos esses efeitos colaterais significativos, causando sedação e levando a estimulação do apetite o que culminara com ganho de peso, manifestando-se como aumento do índice de massa corporal e da circunferência da cintura (BENT et al., 2015; SHAFIQ & PRINGSHEIM, 2018).

Com vista nisso, os antipsicóticos podem ser usados como um tratamento adjuvante a curto prazo, para comportamentos desajustados e condições psiquiátricas de comorbidades, enquanto que as intervenções precoces com terapias psicossociais e comportamentais devem ser empregadas continuamente ao tratamento dos indivíduos com TEA (SHAFIQ & PRINGSHEIM, 2018).

Com isso, entende-se que o uso dos antipsicóticos deve ser cauteloso, e indicados para aqueles onde as intervenções comportamentais não surgem tanto efeito. E todos os indivíduos em uso dessas medicações deveriam ser monitorados periodicamente, com base no que se sabe sobre os efeitos adversos negativos desses medicamentos na saúde.

2.4 A escala Aberrant behavior checklist (ABC)

O retardo mental (RM) é um dos transtornos neuropsiquiátricos mais comuns em crianças e adolescentes. A taxa de prevalência tradicionalmente citada é de 1% da população jovem, porém nas crianças com TEA essa prevalência de retardo mental é ainda maior (VASCONCELOS, 2004; STURMEY, SEIVERLING, & WARD-HORNER, 2008).

Dentre os instrumentos já publicados na literatura com a finalidade de mensurar os sintomas comportamentais em pacientes com retardo mental, a escala ABC é a única quem tem por objetivo avaliar os sintomas comportamentais antes e após intervenções e ainda é possível mensurar a evolução das medidas terapêuticas utilizadas (LOSAPIO et al., 2011).

Sendo assim, a primeira versão desta escala foi desenvolvida em 1985, na Nova Zelândia com a proposta de avaliar pacientes com transtornos comportamentais portadores de retardo mental (AMAN et al., 1985).

Sua utilização no Brasil só foi possível após a realização da adaptação transcultural realizada por Losapio et al., (2011), o qual envolveu tradução, ajustes culturais de palavras para o idioma e contexto ao qual foi traduzida, possibilitando uma melhor captura do sentido pretendido da escala (LOSAPIO et al., 2011).

A escala ABC é então constituída por 58 itens divididos em 5 domínios: I – irritabilidade, agitação e choro que é composta por (15 itens); II – letargia e

esquiva social (16 itens); III – comportamento estereotipado (7 itens); IV – hiperatividade (16 itens); V – fala inapropriada (4 itens). Dentre os itens referidos nesta escala, a perguntas a exemplo de “Agressivo (a) com outras crianças ou adultos (verbalmente ou fisicamente)”, “Grita em momentos inapropriados”, “Procura se isolar dos outros”, “retraído prefere atividades solitárias”, “Não tenta se comunicar por palavras ou gestos” são alguns dos itens descritos. Além disso, esta escala vem acompanhada por um cabeçalho com questões relacionadas a informações de características demográficas (idade, sexo, grau de retardo), qualquer diagnóstico médico ou psiquiátrico e uso de medicações (LOSAPIO et al., 2011).

Uma das grandes vantagens deste instrumento é que ele pode ser aplicado por qualquer pessoa, seja ela profissional da área de saúde, familiar ou professor, desde que tenha convívio com o indivíduo a ser avaliado. Por ser de fácil aplicabilidade, se torna útil o seu uso na prática cotidiana (LOSAPIO et al., 2011).

3 Revisão da Literatura

Para a busca de artigos científicos a respeito dos níveis de ferritina em indivíduos com TEA, utilizou-se para a pesquisa as bases de dados do Periódico Capes e National Library of Medicine (PUBMED). Foi definido como critério de inclusão: artigos em inglês, publicados nos últimos 10 anos anteriores e realizados com humanos. Os descritores utilizados para as buscas estão descritos na figura 2.

Após a seleção dos artigos conforme os critérios de inclusão previamente definidos, foram seguidos, nessa ordem, os seguintes passos: excluídos as duplicatas, leitura seletiva dos títulos, leitura dos resumos com a escolha dos trabalhos que se adequam aos objetivos e tema deste estudo; finalizando com a realização de leitura dos artigos selecionados para compor o quadro de revisão.

Além disso, foram incluídos alguns artigos que foram citados nos artigos que compõem o quadro e que não foram encontrados na busca com os descritores.

Base de dados	Descritores	Artigos encontrados	Artigos selecionados pelo titulo	Artigos selecionados para leitura do resumo	Artigos lidos na integra	Artigos selecionados para compor a revisão
Pubmed	1 AND 3	10	25	13	04	02
	1 AND 4	2				
	1 AND 5	38				
	1 AND 6	2				
	1 AND 7	13				
	2 AND 3	4				
	2 AND 4	2				
	2 AND 5	15				
	2 AND 6	2				
	2 AND 7	6				
Periódico CAPES	1 AND 3	17	81	34	11	09
	1 AND 4	457				
	1 AND 5	987				
	1 AND 6	77				
	1 AND 7	849				
	2 AND 3	8				
	2 AND 4	147				
	2 AND 5	257				
	2 AND 6	27				
	2 AND 7	77				
		TOTAL 11				

Figura 2: Quadro da descrição das buscas pelos artigos nas bases de dados para o quadro de revisão.

1)	<i>autism</i>	4)	<i>red blood cell count</i>
2)	<i>autistic disorder</i>	5)	<i>anemia</i>
3)	<i>ferritins</i>	6)	<i>erythrocyte count</i>
7) <i>anemia iron deficiency</i>			

Figura 3: Quadro dos descritores em inglês utilizados na busca dos artigos

3.1 Quadro Revisão da Literatura

Autor(es)/ Local/ Ano de Publicação	Objetivo	Delineamento/Amostra	Métodos	Principais resultados
Dosman et al., 2007	Determinar uma relação entre mudança positiva significativa no sono e na ferritina em crianças com autismo após suplementação oral de ferro.	Estudo de Intervenção (Estudo piloto) N=33 crianças com TEA Idade: média 6 anos e 6 meses (2 anos, 8 meses a 10 anos, 9 meses)	- Todos os questionários foram preenchidos com base em observações durante a semana antes de sua primeira visita (baseline) e final (pós-tratamento) 8 semanas - Dois para avaliar o sono: Sleep Disturbance Scale for Children e Periodic Leg Movements during Sleep scale - Registro Alimentar de 3 dias. - Clinical Global Impression Scale - Suplemento oral de ferro (6 mg de ferro elementar / kg / dia) foi prescrito por 8 semanas. Foi solicitado aos pais preencher um registro de suplemento nutricional para acompanhar a conformidade, efeitos colaterais e uso de outros medicamentos.	- Todas as crianças tinham ferritina abaixo de 50 µg/L. - A média de ferritina na linha de base foi de 15,72 µg/L. A ferritina média pós-tratamento foi de 28,8 µg/L. - A mudança média na ferritina foi de 13,1 µg/L, refletindo resposta significativa ao tratamento da suplementação de ferro ($p < 0,001$). - Os valores médios do volume corpuscular médio e da hemoglobina melhoraram após o tratamento ($p = 0,002$, $p = 0,029$, respectivamente). - A maior parte da amostra apresentou sono inquieto (77% normal). - A pontuação em escores do sono inquieto melhorou significativamente pós-tratamento ($p = 0,04$) e 29% apresentaram melhora, apesar de não ter sido encontrada nenhuma relação entre o escores do sono inquieto e concentração de ferritina ($p < 0,61$). - Nas crianças em idade escolar houve uma relação inversa entre ferritina e o

			Para aqueles que não aceitaram ferro oral foi entregue, ferro Sprinkles (60mg/dia) é uma forma de ferro em pó que pode ser adicionado facilmente em qualquer preparação culinária. - As medidas laboratoriais dosadas foram ferritina sérica e transferrina receptor, volume corpuscular médio, hemoglobina, albumina e vitamina Ponto de corte para ferritina: <10 µg/L para pré-escolares e <12 µg/L para crianças em idade escolar.	domínio de comunicação da Autism Diagnostic Observation Schedule (p=0,009; isto é, sintomatologia de comunicação autista mais severa estava associada à menor ferritina).
Bilgiç et al., Turquia 2010	Investigar a associação entre sintomas do TEA, nível de desenvolvimento e problemas de comportamento e deficiência de ferro (DF) em crianças pré-escolares. Outro objetivo foi determinar a frequência de ID e anemia por deficiência de ferro (ADF) neste grupo de crianças.	Transversal N= 31 crianças em idade pré-escolar Idade: 18 a 60 meses	Escala de Avaliação de Autismo Infantil (CARS) Lista de verificação do comportamento autista (AuBC) Checklist de comportamento aberrante (AbBC) Inventário de Triagem do Desenvolvimento Ankara (ADSI)	- Os níveis séricos de ferritina variaram entre 4 e 56 mg/L, e as concentrações de hemoglobina estavam entre 106 e 140 g/L. Nessa amostra 32,3% tinham um nível de ferritina <10 mg/L, o que é aceito como um ponto de corte para o diagnóstico da DF crianças pré-escolares. - Não houve associação significativa entre a gravidade do sintoma do TEA, conforme definido pelo CARS e pelo

			O nível sérico de ferritina foi tomado como um indicador de DF. Diagnóstico preciso de ADF, foi avaliado o volume corpuscular, o nível de ferro sérico e capacidade de ligação total de ferro foram estimados juntamente com ferritina sérica e Concentração de hemoglobina. Pontos de corte foram <10mg / L níveis séricos de ferritina e níveis de hemoglobina <11,0g / L indicadores de DF e anemia, respectivamente.	AuBC, e o nível de atraso no desenvolvimento que foi definido por ADSI e níveis de ferritina sérica ($p > 0,05$). - Da mesma forma, não houve associação significativa entre problemas comportamentais com base nos escores da AbBC e níveis de ferritina sérica ($p > 0,05$).
Youssef et al., Boston 2013	Avaliar a relação entre os níveis de ferritina sérica em crianças com TEA com ou sem fragmentação do sono ou movimentos periódicos dos membros do sono (MPM) usando a polissonografia (PSG)	Corte retrospectivo transversal (revisão de prontuários) N=53 crianças com TEA N=53 crianças controle Idade: média de 7,5 anos	Exame de PSG caracterizou a fragmentação do sono: Foi utilizado o nível de ferritina sérica registrado mais próximo a data da PSG.	- As crianças com TEA tiveram os níveis médio de ferritina (27ng/mL) significativamente menor ($p < 0,01$) em comparação com controles (86 ng/mL). -As crianças com pelo menos um marcador de fragmentação do sono tinha um nível mediano de ferritina de 24 ng/mL, o que também foi significativamente menor do que a população controle ($p = 0,02$) -As crianças com TEA e queixas de sono pode ter níveis significativamente

				mais baixos de ferritina e também têm uma maior prevalência de fragmentação do sono, MPM e Apneia obstrutiva do sono (AOS) do que crianças com TEA e sem queixas de sono. -Os modelos simples de regressão logística mostraram que os níveis de ferritina não predizem significativamente a ocorrência de PSG, MPM, AOS ou fragmentação do sono ($P > 0,1$).
Reynolds Estados Unidos 2012	Determinar a prevalência de DF e a adequação da ingestão de ferro em crianças com TEA nos Estados Unidos.	Transversal observacional N= 368 crianças com TEA Idade: 2 a 11 anos	Registro alimentar de 3 dias consecutivos (n= 368) Medidas laboratoriais de ferritina sérica (FS), hemograma completo, ferro, ligação total de ferro saturação de transferrina (TS) (n = 222).	- Quanto ao diagnóstico: com TEA (n=162), com transtorno invasivo do desenvolvimento sem outra especificação (n=40) e com síndrome de Asperger (n=20). - Dos n=222 participantes que tinham dados laboratoriais disponíveis, 18 (8%) tinham SF <12 µg/L e 2 (1%) tinham ID definido tanto por baixo SF quanto por TS. Um participante teve anemia por deficiência de ferro. Menos de 2% dos indivíduos tinham ingestão de ferro abaixo da exigência média estimada segundo as DRIS.
Herguner et al., Turquia 2012	Investigar o status do ferro e medidas hematológicas de crianças turcas com TEA em uma amostra clínica referida.	Estudo Transversal N=116 crianças com TEA Idade: 3 a 6 anos (8,5 ± 3,6 anos)	Os valores de ferritina, ferro, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio (VCM) e RDW foram medidos em exame de sangue com jejum.	- Os valores de ferritina, ferro, hemoglobina, hematócrito e VCM foram significativamente menores ($p < 0,05$), e o RDW foi significativamente maior nos pré-escolares ($p = 0,16$). - Houve correlações positivas entre idade e ferritina, hemoglobina,

			Pontos de corte: ferritina <10 ng/mL para pré-escolares (<6 anos) e <12 ng/mL para os em idade escolar (>6anos) para estimar a deficiência de ferro. A anemia foi definida como hemoglobina <11,0 g/dl pré-escolares e <12,0 g/dL para crianças em idade escolar. O ferro <45 µg/dL; hematócrito <35%; volume corpuscular médio (VCM) <80 fL; e glóbulos vermelhos largura de distribuição (RDW) >14,5%.	hematócrito e níveis de VCM. - Nessa amostra 24,1% (n=28) apresentavam deficiência de ferro e 15,5% (n=18) tinham anemia. - A deficiência de ferro foi mais prevalente em crianças em idade pré-escolar do que em idade escolar (32,4% vs. 20,3%) mas isso não foi significativo. - Houve uma correlação negativa entre idade e ferro prevalência de deficiência (r = -182, p = 0,05).
Sidrak Austrália 2013	Investigar a prevalência e os fatores de risco para deficiência de ferro em crianças com atraso no desenvolvimento global e / ou TEA.	Revisão retrospectiva de prontuários N=122 crianças Idade: 1 a 11 anos e 9 meses.	- Os fatores de risco para deficiência de ferro examinados: doença crônica, prematuridade, baixo peso ao nascer, negligência na infância e fatores dietéticos de risco. - Fatores de risco dietéticos: problemas de sucção, deglutição ou mastigação; comportamento alimentar difícil; amamentação prolongada (>6 meses); e o consumo de	- As crianças com TEA com ou sem atraso global no desenvolvimento, apresentaram prevalência de depleção de ferro de 3,0% (IC 95% 0,4 a 10,4%), deficiência de ferro 7,5% (IC95% 2,5 a 16,6%) e de anemia ferropriva. 3,0% (IC 95% 0,4 a 10,4%) ou seja, um total de 10,4% (IC95% 4,3–20,3%) das crianças apresentava deficiência de ferro com ou sem anemia. - A análise univariada demonstrou três fatores de risco potenciais significativos para a depleção, deficiência de ferro e anemia ferropriva: problemas de sucção, deglutição ou mastigação (P=

			quantidades inadequadas de fontes de proteína animal. Pontos de corte: Depleção de ferro: ferritina plasmática <10 µg /L, Deficiência de ferro: Dois ou mais dos seguintes elementos: ferritina sérica <10 µg /L, volume corpuscular médio <73-75 fL; saturação de ferro <10-12%. Anemia ferropriva: Deficiência de ferro mais nível de hemoglobina <110 g / l	0,002); mau comportamento alimentar (P = 0,008); e quantidades inadequadas de carne, frango, ovos ou peixe (P = 0,002).
Lane et al., Estados Unidos 2015	Avaliar os exames de polissonografia (PSG) para explorar a relação entre MPMS e medições séricas de ferro em crianças com TEA em comparação com crianças com atraso no desenvolvimento e crianças com desenvolvimento típico.	Estudo longitudinal Caso- controle N=102 crianças (n=68 TEA, n=18 desenvolvimento típico, n=16 atraso no desenvolvimento) Idade: 1 a 6 anos	Exames realizados eletrencefalograma (EEG) durante a noite com eletro-oculograma, eletrocardiograma e eletromiograma de superfície queixo e tibial anterior (EMG). Exame de sangue foram analisados quanto a ferritina sérica, ferro, transferrina e porcentagem de saturação de transferrina. Pontos de corte: para menores de 5 anos de	- O nível médio de ferritina sérica não diferiu significativamente entre os grupos (p=0,07). - Apenas 6% (n=6) neste estudo tinham níveis de ferritina acima do limiar clínico habitualmente utilizado para intervenção de 50 µg/L. - Os grupos não diferiram nos níveis séricos de ferritina e os testes não mostraram interação significativa entre o diagnóstico e a ferritina sérica na predição dos parâmetros medidos do sono (todos p>0,05). - A ferritina sérica não foi

			idade considerado uma ferritina sérica <12µg/L e crianças de 5 anos de idade ou mais com ferritina sérica <15µg/L. Para diagnosticar deficiência de ferro.	significativamente correlacionada com qualquer parâmetro do sono. -Em relação aos marcadores adicionais de status de ferro (ferro sérico, transferrina e porcentagem de saturação de transferrina) estavam disponíveis para um subconjunto de 60 crianças (65% de TEA, 56% desenvolvimento típico e 38% com atraso no desenvolvimento). Nenhuma correlação significativa foi observada entre esses marcadores adicionais e parâmetros do sono.
Liu et al., China 2016	Primeiro foi determinar se o crescimento, o comportamento das refeições e os sintomas gastrointestinais de crianças com TEA diferem dos controles; segundo se os níveis de índices bioquímicos são menores em crianças com TEA em comparação com os padrões chineses; e terceiro avaliar se existe uma relação entre o estado nutricional (as concentrações de vitamina A, D, B12, ferritina, hemoglobina e folato) e sintomas do TEA.	Estudo transversal N=154 crianças com TEA com (idade = 5,21 ± 1,83 anos) N=73 crianças com desenvolvimento normal (TD) (idade = 4,83 ± 0,84 anos)	As crianças foram pareadas de acordo com a idade, o gênero, a porcentagem minoritária, a estrutura familiar e os níveis de escolaridade dos pais. A gravidade do TEA foi avaliada usando a Escala de Avaliação de Autismo Infantil (CARS). Gesell Developmental Scale (GDS) utilizada para avaliar desenvolvimento neurológico (escores <70 indica atraso no desenvolvimento).	- Não houve correlação entre a concentração de ferritina, folato, vitamina D ou vitamina B12 e a pontuação do CARS. - Do grupo TEA 20% apresentou deficiência de ferritina. - Em todos os índices antropométricos os escore Z foram significativamente menores nas crianças com TEA do que para as crianças com DT. Os percentuais daqueles com comer exigente severo, resistência a novos alimentos, uma impressão geral relatada de graves problemas alimentares e constipação foram significativamente maiores no grupo TEA comparado aos controles (p<0,05).

			Foram determinadas as concentrações séricas de ferritina, folato, vitamina B12, vitamina D e vitamina A apenas nas crianças com TEA. Pontos corte para anemia foi definida como Hb <110 g/L para <6 anos e <115 g/L para >6 anos, já a ferritina foi <21,8 ng/mL para os meninos e <4,63 ng/mL para meninas. Avaliação antropométrica (escores >+2 foram indicativos de sobrepeso, estatura alta e obesidade) Avaliação dietéticas e aplicado um questionários sobre comportamentos alimentares e sintomas gastrointestinais.	- Uma prevalência marcadamente aumentada de ingestão inadequada de macronutrientes foi detectada no grupo de indivíduos com TEA ($p<0,05$). - As crianças com TEA tiveram a maior taxa de deficiência de vitamina A (77,9%), seguida de ferro (20%).
Bener et al., Catar 2017	Investigar a anemia por deficiência de ferro e deficiência de vitamina D em crianças com TEA e avaliar a importância dos fatores de risco (determinantes).	Caso-controle N=308 crianças com TEA (CASOS) N=308 (controles) Idade= todos <8 anos ($5,39 \pm 1,66$(casos) versus $5,62 \pm 1,81$ (controles))	O Autism Diagnostic Observation Schedule- Generic (ADOS) utilizado para diagnóstico do TEA. Foram realizadas medições séricas no soro de O soro 25OHD para analisar a Vitamina D. A anemia foi definida como concentração de	- Os valores médios de ferro sérico em crianças com TEA ($74,1 \pm 21,61$ ug / dl) foram significativamente muito inferiores ao valor normal nas crianças controles ($87,59 \pm 23,36$ ug / dl) ($p=0,003$). - A deficiência de vit D foi consideravelmente mais comum entre as crianças com TEA em comparação com controles ($P=0,004$).

			hemoglobina <11,0 g/Dl. Deficiência de ferro foi diagnosticada com ferritina <12 µg/L para crianças com idade entre 6 e 60 meses e <15 ug/L em crianças >60 meses, ou um nível <30 ug/L em criança com a proteína C-reativa (PCR) (teste de sangue PCR) ≥10 mg/L A foi realizado análise hematológica de hemácias, hemoglobina hematócrito, número total de linfócitos, contagem e porcentagem de linfócitos, e contagem de plaquetas (PLT). Além disso, o volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média, concentração de hemoglobina corpuscular média, largura de distribuição de hemácias, largura de distribuição de plaquetas, volume médio de plaquetas e relação de células maiores de plaquetas.	Os valores médios de hemoglobina, ferritina, magnésio; potássio, cálcio; fosforoso; glicose, fosfato alcalino, hematócrito, glóbulos brancos e volume corpuscular médio foram estatisticamente significativamente maiores nas crianças controles saudáveis, em comparação com crianças com TEA (P <0,001). - Dentre os potenciais fatores de risco para TEA em crianças, destacam entre eles ferritina (OR = 2,45; 1,86-3,93; p= 0,004) e deficiência sérica de ferro (razão de chances [OR] = 2,83; intervalo de confiança [IC] 1,81–4,72 p<0,001). Além do nível sérico de cálcio, vitamina D, menor atividade física, ordem dos filhos, IMC e consanguinidade dos pais que também foram considerados como fortes preditores e principais fatores associados aos TEA após o ajuste para idade, sexo e outras variáveis.
Gunes et al., Turquia	Comparar os níveis de hemoglobina,	Caso-controle N=100 crianças com TEA	Para avaliar a DF ferritina <10 ng/mL para pré-	- A mediana da idade dos controles foram significativamente maior do que

2017	hematócrito, ferro, ferritina, VCM e RDW entre pacientes com TEA e controles saudáveis e investigar a correlação entre esses valores e sintomas clínicos de TEA.	N=100 crianças com desenvolvimento típico. Idade= 2 a 18 anos (9,73 ± 4,20)	escolares (<6 anos) e <12 ng/mL para a idade escolar (>6 anos). Anemia foi definida como hemoglobina <11,0 g/dL para pré-escolares e <12,0 g/dL para crianças em idade escolar. As escalas de Childhood Autism Rating Scale (CARS), Autism Behavior Checklist (AuBC), Aberrant Behavior Checklist (AbBC) foram utilizados para avaliar a gravidade dos sintomas autistas e problemas comportamentais. O teste Denver II para crianças <6 anos e a escala completa WISC-R para crianças >6 anos. As crianças que não conseguiram adaptar-se a esses testes foram avaliadas com base na história de desenvolvimento, sintomas e o funcionamento acadêmico.	a dos pacientes com TEA ($p < 0,05$). - Dos pacientes com TEA 50% eram grau leve a moderado e 50% eram grau grave. - Os níveis de hemoglobina, hematócrito, ferro e VCM de crianças com TEA foram menores que os controles saudáveis ($p < 0,05$). - Na avaliação intelectual entre os casos, os níveis de hemoglobina e hematócrito foram significativamente menores nos pacientes com TEA com deficiência intelectual ($p < 0,05$). - Os níveis de hemoglobina ($p < 0,05$) foram menores nos pacientes com TEA grave. Houve uma correlação negativa significativa entre os níveis de hematócrito de crianças com TEA e escores totais da CARS, AuBC e AbBC ($p < 0,05$). - A prevalência de DF / ADF nos grupos não foi encontrada diferença significativa entre os grupos na prevalência de DF/ ADF ($p > 0,05$)
Guo et al., China 2018.	Comparar os níveis de vitaminas e minerais das crianças com TEA com	Caso- controle N=274 crianças com TEA	Foi dosado os níveis séricos de vitamina A (VA), vitamina D (VD),	- Nenhuma diferença significativa foi encontrada em relação a concentrações de ferritina ($p = 0,906$)

	as crianças com DT e investigar os seus efeitos sobre os sintomas das crianças com TEA.	N=97 crianças com desenvolvimento típico Idade: 2 a 7 anos	folato, vitamina B12 (VB12) e ferritina e os minerais cálcio (Ca), magnésio (Mg), ferro (Fe) e zinco (Zn). Autism Behavior Checklist (ABC) Social Responsiveness Scale (SRS) Gesell Developmental Scale (GDS)	quando comparado os dois grupos. - Os níveis de Ca, Mg, Fe, e Zn de crianças TEA foram significativamente menores do que as crianças com DT ($p < 0,001$). - Não houve interações significativas entre ABC (escores das subescalas) e ferritina (dados não mostrados). - Os níveis séricos de ferro foram positivamente correlacionados com o comportamento adaptativo ($r_s = 0,244$, $p = 0,001$), motor bruto ($r_s = 0,177$, $p = 0,021$), motor ($r_s = 0,243$, $p = 0,001$), linguagem ($r_s = 0,304$, $p < 0,001$), e comportamento pessoal-social ($r_s = 0,196$, $p = 0,010$) da escala GDS. Esse achado sugere que o Fe é fator de proteção do neurodesenvolvimento em crianças TEA. - As crianças com TEA apresentaram maior insuficiências vitamínicas e minerais do que as crianças DT, e seus níveis estavam relacionados aos sintomas do TEA.
--	---	---	--	---

Figura 4: Quadro com descrição de estudos que avaliaram índices hematimétricos no Transtorno do espectro autista

4 Justificativa

O ferro é um oligoelemento indispensável para processos encefálicos, assim sendo, sua deficiência leva a comprometimentos neurológicos importantes. Sabe-se que, no geral a população pediátrica são um grupo de risco para depleção ou deficiência de ferro (CHEN et al., 2013; FUJIWARA et al., 2016).

A redução das reservas de ferro no organismo tem repercussões deletérias, em especial no encéfalo com prejuízos a cognição e ao comportamento (CHEN et al., 2013; FUJIWARA et al., 2016). Sendo assim, deve-se dar uma atenção em especial para as crianças e adolescentes com TEA em relação a investigação do “status” de ferro, visto que grande parte delas possuem comprometimento comportamental e intelectual, que pode ser agravado em condições de redução dos estoques de ferro no organismo (ALKAISSI et al., 2015).

A deficiência de ferro em estágio inicial dificilmente apresenta sintomas manifestos, não sendo possível a sua detecção precoce apenas com uma avaliação clínica, por isso o recomendado é a dosagem sérica da concentração de ferritina para a detecção precoce da deficiência de ferro, uma vez que intervenções que ocorram na fase de depleção das reservas cursam com melhores resultados, em especial ao do déficit cognitivo (SOCIEDADE BASILEIRA DE PEDIATRIA, 2012; SAGHAZADEH et al., 2017).

Deste modo, estudos que levem em conta o conhecimento das concentrações séricas de ferritina e a investigação de sua relação com o comportamento de criança ou adolescente com TEA se faz necessário visto que são escassos estudos a respeito.

5 Objetivo

5.1 Objetivo Geral

Avaliar a concentração sérica de ferritina e sua relação com o comportamento em crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista

(TEA) assistidos em um centro especializado do Sistema Único de Saúde, do sul do Brasil.

5.1.2 Objetivo Específico

- i. Caracterizar a amostra quanto ao:
 - a) constituição do núcleo familiar;
 - b) perfil sócio demográfico;
 - c) estado nutricional;
 - e) Níveis séricos de ferritina;
 - f) comportamento social;
- ii. Avaliar a distribuição da concentração de ferritina sérica em crianças e adolescentes com TEA;
- iv. Avaliar as características sociodemográficas e a relação com a concentração sérica de ferritina em crianças e adolescentes com TEA.
- vi. Avaliar as características de comportamento e a relação com a concentração sérica de ferritina em crianças e adolescentes com TEA.

6 Hipótese

- I. A maior parte da amostra será do sexo masculino, da cor branca e com excesso de peso e mães com escolaridade menor que nove anos de estudo.
- II. A concentração sérica de ferritina será menor nas crianças comparada a dos adolescentes.
- III. Na maior parte da amostra a concentração sérica de ferritina estará abaixo do nível recomendado, independente da gravidade do comportamento social.

7 Metodologia

7.1 Delineamento

O presente estudo terá um delineamento transversal.

7.2 Local e período do estudo

O estudo **PANA** intitulado: “**Protocolo de Atendimento Nutricional a indivíduos com Transtorno do espectro Autista**”, tem por objetivo realizar uma intervenção nutricional personalizada para crianças e adolescentes com TEA.

O estudo será desenvolvido no Ambulatório de Neurodesenvolvimento vinculado a Faculdade de Medicina (Famed)/ UFPEL, localizado no bairro Fragata, na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul. O Ambulatório de Neurodesenvolvimento é parte integrante do Ambulatório Central da Famed, que atende também diversas outras especialidades. O referido ambulatório realiza atendimentos de crianças e adolescentes com desordens neurocomportamentais diariamente, incluindo o TEA em dois turnos da semana.

7.3 Amostra

A amostra será composta por todas as crianças e adolescentes com TEA de 3 a 18 anos de idade e seus respectivos cuidadores, atendidos no Ambulatório de Neurodesenvolvimento da Famed/UFPEL da cidade de Pelotas – RS, que atenderem aos critérios de inclusão no período da coleta de dados.

O tamanho da amostra foi calculado com base em estudo semelhante (BONOTTO et al., 2012), sobre a adequação de energia em crianças e adolescentes com intervalo de confiança de 95% e um limite percentual de dois pontos. Foram acrescentados 15% para perdas e recusas (n=60). O tamanho total da amostra requerido foi de 463 sujeitos.

7.3.1 Captação dos participantes

7.3.1.1 Critérios de inclusão

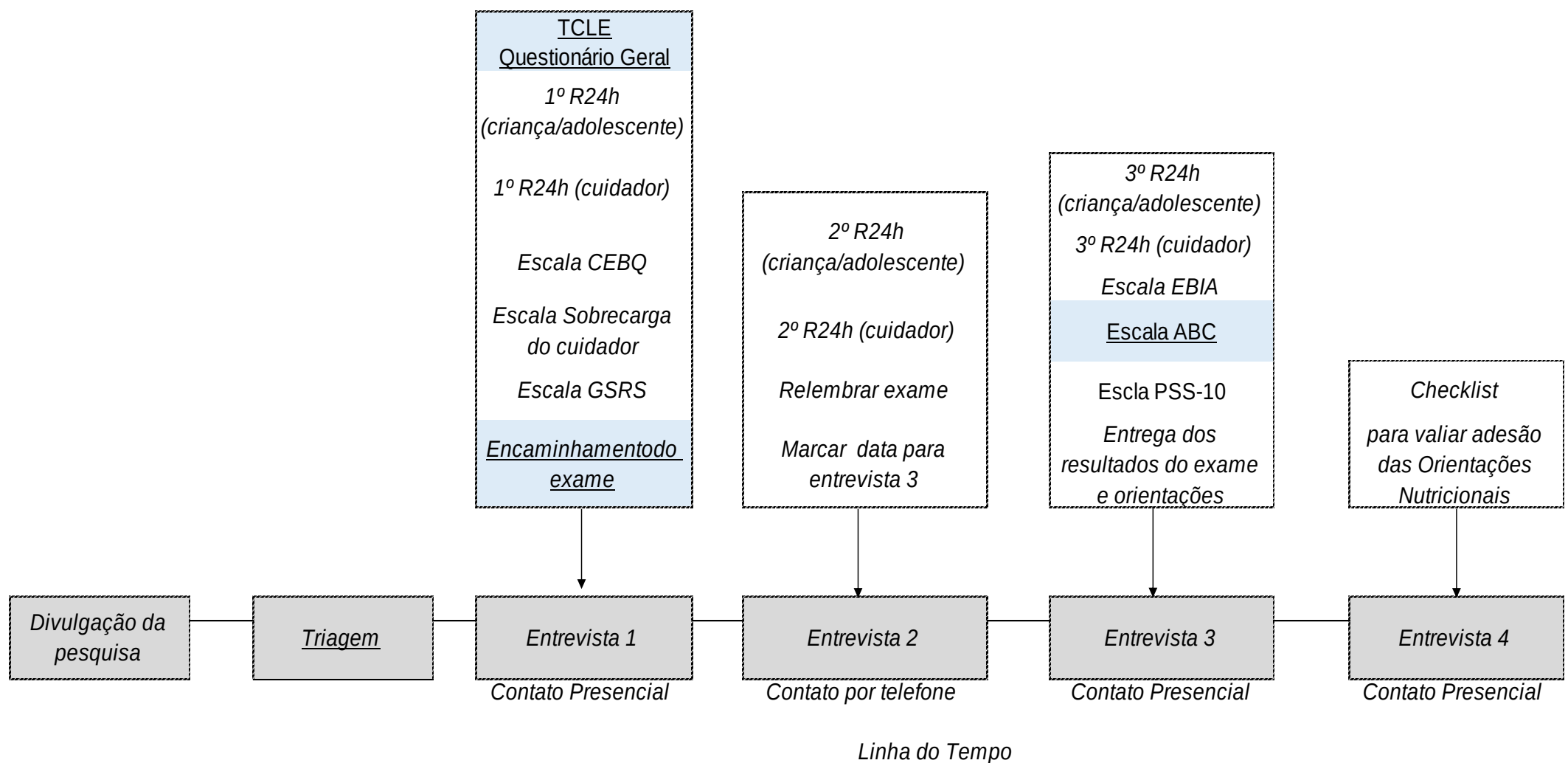
Serão incluídas no estudo crianças e adolescentes de 3 a 18 anos de idade com diagnóstico de TEA, atendidas no Ambulatório de Neurodesenvolvimento da Famed/UFPEL, no período de realização do estudo.

7.3.1.2 Critérios de exclusão

Serão excluídas do estudo aquelas que apresentarem diagnóstico médico de neuropatias e cardiopatia congênita, que estejam em suplementação de ferro e que não realizarem o exame de sangue.

7.4 Logística

Todos os participantes com TEA encaminhados ao serviço de saúde no período da coleta de dados, serão avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão. Após a triagem inicial (Apêndices- B), os responsáveis devidamente esclarecidos sobre os objetivos e das etapas de atendimento e que autorizarem a participação da criança/adolescente no estudo, deverão assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Apêndices- A). Neste mesmo dia, os responsáveis participarão da **entrevista 1** e responderão a um questionário geral (Apêndices- C) contendo informações relativas a dados sociodemográficos da família, e informações de saúde da criança/adolescente (saúde atual, diagnósticos, uso de suplementos e medicamentos, acompanhamento e/ou orientações alimentares, e centro de saúde/educação que frequenta). Ainda nesta primeira avaliação, serão aferidas as medidas antropométricas da criança/adolescente e ao final é entregue o voucher (Apêndices- D) para realização do exame bioquímico para analisar os níveis de ferritina sérica em laboratório específico. Na **entrevista 3**, que é uma consulta de retorno para ser entregue os resultados do exame juntamente com orientações nutricionais é aplicado nessa entrevista a escala Aberrant Behavior Checklist (ABC) instrumento utilizado para avaliar o comportamento. O fluxograma do protocolo utilizado no estudo **Protocolo de Atendimento Nutricional ao Autista (PANA)** está caracterizado na Figura 5 e encontra-se grifado apenas os instrumentos a serem utilizados no presente trabalho.



Abreviaturas: TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido; R24H: recordatório de 24 horas; Questionário CEBQ: questionário de comportamento alimentar da criança; Escala GSRS: escala de sintomas gastrointestinais; Escala EBIA: escala brasileira de insegurança alimentar; Escala ABC: Escala Aberrant Behavior Checklist; Escala PSS-10: escala de estresse percebido.

Figura 5: Fluxograma do estudo

7.5 Variáveis do estudo

7.5.1 Avaliação antropométrica

Todas as crianças e adolescentes participantes e seus respectivos cuidadores serão pesados e medidos usando roupas leves, descalças, com os braços caídos ao longo do corpo e olhando para frente. As medidas de peso e estatura serão coletadas para realização do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC). A avaliação do estado nutricional das crianças/adolescente será realizada por meio do índice IMC-para-idade em escore-z. Para tanto, será utilizada como referência a proposta da OMS de 2006 e 2007.

7.5.2 Avaliação bioquímica

Serão coletados cerca de 5 mL de sangue por punção venosa, de cada indivíduo, sem jejum, em frascos secos para as taxas bioquímicas. Para minimizar desconforto ao paciente, o procedimento de coleta de sangue será realizado em um laboratório de referência na cidade, com profissionais técnicos experientes, responsáveis e treinados para esse procedimento dentro das técnicas estabelecidas.

As amostras de sangue serão processadas e o soro imediatamente analisado em equipamento automático para determinação da variável bioquímica. A ferritina (ng.mL^{-1}) por quimiluminescência seguindo as instruções do fabricante do fabricante (Abbott®, Chicago, Estados Unidos da América (EUA)).

Como não existe um consenso na literatura sobre o ponto de corte para os baixos níveis de ferritina sérica em crianças, a reserva de ferro insuficiente foi considerada para os valores de ferritina descritos a seguir (Tabela 1).

Todos os participantes com deficiência de ferro ou anemia serão suplementados e/ou encaminhados para pediatras para tratamento.

Tabela 1: Parâmetros laboratoriais para os níveis de ferritina sérica.

Idade	Valores de referencia
2 a 15 anos	< 7 ng.Ml
> 15 anos meninas	< 12 ng.mL ⁻¹
> 15 anos meninos	< 15 ng.mL ⁻¹

Fonte: Sociedade Brasileira de Pediatria; Departamentos de Nutrologia e hematologia hemoterapia 18. ed, 2009.

7.5.3 Escala *Aberrant Behavior Checklist* (ABC)

Essa escala é utilizada para realizar avaliação comportamental, podendo ser respondida por pais ou cuidadores. A escala ABC apresenta 58 itens divididos em 5 subescalas: I – irritabilidade, agitação e choro (15 itens); II – letargia e esquiva social (16 itens); III – comportamento estereotipado (7 itens); IV – hiperatividade (16 itens); V – fala inapropriada (4 itens). A pontuação varia entre (0 = não é problema; 1 = o comportamento é um problema, mas em grau leve; 2 = o problema tem gravidade moderada; 3 = o problema é grave.), esses pontos são referentes a frequência com que cada comportamento acontece (LOSAPIO et al., 2001)

7.6 Fase piloto

Com a finalidade de calibrar os instrumentos de coleta de dados será realizado um estudo piloto com pacientes com TEA que consultarem no Ambulatório de Pediatria da Faculdade de Medicina/UFPEL.

7.7 Análises estatísticas

A medida em que o presente projeto de pesquisa ainda se encontra em fase de planejamento, a proposição da análise estatística requer cautela nesse momento. Em linhas gerais, após a descrição da amostra quanto as características sociodemográficas serão avaliados o estado nutricional, variável bioquímica e o comportamento do grupo todo. As análises irão envolver métodos estatísticos convencionais de médias e prevalências.

7.8 Aspectos éticos

O projeto será submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa, via Plataforma Brasil. Antes do início das avaliações, os responsáveis legais pelas crianças/adolescentes selecionadas, e que concordarem em participar do estudo, receberão um termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A), devendo este ser obrigatoriamente preenchido pelos pais ou respectivos responsáveis, autorizando o uso dos dados do paciente.

O sigilo e a confiabilidade das informações coletadas serão preservados, ficando o material com os dados sob a guarda da pesquisadora. Os participantes receberão uma cópia do TCLE e poderão fazer quaisquer

perguntas antes, durante ou depois da pesquisa, com direito a retirar a participação a qualquer momento, sem qualquer prejuízo ou impedimento ao atendimento da criança no ambulatório.

8 Orçamento

Produto	Quantidade	Valor total
1. Impressão	500 und	R\$ 100,00
2. Banners	1 und	R\$ 30,00
3. Canetas	10 und	R\$ 15,00
4. Pranchetas	4 und	R\$ 20,00
5. Caixas arquivo	3 und	R\$ 30,00
6. Exame de sangue	57 und	R\$2.473,80
Custo total		R\$ 2.668,80

9 Cronograma de Execução

Atividades	2017					2018												2019					
	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J
Atividades acadêmicas																							
Créditos em disciplinas																							
Exame de proficiência																							
Docência orientada																							
Projeto de Pesquisa																							
Revisão bibliográfica																							
Qualificação do projeto																							
Submissão ao CET*																							
Treinamento dos entrevistadores																							
Coleta de dados																							
Preparação do banco de dados																							
Análise de dados																							
Redação do artigo																							
Defesa da dissertação																							

*Comitê de ética em pesquisa

Referências

- AMAN, M. G. et al. The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. **Am J Ment Defic**, v. 89, n. 5, p. 485-91, Mar 1985. ISSN 0002-9351-0002-9351.
- ANDERSON, G. J.; FRAZER, D. M. Current understanding of iron homeostasis. **Am J Clin Nutr**, v. 106, n. Suppl 6, p. 1559s-1566s, Dec 2017. ISSN 0002-9165.
- ASSOCIATION, A. P(APA). **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-V**. 5º. 2013. 948 ISBN 978-85-8271-088-3.
- ASPERGER, H. Die “autistischen Psychopathen” in Kindesalter. **Arch. Psychiatri und Nervenkrankheiten**, 117, p. 76–136, 1944.
- BAIO, J. et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. **MMWR Surveill Summ**, v. 67, n. 6, p. 1-23, Apr 27 2018. ISSN 1545-8636.
- BENER, A. et al. Iron and vitamin D levels among autism spectrum disorders children. **Ann Afr Med**, v. 16, n. 4, p. 186-191, Oct-Dec 2017. ISSN 0975-5764.
- BENT, S.; HENDREN, R. L. Complementary and alternative treatments for autism part 1: evidence-supported treatments. **AMA J Ethics**, v. 17, n. 4, p. 369-74, Apr 1 2015.
- BILGIÇ, A. et al. Iron deficiency in preschool children with autistic spectrum disorders. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v. 4, n. 4, p. 639-644, 2010/10/01/ 2010. ISSN 1750-9467. Available at: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1750946709001470> >.
- BLEULER, M.; BLEULER, R. Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien: Eugen Bleuler. **Br J Psychiatry**, v. 149, p. 661-2, Nov 1986. ISSN 0007-1250-0007-1250.
- BONOTTO, G. M. et al . Adequação do consumo energético e de macronutrientes de crianças menores de seis anos. **Rev. paul. pediatr.**, São Paulo , v. 30, n. 4, p. 513-519, Dec. 2012. Available from
- BRASIL. Decreto n. 13.438, de 26 de abr. de 2017. **IPI incidente sobre os produtos que menciona**, Brasília,DF, abr 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Linha de cuidado para a atenção às pessoas com transtornos do espectro do autismo e suas famílias na Rede de Atenção Psicossocial do Sistema Único de Saúde / **Ministério da Saúde**: Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2014.

CASTRO, K. et al. Feeding behavior and dietary intake of male children and adolescents with autism spectrum disorder: A case-control study. **Int J Dev Neurosci**, v. 53, p. 68-74, Oct 2016. ISSN 0736-5748.

CEPEDA-LOPEZ, A. C.; AEBERLI, I.; ZIMMERMANN, M. B. Does obesity increase risk for iron deficiency? A review of the literature and the potential mechanisms. **Int J Vitam Nutr Res**, v. 80, n. 4-5, p. 263-70, Oct 2010. ISSN 0300-9831-0300-9831.

CHASTE, P.; LEBOYER, M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 14, n. 3, p. 281-292, 2012. ISSN 1958-5969/1294-8322. Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23226953>>.

CHEN, M. H. et al. Association between psychiatric disorders and iron deficiency anemia among children and adolescents: a nationwide population-based study. **BMC Psychiatry**, v. 13, p. 161, Jun 4 2013. ISSN 1471-244x.

CHIOU, B.; CONNOR, J. R. Emerging and Dynamic Biomedical Uses of Ferritin. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 11, n. 4, Nov 13 2018. ISSN 1424-8247-1424-8247.

CORTESI, F. et al. Sleep in children with autistic spectrum disorder. **Sleep Med**, v. 11, n. 7, p. 659-64, Aug 2010. ISSN 1389-9457.

DICHTL, S. et al. Dopamine promotes cellular iron accumulation and oxidative stress responses in macrophages. **Biochem Pharmacol**, v. 148, p. 193-201, Feb 2018. ISSN 0006-2952.

DOSMAN, C. F. et al. Children with autism: effect of iron supplementation on sleep and ferritin. **Pediatr Neurol**, v. 36, n. 3, p. 152-8, Mar 2007. ISSN 0887-8994-0887-8994.

ECKER, C. The neuroanatomy of autism spectrum disorder: An overview of structural neuroimaging findings and their translatability to the clinical setting. **Autism**, v. 21, n. 1, p. 18-28, Jan 2017. ISSN 1362-3613.

FOMBONNE, E. et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Guanajuato, Mexico: The Leon survey. **J Autism Dev Disord**, v. 46, n. 5, p. 1669-85, May 2016. ISSN 0162-3257.

FUJIWARA, T. et al. Chemicals, Nutrition, and Autism Spectrum Disorder: A Mini-Review. **Frontiers in neuroscience**, v. 10, p. 174-174, 2016. ISSN 1662-4548-1662-453X. Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27147957>>

GADIA, C. A.; TUCHMAN, R.; ROTTA, N. T. Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento. **Jornal de Pediatria**, v. 80, p. 83-94, 2004. ISSN 0021-7557. Available at: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572004000300011&nrm=iso>.

GESCHWIND, D. H. Advances in autism. **Annu Rev Med**, v. 60, p. 367-80, 2009. ISSN 0066-4219.

GOMES, P. T. M. et al. Autism in Brazil: a systematic review of family challenges and coping strategies. **Jornal de Pediatria**, v. 91, p. 111-121, 2015. ISSN 0021-7557. Available at: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572015000200111&nrm=iso>.

GOLAN et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**/editor chefe David E. Golan, co-editor Armen H. Tashjian, Jr., editores associados Ehrin J. Armstrong, revisão técnica Lenita Wannmacher; traduzido por Patricia Lydie Voeux, Maria de Fátima Azevedo. – [3. ed.] – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GROTTO, H. Z. W. Fisiologia e metabolismo do ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p. 08-17, 2010. ISSN 1516-8484. Available at: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000800003&nrm=iso>.

GUNES, S.; EKINCI, O.; CELIK, T. Iron deficiency parameters in autism spectrum disorder: clinical correlates and associated factors. **Ital J Pediatr**, v. 43, n. 1, p. 86, Sep 21 2017. ISSN 1720-8424.

GUO, M. et al. Vitamin and mineral status of children with autism spectrum disorder in Hainan Province of China: associations with symptoms. **Nutr Neurosci**, p. 1-8, Dec 20 2018. ISSN 1028-415x.

HERGUNER, S. et al. Ferritin and iron levels in children with autistic disorder. **Eur J Pediatr**, v. 171, n. 1, p. 143-6, Jan 2012. ISSN 0340-6199.

KAPCZINSKI et al. **Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos [recurso eletrônico]: uma abordagem translacional** / Flávio Kapczinski ... [et al.]. – 3. ed. rev. e atual. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre: Artmed, 2011.

KANNER, L. Autistic disturbances of affective contact. **Acta Paedopsychiatr**, v. 35, n. 4, p. 100-36, 1968. ISSN 0001-6586-0001-6586.

KENT, J. M. et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. **J Autism Dev Disord**, v. 43, n. 8, p. 1773-83, Aug 2013. ISSN 0162-3257.

LANE, R. et al. Evaluation of Periodic Limb Movements in Sleep and Iron Status in Children With Autism. **Pediatr Neurol**, v. 53, n. 4, p. 343-9, Oct 2015. ISSN 0887-8994.

LARSON, L. M.; PHIRI, K. S.; PASRICHA, S. R. Iron and Cognitive Development: What Is the Evidence? **Ann Nutr Metab**, v. 71 Suppl 3, p. 25-38, 2017. ISSN 0250-6807.

LIU, X. et al. Correlation between Nutrition and Symptoms: Nutritional Survey of Children with Autism Spectrum Disorder in Chongqing, China. **Nutrients**, v. 8, n. 5, May 14 2016. ISSN 2072-6643.

LOSAPIO, M. F. et al. Adaptação transcultural parcial da escala Aberrant Behavior Checklist (ABC), para avaliar eficácia de tratamento em pacientes com retardo mental. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, p. 909-923, 2011. ISSN 0102-311X. Available at: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011000500009&nrm=iso>.

LYRA, L. et al. What do Cochrane systematic reviews say about interventions for autism spectrum disorders? **Sao Paulo Med J**, v. 135, n. 2, p. 192-201, Mar-Apr 2017. ISSN 1516-3180.

MARTIN, M. Moving on the spectrum: Dance/movement therapy as a potential early intervention tool for children with Autism Spectrum Disorders. **The Arts in Psychotherapy**, v. 41, n. 5, p. 545-553, 2014/11/01/ 2014. ISSN 0197-4556. Available at: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197455614001026>>.

MARFINATI, A. C.; ABRÃO, J. L. F. Um percurso pela psiquiatria infantil: dos antecedentes históricos à origem do conceito de autismo. **Estilos da Clínica**, v. 19, p. 244-262, 2014. ISSN 1415-7128. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-71282014000200002&nrm=iso>.

MELLO, A. M. S. R. D. A., MARIA AMÉRICA; HO, HELENA; SOUZA DIAS, INÊS DE. **Retratos do autismo no Brasil**. 2013. 1-106 ISBN 978-85-66629-00-2.

NNAH, I. C.; WESSLING-RESNICK, M. Brain Iron Homeostasis: A Focus on Microglial Iron. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 11, n. 4, Nov 23 2018. ISSN 1424-8247-1424-8247.

PAVAL, D. A Dopamine Hypothesis of Autism Spectrum Disorder. **Dev Neurosci**, v. 39, n. 5, p. 355-360, 2017. ISSN 0378-5866.

PINTO, R. N. M. et al. Autismo infantil: impacto do diagnóstico e repercussões nas relações familiares. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 37, 2016. ISSN 1983-1447. Available at: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-14472016000300413&nrm=iso>.

RANGEL-BARAJAS, C.; CORONEL, I.; FLORAN, B. Dopamine Receptors and

Neurodegeneration. **Aging Dis**, v. 6, n. 5, p. 349-68, Sep 2015. ISSN 2152-5250-2152-5250.

RAPIN, I.; TUCHMAN, R. F. What is new in autism? **Curr Opin Neurol**, v. 21, n. 2, p. 143-9, Apr 2008. ISSN 1350-7540-1350-7540.

REYNOLDS, A. et al. Iron status in children with autism spectrum disorder. **Pediatrics**, v. 130 Suppl 2, p. S154-9, Nov 2012. ISSN 0031-4005.

REYNOLDS, A. M.; MALOW, B. A. Sleep and autism spectrum disorders. **Pediatr Clin North Am**, v. 58, n. 3, p. 685-98, Jun 2011. ISSN 0031-3955.

RICHDALE, A. L.; SCHRECK, K. A. Sleep problems in autism spectrum disorders: prevalence, nature, & possible biopsychosocial aetiologies. **Sleep Med Rev**, v. 13, n. 6, p. 403-11, Dec 2009. ISSN 1087-0792.

SCAHILL, L. et al. Weight Gain and Metabolic Consequences of Risperidone in Young Children With Autism Spectrum Disorder. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 55, n. 5, p. 415-23, May 2016. ISSN 0890-8567.

SHAFIQ, S.; PRINGSHEIM, T. Using antipsychotics for behavioral problems in children. **Expert Opin Pharmacother**, v. 19, n. 13, p. 1475-1488, Sep 2018. ISSN 1465-6566.

SIDRAK, S.; YOONG, T.; WOOLFENDEN, S. Iron deficiency in children with global developmental delay and autism spectrum disorder. **J Paediatr Child Health**, v. 50, n. 5, p. 356-61, May 2014. ISSN 1034-4810.

STURMEY, P.; SEIVERLING, L.; WARD-HORNER, J. 5 - Assessment of Challenging Behaviors in People with Autism Spectrum Disorders. In: MATSON, J. L. (Ed.). **Clinical Assessment and Intervention for Autism Spectrum Disorders**. San Diego: Academic Press, 2008. p.131-163. ISBN 18730450.

SUPEKAR, K. et al. Brain hyperconnectivity in children with autism and its links to social deficits. **Cell Rep**, v. 5, n. 3, p. 738-47, Nov 14 2013.

World Health Organization - Multicentre Growth Reference Study Group: WHO Child Growth Standards: Length/ height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva, World Health Organization, 2006. Available at: http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/index.html

World Health Organization. Growth reference data for 5-19 years. 2007. Disponível em: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html

TSENG, P. T. et al. Peripheral iron levels in children with autism spectrum

disorders vs controls: a systematic review and meta-analysis. **Nutr Res**, v. 50, p. 44-52, Feb 2018. ISSN 0271-5317.

VALLEE, L. [Iron and Neurodevelopment]. **Arch Pediatr**, v. 24, n. 5s, p. 5s18-5s22, May 2017. ISSN 0929-693x.

VASCONCELOS, M. M. Retardo mental. **Jornal de Pediatria**, v. 80, p. 71-82, 2004. ISSN 0021-7557. Available at: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572004000300010&nrm=iso >.

VOLKMAR, F. R.; MCPARTLAND, J. C. From Kanner to DSM-5: autism as an evolving diagnostic concept. **Annu Rev Clin Psychol**, v. 10, p. 193-212, 2014. ISSN 1548-5943.

YANG, M. S.; GILL, M. A review of gene linkage, association and expression studies in autism and an assessment of convergent evidence. **Int J Dev Neurosci**, v. 25, n. 2, p. 69-85, Apr 2007. ISSN 0736-5748-0736-5748.

YOUSSEF, J. et al. Relationship of serum ferritin levels to sleep fragmentation and periodic limb movements of sleep on polysomnography in autism spectrum disorders. **Pediatr Neurol**, v. 49, n. 4, p. 274-8, Oct 2013. ISSN 0887-8994.

Apêndices



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

FACULDADE DE NUTRIÇÃO

Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisador responsável: Juliana dos Santos Vaz

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Todas as crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista (TEA) de 3 a 18 anos incompletos, atendidas no Ambulatório de Neurodesenvolvimento da Faculdade de Medicina/UFPEL da cidade de Pelotas, no período 2018, e seus respectivos cuidadores estão sendo convidadas a participar: Estudo para avaliar a concentração sérica de ferritina e sua relação com características de comportamento de crianças e adolescentes com Transtorno do espectro autista.

Objetivos do projeto: Avaliar a concentração sérica de ferritina e sua relação com o comportamento em crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista (TEA) assistidos em um centro especializado do Sistema Único de Saúde, do sul do Brasil.

Procedimentos: O responsável pela criança ou adolescente deverá responder a um questionário estruturado sobre as condições sociais, renda e saúde da família e também receberá um encaminhamento para realização de exame de sangue num laboratório específico. Um profissional irá verificar peso, altura e circunferência da cintura dos participantes. Os participantes receberão o seu diagnóstico antropométrico e do exame laboratorial, sendo que aqueles que apresentarem algum resultado que represente fator de risco para sua saúde serão encaminhados para a consulta nutricional ou médica no Ambulatório de Nutrição da Faculdade de Nutrição/UFPEL.

Riscos e desconforto: Os riscos previstos para a saúde da criança ou adolescente na participação do estudo são mínimos. Por favor, lembre-se que a Sr (a) poderá deixar de responder qualquer pergunta que desejar.

Benefícios: O participante receberá o diagnóstico do seu estado nutricional e

se for necessário será encaminhada para consulta nutricional. Além disso, a informação obtida com este estudo poderá ser útil cientificamente e de ajuda para melhor conduta no atendimento nutricional.

Participação voluntária: A participação no estudo é voluntária e o (a) Sr (a) e seu filho (a) podem deixar de participar a qualquer momento. A recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com o atendimento na instituição.

Confidencialidade: As informações obtidas serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre a participação. Em nenhum caso você ou seu filho (a) será identificado por outros. Você receberá uma cópia deste termo onde consta telefone/email do pesquisador principal e endereço da instituição, podendo tirar suas dúvidas sobre o estudo, e informações decorrentes dele a qualquer momento.

Contato

Pesquisadores responsáveis:

Dra. Juliana dos Santos Vaz

(53) 9 84348333

juliana.vaz@gmail.com

PPG Nutrição e Alimentos

UFPEL - Rua Gomes Carneiro, nº 1

Dra. Sandra Costa Valle

(53) 91463063

sandracostavalle@gmail.com

PPG Nutrição e Alimentos

UFPEL - Rua Gomes Carneiro, nº 1

Número do TCLE: _____

Declaro que recebi as explicações sobre o estudo registradas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tive oportunidade de esclarecer minhas dúvidas.

Autorizo _____ a participar da pesquisa sabendo que ele (a) pode deixar de participar a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou perda de qualquer direito.

Nome do (a) responsável pela criança _____

Assinatura do (a) responsável pela criança _____

Telefone para contato: _____

Entrevistador: _____ Data: ____/____/____

APÊNDICE B – Triagem

TRIAGEM

Folha: _ _ _

1	1	Prontuário: _____	2	Nome Criança: _____	3	Data: ____/____/____
	4	Qual a idade? ____ anos	6	Possui algum diagnóstico? (Prontuário)	7	Preenche Critérios de Inclusão:
	5	Sexo da Criança? 1 ☐ Masculino 2 ☐ Feminino		1 ☐ Não 2 ☐ TDAH 3 ☐ Síndrome Genética Qual: _____ 4 ☐ Cardiopatia congênita 5 ☐ Neuropatia 6 ☐ Outros Qual: _____		☐ Sim ☐ Não
2	1	Prontuário: _____	2	Nome Criança: _____	3	Data: ____/____/____
	4	Qual a idade? ____ anos	6	Possui algum diagnóstico? (Prontuário)	7	Preenche Critérios de Inclusão:
	5	Sexo da Criança? 1 ☐ Masculino 2 ☐ Feminino		1 ☐ Não 2 ☐ TDAH 3 ☐ Síndrome Genética Qual: _____ 4 ☐ Cardiopatia congênita 5 ☐ Neuropatia 6 ☐ Outros Qual: _____		☐ Sim ☐ Não
3	1	Prontuário: _____	2	Nome Criança: _____	3	Data: ____/____/____
	4	Qual a idade? ____ anos	6	Possui algum diagnóstico? (Prontuário)	7	Preenche Critérios de Inclusão:
	5	Sexo da Criança? 1 ☐ Masculino 2 ☐ Feminino		1 ☐ Não 2 ☐ TDAH 3 ☐ Síndrome Genética Qual: _____ 4 ☐ Cardiopatia congênita 5 ☐ Neuropatia 6 ☐ Outros Qual: _____		☐ Sim ☐ Não
4	1	Prontuário: _____	2	Nome Criança: _____	3	Data: ____/____/____
	4	Qual a idade? ____ anos	6	Possui algum diagnóstico? (Prontuário)	7	Preenche Critérios de Inclusão:
	5	Sexo da Criança? 1 ☐ Masculino 2 ☐ Feminino		1 ☐ Não 2 ☐ TDAH 3 ☐ Síndrome Genética Qual: _____ 4 ☐ Cardiopatia congênita 5 ☐ Neuropatia 6 ☐ Outros Qual: _____		☐ Sim ☐ Não
5	1	Prontuário: _____	2	Nome Criança: _____	3	Data: ____/____/____
	4	Qual a idade? ____ anos	6	Possui algum diagnóstico? (Prontuário)	7	Preenche Critérios de Inclusão:
	5	Sexo da Criança? 1 ☐ Masculino 2 ☐ Feminino		1 ☐ Não 2 ☐ TDAH 3 ☐ Síndrome Genética Qual: _____ 4 ☐ Cardiopatia congênita 5 ☐ Neuropatia 6 ☐ Outros Qual: _____		☐ Sim ☐ Não
6	1	Prontuário: _____	2	Nome Criança: _____	3	Data: ____/____/____
	4	Qual a idade? ____ anos	6	Possui algum diagnóstico? (Prontuário)	7	Preenche Critérios de Inclusão:
	5	Sexo da Criança? 1 ☐ Masculino 2 ☐ Feminino		1 ☐ Não 2 ☐ TDAH 3 ☐ Síndrome Genética Qual: _____ 4 ☐ Cardiopatia congênita 5 ☐ Neuropatia 6 ☐ Outros Qual: _____		☐ Sim ☐ Não

88= Não se aplica (NSA)

99 = Não quis responder (NQR) ou missing 77= Não sabe

APÊNDICE C – Questionário geral



Entrevista 1

Código Entrevistador: ____ Prontuário: _____

BLOCO A - IDENTIFICAÇÃO									
1.	Número de registro da criança: _____	2.	Origem Recrutamento: 1 [] Neuro/Famed 2 [] Ped/Famed 3 [] Mídia 4 [] Consultório particular 5 [] APAE 6 [] Centro de Autismo						
3.	Data da entrevista: ____/____/____								
4.	Nome Criança: (PREENCHER COM LETRA MAIÚSCULA)						5.	Sexo da Criança: 1 [] Masculino 2 [] Feminino	
BLOCO B – BLOCO INDIVIDUAL									
<i>“Agora vamos começar nossa conversa sobre alguns dados gerais do(a) Sr(a) e da <CRIANÇA>...”</i>									
6.	Nome Entrevistado: (PREENCHER COM LETRA MAIÚSCULA)								
7.	Grau de relacionamento: 1 [] Pai 2 [] Mãe 3 [] Vó/Vô 4 [] Irmão 5 [] Outro: _____ a. Se NÃO for a mãe, perguntar qual o nome da MÃE e preencher aqui: _____								
8.	a. Endereço:				b. Número:		c. 1 [] Casa 2 [] Apto		
	d. Se Apartamento (Bloco): ____ (88) Não se aplica		e. Bairro:		f. cidade		g. Ponto de Referência:		
9.	a. Telefone1: (Nome: _____)		b. Telefone2: (Nome: _____)		c. Telefone3: (Nome: _____)				
<i>“Agora vamos falar sobre alguns dados gerais do(a) <CRIANÇA>...”</i>									
10.	Na maior parte do tempo, quem é responsável pelo cuidado do(a) <CRIANÇA>? Obs: (caso não for a mãe) nome do responsável e grau de parentesco 1 () mãe 2 () outro 10. a. Se outro: Nome: _____ Grau de parentesco: _____								
11.	Qual a data de nascimento?	____/____/____	12.	Qual a idade?	____ anos	13.	Cor da pele (observado pelo entrevistador):	1 [] Branca 2 [] Não branca 3 [] (77) NSI	
14.	Como você classifica a cor da pele do(a) <CRIANÇA>? 1 [] branca 2 [] parda/ mulata/ morena/ cabocla 3 [] negra 4 [] amarela/oriental 5 [] indígena (99) IGN	15.	Além do autismo, o(a) <NOME> possui outro diagnóstico? 1 [] Não 2 [] Sim (77) NSI (99) IGN SE NÃO → VÁ PARA A QUESTÃO 16	15.a. Se sim, qual? (Descrever cada diagnóstico por linha) 1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ (77) NSI (88) Não se aplica (99) IGN		16.		O/A <NOME> está frequentando algum centro educacional e/ou escola regular? 1 [] Não 2 [] Sim (77) NSI (99) IGN a. Se sim, onde? _____	

APÊNDICE C – Questionário geral



Entrevista 1

Código Entrevistador: ____

Prontuário: _____

17.	Qual foi o tipo de parto do <NOME>?	1 ☐ vaginal normal 2 ☐ cesárea 3 ☐ fórceps 4 ☐ cócoras	7 ☐ NQR/miss 8 ☐ NSA 9 ☐ NSI	18.	Qual foi o APGAR do <NOME>?	1º ____ 2º ____ Média: ____	7 ☐ NQR/miss 8 ☐ NSA 9 ☐ NSI
BLOCO C – MEDICAMENTOS							
<i>Agora vamos falar sobre o uso de medicamentos do(a) <NOME>...”</i>							
19.	O(a) <NOME> utiliza algum medicamento atualmente? 1 ☐ Não 2 ☐ Sim (77) NSI (99) IGN <i>SE NÃO → Vá para a questão 20</i>	a. Qual? 1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____	b. Dosagem 1 Dosagem: _____ (77) NSI (88) NSA (99) IGN 2 Dosagem: _____ (77) NSI (88) NSA (99) IGN 3 Dosagem: _____ (77) NSI (88) NSA (99) IGN 4 Dosagem: _____ (77) NSI (88) NSA (99) IGN 5 Dosagem: _____ (77) NSI (88) NSA (99) IGN	c. Frequência 1. ____ vezes/dia (77) NSI (88) NSA (99) IGN 2. ____ vezes/dia (77) NSI (88) NSA (99) IGN 3. ____ vezes/dia (77) NSI (88) NSA (99) IGN 4. ____ vezes/dia (77) NSI (88) NSA (99) IGN 5. ____ vezes/dia (77) NSI (88) NSA (99) IGN			
BLOCO D – HÁBITOS ALIMENTARES							
<i>“Agora vamos falar sobre questões relacionadas a alimentação do(a) <CRIANÇA>...”</i>							
20.	Você considera o(a) <NOME> com dificuldades na alimentação? 1 ☐ Não 2 ☐ Sim (77) NSI (99) IGN	21.	O(A) <NOME> já recebeu alguma orientação específica de alimentação, como tipos de alimentos e horários? 1 ☐ Não 2 ☐ Sim (77) NSI (99) IGN	22.	No momento o(a) <NOME> está fazendo algum acompanhamento com nutricionista? 1 ☐ Não 2 ☐ Sim, (77) NSI (99) IGN		
<i>“Agora vamos falar sobre questões relacionadas ao sono do(a) <CRIANÇA>...”</i>							
23.	Quanto tempo o(a) <NOME> passa dormindo durante a NOITE, ou seja, entre 7 da noite e 7 da manhã? a. Horas: ____ (77) NSI (99) IGN b. Minutos: ____ (77) NSI (99) IGN	24.	Quanto tempo o(a) <NOME> passa dormindo durante o DIA, ou seja, entre 7 da manhã e 7 da noite? a. Horas: ____ (77) NSI (99) IGN b. Minutos: ____ (77) NSI (99) IG	25.	Em média, quantas vezes o(a) <NOME> acorda por noite? ____ (77) NSI (99) IGN	26.	Durante a noite, ou seja, entre as 10 da noite as 6 da manhã quanto tempo a(a) <NOME> permanece acordado(a)? a. Horas: ____ (77) NSI (99) IGN b. Minutos: ____ (77) NSI (99) IGN

APÊNDICE C – Questionário geral



Entrevista 1

Código Entrevistador: ____

Prontuário: _____

"Agora vamos falar sobre questões relacionadas a(o) Sr(a)..."												
27.	Sr(a) possui outros filhos? 1 ☐ Não 2 ☐ Sim (99) IGN <i>SE NÃO → Vá para a questão 27</i>	a. Seu outro filho possui algum diagnóstico relacionado a saúde? 1 ☐ Não 2 ☐ Sim (88) NSA (99) IGN 1. Se sim, qual(is)? _____	28. O(A) Sr(a) frequentou a escola? 1 ☐ Não 2 ☐ Sim (77) NSI (99) IGN <i>SE NÃO → Vá para a questão 29</i>	a. Qual foi a última série (ano) que o(a) Sr(a) concluiu com aprovação? 1 ____ série (77) NSI (99) IGN (88) Não se aplica 2 ____ grau (77) NSI (99) IGN (88) Não se aplica								
29.	Quem é o chefe da família? 1 ☐ Pai 2 ☐ Mãe 3 ☐ Avô 4 ☐ Filho/a 5 ☐ Outro _____ (77) NSI (99) IGN <i>SE RESPONDENTE FOR O CHEFE DA FAMÍLIA → vá para a questão 31</i>	30. O(a) chefe da família frequentou a escola? 1 ☐ Não 2 ☐ Sim (88) NSA (99) IGN	a. Qual foi a última série (ano) que o chefe da família concluiu com aprovação? 1 ____ série (77) NSI (99) IGN (88) Não se aplica 2 ____ grau (77) NSI (99) IGN (88) Não se aplica									
BLOCO E- DADOS SOCIOECONÔMICOS E DEMOGRÁFICOS												
"Agora vou lhe fazer algumas perguntas sobre a renda da família..."												
31.	O(A) principal responsável pela o(a) <NOME> trabalha ou exerce alguma atividade remunerada? 1 ☐ Não 2 ☐ Sim (99) IGN	32. O(A) Sr(a) recebe algum benefício como bolsa-família, loas, auxílio-reclusão, auxílio-maternidade ou seguro-desemprego? 1 ☐ Não 2 ☐ Sim (77) NSI (99) IGN <i>SE NÃO → Vá para a questão 33</i>	a. Auxílio 1 Quanto (em reais)? R\$ _____ / mês (77) NSI (88) Não se aplica (99) IGN b. Auxílio 2 Quanto (em reais)? R\$ _____ / mês (77) NSI (88) Não se aplica (99) IGN									
33.	Quantas pessoas moram em sua casa incluindo o(a) sr(a)? (88) NSA (99) IGN	34. Em relação aos ganhos referentes ao último mês. Qual a remuneração em reais de cada uma dessas pessoas (listar parentesco com a criança) (sem considerar o valor do benefício)?	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>a. Contribuinte 1: (_____)</td> <td>1. R\$ _____,00 (77) NSI (88) NSA (99) IGN</td> </tr> <tr> <td>b. Contribuinte 2: (_____)</td> <td>2. R\$ _____,00 (77) NSI (88) NSA (99) IGN</td> </tr> <tr> <td>c. Contribuinte 3: (_____)</td> <td>3. R\$ _____,00 (77) NSI (88) NSA (99) IGN</td> </tr> <tr> <td>d. Contribuinte 4: (_____)</td> <td>4. R\$ _____,00 (77) NSI (88) NSA (99) IGN</td> </tr> </tbody> </table>		a. Contribuinte 1: (_____)	1. R\$ _____,00 (77) NSI (88) NSA (99) IGN	b. Contribuinte 2: (_____)	2. R\$ _____,00 (77) NSI (88) NSA (99) IGN	c. Contribuinte 3: (_____)	3. R\$ _____,00 (77) NSI (88) NSA (99) IGN	d. Contribuinte 4: (_____)	4. R\$ _____,00 (77) NSI (88) NSA (99) IGN
a. Contribuinte 1: (_____)	1. R\$ _____,00 (77) NSI (88) NSA (99) IGN											
b. Contribuinte 2: (_____)	2. R\$ _____,00 (77) NSI (88) NSA (99) IGN											
c. Contribuinte 3: (_____)	3. R\$ _____,00 (77) NSI (88) NSA (99) IGN											
d. Contribuinte 4: (_____)	4. R\$ _____,00 (77) NSI (88) NSA (99) IGN											
35.	Qual tipo de domicílio o(a) Sr(a) reside? 1 ☐ Casa 2 ☐ Apartamento 3 ☐ Outro (99) IGN	36. O domicílio que o(a) Sr(a) reside é: 1 ☐ própria 2 ☐ alugada 3 ☐ posse 4 ☐ emprestada 5 ☐ outro (99) IGN	a. Se outro, qual? _____									

APÊNDICE C – Questionário geral



Entrevista 1

Código Entrevistador: ____ Prontuário: _____

BOLOC F – MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS	
RESPONSÁVEL	
Medida 1 – AGORA, GOSTARIA DE VERIFICAR A SUA ALTURA E SEU PESO. Alerta: Para registrar a medida utilize vírgula. Utilize a casa decimal após a vírgula e não arredonde.	
37. Resultado da medida1: ____ , ____ cm (88) Não se aplica (99)IGN a. Se a altura não pode ser medida por qualquer motivo, registre aqui: _____	
38. Anote o valor que aparecer no visor da balança: ____ , ____ kg (88) Não se aplica (99)IGN a. Se o peso não pode ser aferido por qualquer motivo, registre aqui. _____ _____ b. Anote as roupas que o entrevistado está usando. _____ _____	
CRIANÇA/ADOLESCENTE	
Medida 1 – AGORA, GOSTARIA DE MEDIR A ALTURA E PESO DA CRIANÇA.	
39. Resultado da medida1: ____ , ____ cm (88) Não se aplica (99)IGN a. Se a altura não pode ser medida por qualquer motivo, registre aqui: _____	
40. Anote o valor que aparecer no visor da balança: ____ , ____ kg (88) Não se aplica (99)IGN a. Se o peso não pode ser aferido por qualquer motivo, registre aqui. _____ _____ b. Anote as roupas que o entrevistado está usando. _____ _____	

APÊNDICE D- Voucher

 VOUCHER Registro: _____ Data: ____/____/____ Nº XXXX	 VOUCHER Nºxxxx Encaminhamento para realização de exame de sangue. Laboratório NOVARA. Endereço: Rua Félix da Cunha, 802 - Centro - Pelotas Fone: (53) 3227-9100 Não é necessário JEJUM. Leve um documento de identificação da criança. (certidão de nascimento ou identidade) Paciente _____ <i>Para a realização do exame leve esse voucher.</i>
---	---

Anexos

**ANEXO A- ESCALA ABERRANT BEHAVIOR CHECKLIST- ABC
(LISTA DE CHECAGEM DE COMPORTAMENTO ABERRANTE)**

Escala ABC

INSTRUÇÕES

A escala de sintomas ABC comunitária foi elaborada para ser usada em pacientes que vivem em comunidade. Por isso o termo *paciente* é usado para se referir à pessoa que está sendo avaliada, que pode ser uma criança em idade escolar, um adolescente ou um adulto. Pontue o comportamento do paciente em relação às quatro últimas semanas. Para cada item decida se o comportamento é um problema e circule o número apropriado:

0 = não é problema;

1 = o comportamento é um problema, mas em grau leve;

2 = o problema tem gravidade moderada;

3 = o problema é grave.

Quando estiver julgando o comportamento do paciente, tenha em mente os pontos a seguir:

a) Considere a frequência com que cada comportamento acontece de forma relativa. Por exemplo, se um paciente tem em média mais acessos de fúria do que a maioria de outros pacientes que você conhece, ou do que a maioria dos seus colegas de classe, a gravidade é provavelmente moderada (2) ou grave (3), mesmo que ocorra somente uma ou duas vezes por semana. Outros comportamentos, como desobediência, provavelmente precisam ocorrer com maior frequência para merecer a pontuação máxima.

b) Considere a opinião de outros cuidadores do paciente, caso você tenha acesso a essa informação. Se o paciente tem problemas com outros, mas não com você, tente levar em conta a situação de maneira geral.

c) Tente considerar se um determinado comportamento interfere no desenvolvimento, funcionamento ou relacionamento dele/dela. Por exemplo, balançar o corpo ou retraimento social podem não perturbar outras crianças ou adultos, mas certamente atrapalha o funcionamento ou desenvolvimento individual.

Não se detenha muito tempo em cada item, sua primeira impressão geralmente é a correta.

**ANEXO A- ESCALA ABERRANT BEHAVIOR CHECKLIST- ABC
(LISTA DE CHECAGEM DE COMPORTAMENTO ABERRANTE)**

Código entrevistador: __ Data da Aplicação: ____/____/____ Registro: ____

BLOCO R- Aberrant Behavior Checklist (ABC)

RESPONSÁVEL

Medida 1: AGORA EU PRECISO POR FAVOR QUE O (A) SR(A) RESPONDA O INSTRUMENTO A SEGUIR PARA CONHECER SOBRE O COMPORTAMENTO DO(A) <NOME>. EU IREI NA SEQUÊNCIA LER CADA ITEM SEPARADAMENTE E O (A) SR(A) OLHANDO O CARTÃO RESPOSTA ME RESPONDA SE O ITEM CITADO É UM PROBLEMA OU NÃO, LEVANDO EM CONTA AS ÚLTIMAS QUATRO SEMANAS. NÃO SE DETENHA MUITO TEMPO EM CADA ITEM, SUA PRIMEIRA IMPRESSÃO GERALMENTE É A CORRETA.

01	Excessivamente ativo(a) em casa, na escola, no trabalho ou em qualquer lugar	0	1	2	3
02	Fere-se de propósito	0	1	2	3
03	Indiferente, lento(a), parado(a)	0	1	2	3
04	Agressivo(a) com outras crianças ou adultos (verbalmente ou fisicamente)	0	1	2	3
05	Procura se isolar dos outros	0	1	2	3
06	Movimentos corporais repetitivos e sem sentido	0	1	2	3
07	Barulhento(a) (ruídos grosseiros e inapropriados)	0	1	2	3
08	Grita inapropriadamente	0	1	2	3
09	Fala excessivamente	0	1	2	3
10	Crises de birra/acesso de fúria	0	1	2	3
11	Comportamentos estereotipados; movimentos anormais, repetitivos	0	1	2	3
12	Preocupado(a), fixa o olhar no vazio	0	1	2	3
13	Impulsivo(a) (age sem pensar)	0	1	2	3
14	Irritável e queixoso(a)	0	1	2	3
15	Inquieto(a), incapaz de permanecer sentado(a)	0	1	2	3
16	Retraído(a); prefere atividades solitárias	0	1	2	3
17	Estranho, comportamento esquisito	0	1	2	3
18	Desobediente; difícil de controlar	0	1	2	3
19	Grita em momentos inapropriados	0	1	2	3
20	Expressão facial imóvel, fixa; falta de resposta emocional	0	1	2	3
21	Incomoda os outros	0	1	2	3
22	Fala repetitiva	0	1	2	3
23	Não faz nada a não ser ficar sentado(a) e olhar os outros	0	1	2	3
24	Não é cooperativo	0	1	2	3
25	Depressivo(a)	0	1	2	3
26	Resiste a qualquer forma de contato físico	0	1	2	3
27	Movimenta ou balança a cabeça de trás para frente repetidamente	0	1	2	3
28	Não presta atenção às instruções	0	1	2	3
29	Os pedidos têm que ser atendidos imediatamente	0	1	2	3
30	Isola-se de outras crianças ou de adultos	0	1	2	3
31	Tumultua as atividades em grupo	0	1	2	3
32	Fica sentado(a) ou em pé na mesma posição por muito tempo	0	1	2	3
33	Fala sozinho(a) em voz alta	0	1	2	3
34	Chora por mínimos aborrecimentos e machucados	0	1	2	3
35	Movimentos repetitivos das mãos, do corpo ou da cabeça	0	1	2	3
36	O humor muda rapidamente	0	1	2	3
37	Não acompanha as atividades estruturadas (não reage)	0	1	2	3
38	Não permanece sentado (ex. durante as lições ou outras atividades, refeições etc.)	0	1	2	3
39	Não fica sentado(a) nem por um tempo mínimo	0	1	2	3
40	Difícil alcançá-lo(la), contatá-lo(la) ou chegar até ele(ela)	0	1	2	3
41	Chora e grita inapropriadamente	0	1	2	3
42	Prefere ficar sozinho(a)	0	1	2	3
43	Não tenta se comunicar por palavras ou gestos	0	1	2	3
44	Distrai-se com facilidade	0	1	2	3
45	Balança ou agita as mãos ou pés repetidamente	0	1	2	3
46	Repete várias vezes uma palavra ou frase	0	1	2	3
47	Bate os pés, ou faz barulho estrondoso com objetos ou bate portas com força	0	1	2	3
48	Constantemente corre ou pula em torno do cômodo	0	1	2	3
49	Balança o corpo para trás e para frente repetidamente	0	1	2	3
50	Causa machucados em si mesmo	0	1	2	3
51	Não presta atenção quando falam com ele(ela)	0	1	2	3
52	Pratica violência contra si próprio	0	1	2	3
53	Inativo(a), nunca se move espontaneamente	0	1	2	3
54	Tende a ser excessivamente ativo(a)	0	1	2	3
55	Reage negativamente ao contato afetivo	0	1	2	3
56	Ignora propositalmente as instruções	0	1	2	3
57	Tem acesso de fúria ou birra quando contrariado	0	1	2	3
58	Demonstra pouca reação social aos outros	0	1	2	3

ANEXO A- ESCALA ABERRANT BEHAVIOR CHECKLIST- ABC
(LISTA DE CHECAGEM DE COMPORTAMENTO ABERRANTE)

Cartão ABC

0	→	Não há problema
1	→	O comportamento é um problema, mas em grau leve
2	→	O comportamento é um problema, mas em grau moderado
3	→	O problema é grave

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Nutrição
Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos



Relatório de trabalho de campo

Análise da concentração sérica de ferritina em crianças e adolescentes e com transtorno do espectro autista: estudo transversal sobre a influência do comportamento

Giliane Fraga Monk

Pelotas, 2019

Sumário

1 Logística.....	81
2 Entrevistadores.....	81
3 Coleta de dados.....	81
3.1 Controle de qualidade dos dados.....	82
3.2 Digitação e processamento de dados.....	82
4 Perdas.....	82
6 Modificações do projeto de pesquisa.....	82

1 Logística

O trabalho de campo iniciou em outubro de 2018 e foi concluído em março de 2019 e foi coordenado pelas mestrandas, que realizaram as seguintes atividades:

- Escrita e submissão do Projeto Geral para o Comitê de Ética e Pesquisa;
- Elaboração dos instrumentos para coleta de dados;
- Treinamento das equipes para realização da coleta e digitação de dados;
- Estudo piloto;
- Triagem dos sujeitos de pesquisa;
- Análise estatística dos dados.

2 Entrevistadores

Os dados foram obtidos por meio de entrevistas estruturadas realizadas por duas mestrandas do Programa de Pós-graduação em nutrição e alimentos da Faculdade de Nutrição da UFPel previamente treinadas. Para minimizar desconforto ao paciente, o procedimento de coleta de sangue foi realizado em um laboratório de referência na cidade, com profissionais técnicos experientes, responsáveis e treinados para esse procedimento dentro das técnicas estabelecidas. Os pacientes em risco nutricional foram encaminhados para atendimento no ambulatório de pediatria da Famed/UFPel.

3 Coleta de dados

O questionário geral contendo informações sobre a saúde da criança/ou adolescente, características sociodemográficas e antropométricas foram respondidos pelos pais ou responsáveis. Os responsáveis também receberam encaminhamento para realização do exame de sangue de hemograma completo e ferritina sérica. As variáveis analisadas foram as sociodemográficas (escolaridade materna (anos); idade da criança/adolescentes (anos); sexo (masculino e feminino), cor da pele (branca e não branca), índice de massa

corporal (IMC) para idade, uso de antipsicótico (sim ou não) que foram obtidas do questionário geral e o desfecho foram as variáveis bioquímicas (ferritina ng.mL^{-1} , hemoglobina (Hb) g.dL^{-1} e volume corpuscular médio (VCM) fL).

3.1 Controle de qualidade dos dados

A qualidade dos dados foi assegurada por um conjunto de medidas adotadas previamente ao trabalho de campo. As pesquisadoras realizaram ainda reuniões periódicas com a equipe de pesquisa, para acompanhamento do trabalho e esclarecimento de dúvidas relativas as etapas do protocolo de atendimento e preenchimento dos instrumentos. Os questionários foram revisados com dupla checagem de dados e tabulados pelas alunas de graduação. Uma planilha para controle das crianças e adolescentes já entrevistadas foi mantida no local de coleta, a fim de evitar questionários duplicados decorrentes de duas entradas de dados do mesmo indivíduo.

3.2 Digitação e processamento de dados

Os dados foram duplamente digitados no EpiData® versão 3.1, sendo os participantes identificados por um código individual, no momento de ingresso no protocolo de pesquisa. Na sequência os dados foram transferidos e analisados no software Stata® versão 11.

4 Perdas

Foram considerados como perdas os participantes os quais após três ligações telefônicas não realizaram a coleta de sangue no laboratório de análises clínicas vinculados a pesquisa.

5 Modificações do projeto de pesquisa

A estratégia de análise de dados foi revisada e redirecionada com o intuito de investigar a variação por faixa etária dos estados de depleção de ferro, deficiência de ferro e anemia. Dessa maneira a concentração de Hb e o VCM foram incluídos nas análises as quais foram ajustadas para potenciais fatores confundidores. Ainda, optou-se por não utilizar a escala *Aberrant behavior checklist* (ABC), pois após análise estatísticas a escala não mostrou

resultados relevantes não se mostrando relacionada com nenhum dos desfechos e também por ser uma escala mais utilizada em estudos de intervenção.

Parte 2- Manuscrito

Elaborado de acordo com as normas do Jornal de Pediatria

Reserva de ferro reduzida em crianças com transtorno do espectro autista

Autores: Giliane F Monk¹, Josiane C Luçardo², Thais Martins-Silva³, Mariane S Dias⁴, Mayra P Fernandes⁵, Juliana C Maia⁶, Juliana S Vaz⁷, Sandra C Valle⁸.

1. Graduada em Nutrição, Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos da Universidade Federal de Pelotas, giliane.monk@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/0172105001356166>, ORCID:0000-00017169-9304.

Contribuição no estudo: Participação na concepção, delineamento, aquisição de dados, análise e interpretação de dados e a escrita do artigo

2. Graduada em Nutrição, Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos Universidade Federal de Pelotas, josilucardo@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/5873415744730794>, ORCID: 0000-0002-8208-0678.

Contribuição no estudo: Participação na concepção, delineamento, aquisição de dados, análise e interpretação de dados e a escrita do artigo

3. Mestre em Epidemiologia, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, thaismartins88@hotmail.com, <http://lattes.cnpq.br/9263467453151527>, ORCID: 0000-0001-5049-2435.

Contribuição no estudo: No delineamento e análise dos dados

4. Mestre em Saúde Pública, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, marianedias.md@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/4603300688083258>, ORCID: 0000-0003-4995-4748

Contribuição no estudo: No delineamento e análise dos dados

5. Mestre em Epidemiologia e Mestre em Nutrição e Alimentos, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, pfmayra@hotmail.com, <http://lattes.cnpq.br/6079888078032398>, ORCID: 0000-0001-9564-4674.

Contribuição no estudo: Na concepção e divulgação do estudo.

6. Mestre em Saúde e Comportamento, Professora Auxiliar de Neuropediatria da Faculdade de Medicina na Universidade Federal de Pelotas, jucmaia@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/7625151215932807>, ORCID:

Contribuição no estudo: Na concepção e divulgação do estudo.

7. Doutorado em Nutrição, Professora adjunta da Faculdade de Nutrição na Universidade Federal de Pelotas, juliana.vaz@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/5991995630527653>, ORCID: 0000-0002-2880-767X.

Contribuição no estudo: Na concepção e delineamento do estudo, análise e interpretação de dados, revisão crítica do conteúdo intelectual relevante e aprovação final da versão a ser submetida

8. Doutorado em Ciências Biológicas-Fisiologia, Professora da Faculdade de Nutrição na Universidade Federal de Pelotas, sandracostavalle@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/3126369067313569>, ORCID:0000-0003-1176-7402.

Contribuição no estudo: Na concepção e delineamento do estudo, análise e interpretação de dados, revisão crítica do conteúdo intelectual relevante e aprovação final da versão a ser submetida

Declaração de conflito de interesse: Os autores declaram que não há conflito de interesse.

Instituição ao qual o trabalho está vinculado: Universidade Federal de Pelotas, Pelotas-RS, Brasil.

Autor para pré-publicação e correspondência: Sandra Costa Valle

Endereço: Rua Gomes Carneiro nº1, Porto, Pelotas-RS.

CEP: 96610-000

Telefone: 32843838

Endereço eletrônico: sandracostavalle@gmail.com

Fonte financiadora do projeto: Esse trabalho recebeu financiamento e apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Número total de palavras no texto: 2.470

Número total de palavras no resumo: 243

Número de tabelas, gráficos e figuras: 2

Resumo

Objetivo: investigar a concentração de ferritina e hemoglobina (Hb) em crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista (TEA).

Método: estudo transversal conduzido de outubro de 2018 a março de 2019 em um Núcleo de Neurodesenvolvimento do Sistema Único de Saúde em Pelotas/RS. Foram avaliados 57 pacientes entre 3 e 18 anos de idade. A concentração sérica de ferritina e Hb foram dosadas; A reserva de ferro reduzida foi definida por ferritina $< 30\mu\text{g/dL}$ e presença de anemia por Hb abaixo de $11,5\text{ g.dL}^{-1}$ ou $12,0\text{ g.dL}^{-1}$, respectivamente para as faixas etárias entre 2 e 12 e >12 anos. Dados clínicos e sociodemográficos foram coletados por questionário padronizado. Análises descritivas entre as variáveis bioquímicas, sociodemográficas e clínicas foram realizadas por testes não paramétricos e regressão linear.

Resultados: a média de idade foi $8,5\pm 3,1$ anos, a maioria do sexo masculino, de cor branca, com uso de antipsicótico e excesso de peso. A escolaridade materna foi igual ou superior a 9 anos (63,2%), a prevalência de reserva de ferro reduzida e anemia foi 21,1% e 7,0%, respectivamente. A análise ajustada indicou que 17,0% da concentração sérica de ferritina foi atribuída a escolaridade materna e a idade. A reserva de ferro foi menor entre crianças com idade ≤ 5 anos, quando comparada aquelas com idade acima de 5 anos.

Conclusão: a reserva de ferro foi reduzida em crianças com TEA na faixa etária igual ou inferior a 5 anos de idade, apesar da ausência de anemia.

Palavras-chave: transtorno do espectro autista; ferritina; hemoglobina; anemia; deficiência de ferro.

Abstract

Objective: To investigate the concentration of ferritin and hemoglobin (Hb) in children and adolescents with autistic spectrum disorder (ASD).

Method: Cross-sectional study conducted from October 2018 to March 2019 in a Neurodevelopment Center of the Unified Health System in Pelotas / RS. We evaluated 57 patients between 3 and 18 years of age. Serum ferritin and Hb concentrations were measured; Reduced iron stores were defined as ferritin $<30\mu\text{g} / \text{dL}$ and presence of Hb anemia below $11,5 \text{ g.dL}^{-1}$ or $12,0 \text{ g.dL}^{-1}$, respectively for ages 2 to 12 and >12 years. Clinical and sociodemographic data were collected by a standardized questionnaire. Descriptive analyzes between the biochemical, sociodemographic and clinical variables were performed by nonparametric tests and linear regression.

Results: The mean age was 8.5 ± 3.1 years, most of them white, with antipsychotic and overweight. Maternal education was 9 years or older (63,2%), the prevalence of reduced iron stores and anemia was 21,1% and 7,0%, respectively. Adjusted analysis indicated that 17.0% of serum ferritin concentration was attributed to maternal education and age. Iron stores were lower among children aged <5 years when compared to children older than 5 years.

Conclusion: Iron stores were reduced in children with ASD aged 5 years and under, despite the absence of anemia.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; ferritins; hemoglobins; iron deficiency.

Introdução

A concentração sérica de ferritina é utilizada para estimar o conteúdo de ferro armazenado no organismo, especialmente no fígado, baço e medula óssea. Cada $1 \mu\text{g.L}^{-1}$ da proteína corresponde a $120 \mu\text{g.kg}$ de peso corporal⁻¹, sendo a depleção de ferro indicada por valores abaixo de $12 \mu\text{g.L}^{-1}$ em crianças menores de 5 anos e abaixo de $15 \mu\text{g.L}^{-1}$ para crianças entre 5 e 12 anos¹. Entretanto, segundo consenso da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) a ferritina deveria ficar acima de $30 \mu\text{g.L}^{-1}$ uma vez que um valor abaixo de $15 \mu\text{g.L}^{-1}$ indica depleção grave de ferro. No entanto, a ferritina é uma proteína de fase aguda influenciada pela presença de doença hepática, processo infeccioso e inflamatório e sua concentração deve ser interpretada com cuidado nestas condições¹.

O status da insuficiência de ferro pode ser determinada pelos estágios de depleção, deficiência de ferro e anemia, sendo que nesta última as repercussões tornam-se visíveis. O diagnóstico de anemia é estabelecido através da dosagem de hemoglobina (Hb) com valores abaixo de 11g.dL^{-1} e $11,5 \text{g.dL}^{-1}$ para crianças de 6 a 60 meses e de 5 a 11 anos de idade, respectivamente¹.

Sabe-se que na população pediátrica a deficiência de ferro é muito frequente, porém ela é ainda mais comum em transtornos do desenvolvimento infantil como o transtorno do espectro autista (TEA)^{2,3}. O tempo de exposição à deficiência de ferro causa comprometimento neurológico importante, que pode ser irreversível mesmo após um tratamento adequado³⁻⁶.

O TEA é uma condição clínica de saúde, caracterizado por comprometimento em dois domínios centrais: comunicação social e comportamento restritivo e repetitivo de interesses⁷. A estimativa de sua prevalência varia muito entre os países, mas no geral todos mostram uma tendência ascendente anual^{8,9}. A nível mundial foi estimado que

aproximadamente 1% da população pediátrica tenha TEA, já no Brasil é possível que exista 2 milhões de pessoas com este diagnóstico⁹⁻¹¹. Apesar de muitas evidências, por tratar-se de um transtorno multifatorial, a etiologia do TEA não foi plenamente compreendida. No entanto, estudos recentes indicam que fatores genéticos são os principais determinantes causais e encontram-se fortemente associados a fatores ambientais, a exemplo de intercorrências perinatal e neonatal, exposição precoce a fármacos e a concentração de elementos traço¹²⁻¹⁴.

O ferro é um oligoelemento potencialmente vinculado ao TEA sua redução no organismo tem repercussões deletérias, em especial no encéfalo com prejuízos a cognição e ao comportamento^{3,15}. A avaliação clínica não é o suficiente para detecção precoce da deficiência de ferro, sendo recomendada a dosagem da concentração da ferritina, uma vez que intervenções na fase de depleção das reservas cursam com melhores resultados, em especial quanto ao déficit cognitivo^{1,16}.

Especialmente nas crianças e adolescentes com TEA a investigação do “*status*” de ferro mostra-se importante visto que grande parte delas possuem comprometimento comportamental e intelectual, que pode ser agravado em condições de redução do mineral⁴. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi investigar a concentração de ferritina e hemoglobina, assim como fatores associados em crianças e adolescentes com TEA.

Métodos

Estudo transversal realizado no Núcleo de Neurodesenvolvimento da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, Pelotas-RS. O rastreamento de pacientes foi realizado de outubro de 2018 a março de 2019. Foram convidadas a participar no presente estudo pacientes que atenderam os seguintes critérios de inclusão: i) ter entre 3 a 18 anos; e ii) ausência de diagnóstico médico de neuropatias e cardiopatia

congenita; iii) uso de suplementação de ferro e vitaminas que interferissem nos exames bioquímicos (ácido fólico ou cobalamina). Das 82 crianças rastreadas nos atendimentos ambulatoriais, 74 pais ou responsáveis manifestaram interesse em participar da pesquisa. Destes, 17 pacientes não realizaram a coleta de sangue por apresentarem dificuldade na sua realização, representando uma perda de 22%. Foram incluídos no presente estudo 57 pacientes.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, sob protocolo nº 2.835.793. Todos os participantes da pesquisa identificados com depleção de ferro, deficiência de ferro e anemia receberam orientação nutricional. Aqueles com diagnóstico de anemia foram encaminhados para o ambulatório de pediatria da mesma instituição

Variáveis de exposição

Foram avaliadas as seguintes variáveis sociodemográficas: escolaridade materna (anos); idade da criança/adolescentes (anos); sexo (masculino e feminino), cor da pele (branca e não branca), índice de massa corporal (IMC) em escore-z para idade, uso de antipsicótico (sim ou não).

O peso foi aferido em balança digital (TRENTIN®), com capacidade de 150 kg e precisão de 100 g, com a criança ou adolescente usando roupas leves, descalço, com os braços estendidos ao longo do corpo e olhando para frente. A estatura foi medida com estadiômetro vertical acoplado a balança, com 213 cm e precisão de 0,1 cm. As medidas foram coletadas por duas nutricionistas treinadas e após calculado o escore-z do IMC para idade com auxílio dos softwares WHO Anthro® e Antroplus®^{17,18}. Para a classificação do excesso de peso foi considerado: ausência $IMC \leq +1$ escore-z e presença $IMC > +1$ escore-z^{17,18}.

Variáveis de desfecho

Foram consideradas variáveis de desfecho a concentração sérica de ferritina (ng.mL^{-1}), a concentração sanguínea de Hb (g.dL^{-1}) e o VCM (fL). Uma amostra de 5 mL de sangue foi coletada em laboratório de análises clínicas, por meio de punção venosa, sem jejum prévio. Este procedimento foi realizado por profissionais técnicos experientes para esse procedimento, obedecendo as técnicas vigentes estabelecidas. As amostras de sangue foram processadas e o soro imediatamente analisado em equipamento automático para determinação das variáveis bioquímicas.

A análise hematológica da hemoglobina (g.dL^{-1}) e o VCM (fL) foi determinada pelo método de impedância conforme as instruções estabelecidas pelo fabricante (Mindray®, China). A concentração de ferritina (ng.mL^{-1}) foi determinada por quimioluminescência seguindo a recomendação do fabricante (Abbott®, Chicago, USA).

Considerou-se anemia valores de Hb abaixo de $11,5 \text{ g.dL}^{-1}$ para crianças de 2 a 12 anos e abaixo $12,0 \text{ g.dL}^{-1}$ para os maiores de 12 anos de idade¹. O VCM indica o tamanho do eritrócito na deficiência de ferro temos a microcitose, considerou-se deficiência de ferro valores de VCM abaixo de 70fL, 77fL e 78fL, para crianças com idade igual ou inferior a 5 anos, entre 6 e 12 anos e acima de 12 anos, respectivamente¹. Foi considerada depleção das reservas corporais de ferro quando a concentração de ferritina ficou abaixo de 7 ng.mL^{-1} para a idade de 2 a 15 anos e de 12 ng.mL^{-1} e de 15 ng.mL^{-1} , para meninas e meninos acima de 15 anos, respectivamente¹. A Sociedade Brasileira de Pediatria¹ recomenda a detecção precoce da depleção e propõe que a concentração de ferritina deve ficar acima de $30 \mu\text{g/dL}$. Este parâmetro foi tomado como referência neste estudo para a identificação de uma reserva de ferro reduzida.

Análises estatísticas

Os dados foram duplamente digitados no EpiData® versão 3.1, transferidos e analisados no software Stata® versão 11. Os resultados são apresentados como frequência absoluta e relativa, média $\pm$ desvio padrão, mediana e intervalo interquartil (IIQ₂₅₋₇₅). A distribuição das variáveis foi avaliada pelo teste não paramétrico de *Shapiro Wilk*, para comparar variáveis assimétricas entre dois ou três grupos de exposição utilizou-se os testes de *Mann-Whitney e Kruskal Wallis*, respectivamente.

A associação independente entre cada faixa etária do estudo e a concentração de ferritina e de Hb foi testada usando análise de regressão linear ajustada. As variáveis de ajuste foram escolaridade da mãe, idade, sexo, cor da pele, uso de antipsicóticos e excesso de peso. As concentrações de ferritina e Hb mostraram distribuição assimétrica e foram transformadas em logaritmo, sendo os coeficientes β das análises bruta e ajustada mostrados na sua forma exponencial. Este resultado deve ser interpretado como a porcentagem de mudança no nível de ferritina e Hb em relação ao grupo de referência - exemplo: se o coeficiente β for 1,20 significa 20% acima do grupo de referência. Examinou-se também o coeficiente determinação (R^2) ajustado. Optou-se por manter no ajuste as variáveis estatisticamente significativas para explicar a variabilidade do modelo. O erro α aceitável foi $< 5\%$.

Resultados

A maior parte da amostra tinha entre 6 e 10 anos de idade (52%), era do sexo masculino (80%), de cor da pele branca (77%), fazia uso de antipsicótico (59%) e apresentava excesso de peso (59%). A maioria frequentava a escola (91%) e tinha mães com nove anos ou mais de estudo (63%). A mediana (IIQ) da concentração de ferritina foi de 44,7(IIQ=29,0-61,8) ng.mL⁻¹, de Hb 12,5(IIQ= 12,2-13,0) g.dL⁻¹ e de VCM 82(IIQ= 80-84) fL. (Tabela 1). A depleção de ferro foi 3,5% e a deficiência de ferro e anemia prevaleceram para 7,0% das crianças e adolescentes (dados não apresentados).

A prevalência de uma reserva de ferro reduzida na amostra foi 21,1% (dados não apresentados). A concentração de ferritina foi maior na faixa etária de 6 a 10 anos (52,9; IIQ= 31,5-77,1), comparada as apresentadas na idade ≤ 5 anos (26,8; IIQ= 19,3-40,5) e ≥ 11 anos (49,8; IIQ= 42,8-66,7). Já a concentração de Hb foi maior na idade ≥ 11 anos (13,1; IIQ= 12,4-13,8) comparada à de crianças ≤ 5 anos (12,3; IIQ= 11,9-12,8) e daquelas de 6 a 10 anos (12,5; IIQ= 12,2-12,9). O VCM foi maior na idade de 6 a 10 anos (83,0; IIQ= 80,0-85,0) comparado ao de crianças com idade ≤ 5 anos (79,5; IIQ= 73,5-82,8) e ≥ 11 anos (82,0; IIQ= 79,0-86,0) (Tabela 1).

Na análise de regressão ajustada as crianças entre seis e dez anos de idade e os adolescentes apresentaram uma concentração de ferritina sérica 99% maior em relação as crianças com idade igual ou inferior a cinco anos. Ainda, constatou-se que 17% da variabilidade da concentração de ferritina foi atribuída à escolaridade materna e a idade da amostra (Tabela 2).

Discussão

Neste estudo, aproximadamente um quinto das crianças e adolescentes com TEA apresentaram *status* reduzido de ferro. Entretanto, a faixa etária com 5 anos ou menos caracterizou-se com uma menor reserva de ferro corpórea, comparada as faixas etárias maiores deste estudo. A variabilidade da reserva de ferro foi explicada pela escolaridade materna e pela idade da amostra em 17%.

A relação entre TEA e as reservas de ferro corpóreo tem sido amplamente investigada uma vez que este mineral participa ativamente da neurotransmissão, em especial das vias dependentes de monoaminas incluindo serotonina, dopamina e noradrenalina³⁻⁶. Além disso, foram identificadas alterações específicas as quais relacionaram-se a deficiência de ferro^{3,15}.

Segundo Herguner et al. (2012)¹⁹ pessoas com TEA tem maior risco de apresentarem deficiência de ferro e anemia relacionado a uma menor ingestão de ferro dietético, resultado de suas preferências alimentares restritas. Entretanto, os determinantes do metabolismo e da deficiência de ferro especificamente no TEA não foram estabelecidos e podem incluir um mecanismo genético subjacente ainda não identificado. Pesquisas têm investigado a influência da deficiência de ferro na plasticidade neuronal, nas alterações de comportamento, na presença de sintomas gastrointestinais e na má absorção de pessoas com TEA^{16,20}.

Estudos realizados no Canadá, Inglaterra e Israel indicaram que a depleção de ferro e a anemia são mais frequentes nas pessoas com TEA do que na população em geral^{19,20}. Em nosso estudo, a depleção de ferro e a anemia foram identificadas em uma parcela pequena da amostra (4%). Apesar disso, uma reserva de ferro abaixo de 30 $\mu\text{g.L}^{-1}$ foi observada em 26% nas crianças com idade igual ou inferior a 5 anos. Um estudo realizado na Turquia também mostrou que a ferritina foi significativamente menor em crianças abaixo de 6 anos¹⁹.

Segundo a SBP¹ a ferritina sérica deveria ficar acima de 30 $\mu\text{g.L}^{-1}$ uma vez que um valor abaixo de 15 $\mu\text{g.L}^{-1}$ indica depleção grave de ferro e a presença de sintomas manifestos. Além de tudo, do ponto de vista fisiológico níveis de ferritina acima de 30 $\mu\text{g.L}^{-1}$ permitem um desenvolvimento neurológico normal, uma vez que o mineral está presente em uma variedade de processos encefálicos¹. Por outro lado, uma menor reserva de ferro reflete em prejuízos na mielinização axonal, na função do hipocampo e no metabolismo energético encefálico²¹. Nesse contexto, pesquisas atuais direcionam-se à investigação do impacto da deficiência de ferro, porém na ausência de anemia, sobre regiões específicas do encéfalo.

Sabe-se que uma redução na concentração de ferro nas fases iniciais do desenvolvimento humano impacta de maneira negativa na mielinização da substância branca, na plasticidade sináptica e na síntese e funcionamento de diferentes neurotransmissores. Dentre estes últimos encontram-se os sistemas de dopamina, noradrenalina e serotonina e um marcante prejuízo no desenvolvimento cognitivo, comportamental e motor^{3,5,6,19,22,23}. Além disso, esses efeitos parecem ter repercussões a longo prazo uma vez que foram descritas alterações deletérias no desenvolvimento de habilidades cognitivas, comportamentais, linguagem e capacidades motoras das crianças, até mesmo após o tratamento precoce por mais de uma década, especialmente em crianças pouco estimuladas ou de baixo nível social e econômico^{1,16}. Ainda, uma metanálise verificou que a deficiência de ferro pode influenciar a função sináptica e explicar anormalidades emocionais e comportamentais associadas ao TEA¹⁶.

Nesse contexto é presumível que uma reserva de ferro abaixo de 30 $\mu\text{g.L}^{-1}$, a exemplo da observada no presente estudo para crianças com idade igual ou inferior a 5 anos, caracterize-se como um fator negativo para o agravamento do comprometimento comportamental e cognitivo de pessoas com TEA^{19,24-27}.

No presente estudo inicialmente a concentração de ferritina mostrou-se maior entre crianças e adolescentes com excesso de peso, do que entre aquelas sem excesso de peso. No entanto, quando o escore-z do IMC foi incluído na análise de regressão essa variável não foi estatisticamente relevante para a concentração de ferritina.

Já um estudo realizado com adolescentes neurotípicos mostrou uma maior concentração de ferritina sérica naqueles com excesso de peso, quando comparados aos com peso adequado. Além disso, o nível de ferritina foi positivamente correlacionado ao aumento do IMC²⁸. Uma explicação plausível neste caso é que as citocinas inflamatórias ativadas em resposta à obesidade resultem em diminuição da liberação de

ferro e aumento do nível de ferritina sérica. Entretanto, esse mecanismo de inflamação induzida pela obesidade resulta em deficiência de ferro intracelular²⁸.

Este estudo tem algumas limitações. A primeira refere-se a natureza do delineamento do estudo limita estabelecer uma relação de causalidade. A segunda refere-se a perda de pacientes pela dificuldade das crianças para coleta de sangue. Apesar da mesma ter sido prevista durante a elaboração do protocolo, vale ressaltar que as coletas de sangue foram conduzidas por equipe especializada em coleta bioquímica para o público pediátrico. A terceira, é a ausência de dados de dieta que poderiam explicar a carência de ferro dietética. Quanto aos pontos fortes do estudo destacam-se a aplicação de instrumentos padronizados, a equipe treinada, e o uso de um marcador bioquímico.

Conclui-se que a reserva de ferro foi reduzida em crianças com TEA com idade igual ou abaixo de 5 anos, apesar da ausência de anemia. Ressalta-se que todas as crianças e adolescentes com TEA devem receber uma investigação dos *status* de ferro e hemograma como parte da primeira linha de investigação no seu atendimento clínico de rotina. No entanto, estudos adicionais se fazem necessários para estabelecer a relação entre a reserva de ferro e o TEA.

Agradecimentos

Agradecemos imensamente a colaboração de todos os participantes do estudo, a toda nossa equipe que se dedicaram incansavelmente para essa pesquisa. Nosso agradecimento aos integrantes do Núcleo de Neurodesenvolvimento da Universidade Federal de Pelotas que nos acolheram e viabilizaram a realização desta pesquisa. Ao Laboratório Novara[®] pelo subsídio na coleta de sangue e análise bioquímica dos exames de sangue.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Pediatria. Consenso sobre anemia ferropriva: mais que uma doença, uma emergência médica! São Paulo: Departamento Científico de Nutrologia Hematologia-Hemoterapia; 2012. Disponível em https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/.pdf
2. Bilgiç A, Gürkan K, Türkoğlu S, Akça ÖF, Kılıç BG, Uslu R. Iron deficiency in preschool children with autistic spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2010;4(4):639-44.
3. Chen MH, Su TP, Chen YS, Hsu JW, Huang KL, Chang WH, et al. Association between psychiatric disorders and iron deficiency anemia among children and adolescents: a nationwide population-based study. *BMC psychiatry*. 2013; 13:161.
4. Alkaissi A, Ghawadra S. Association between Autism Spectrum Disorder and Iron Deficiency in Children Diagnosed Autism Spectrum Disorder in the Northern West Bank. *Journal of Health, Medicine and Nursing*. 2015; Vol.16:1-10.
5. Nnah IC, Wessling-Resnick M. Brain Iron Homeostasis: A Focus on Microglial Iron. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2018;11(4).
6. Tseng PT, Cheng YS, Chen YW, Stubbs B, Whiteley P, Carvalho AF, et al. Peripheral iron levels in children with autism spectrum disorders vs controls: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition research (New York, NY)*. 2018; 50:44-52.
7. American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-V)* (5th ed.) Washington, DC: American Psychiatric Association.
8. Paula CS, Ribeiro SH, Fombonne E, Mercadante MT. Brief report: prevalence of pervasive developmental disorder in Brazil: a pilot study. *Journal of autism and developmental disorders*. 2011;41(12):1738-42.

9. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries* (Washington, DC: 2002). 2018;67(6):1-23.

10. Fombonne E, Marcin C, Manero AC, Bruno R, Diaz C, Villalobos M, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Guanajuato, Mexico: The Leon survey. *Journal of autism and developmental disorders*. 2016;46(5):1669-85.

11. Lyra L, Rizzo LE, Sunahara CS, Pachito DV, Latorraca COC, Martimbianco ALC, et al. What do Cochrane systematic reviews say about interventions for autism spectrum disorders? *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 2017;135(2):192-201.

12. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14(3):281-92.

13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA) / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 86 p.: il. ISBN 978-85-334-2089-2

14. Gomes PTM, Lima LHL, Bueno MKG, Araújo LA, Souza NM. Autism in Brazil: a systematic review of family challenges and coping strategies. *Jornal de Pediatria*. 2015; 91:111-21.

15. Fujiwara T, Morisaki N, Honda Y, Sampei M, Tani Y. Chemicals, Nutrition, and Autism Spectrum Disorder: A Mini-Review. *Front Neurosci*. 2016; 10:174.

16. Saghazadeh A, Ahangari N, Hendi K, Saleh F, Rezaei N. Status of essential elements in autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *Reviews in the neurosciences*. 2017;28(7):783-809.
17. World Health Organization - Multicentre Growth Reference Study Group: WHO Child Growth Standards: Length/ height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva, World Health Organization, 2006. Available at: http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/index.Html
18. World Health Organization. Growth reference data for 5-19 years. 2007. Disponível em: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html
19. Herguner S, Kelesoglu FM, Tanidir C, Copur M. Ferritin and iron levels in children with autistic disorder. *European journal of pediatrics*. 2012;171(1):143-6.
20. Todorich B, Pasquini JM, Garcia CI, Paez PM, Connor JR. Oligodendrocytes and myelination: the role of iron. *Glia*. 2009;57(5):467-78.
21. Armitage AE, Moretti D. The Importance of Iron Status for Young Children in Low- and Middle-Income Countries: A Narrative Review. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2019;12(2).
22. Vallee L. [Iron and Neurodevelopment]. *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2017;24(5s):5s18-5s22.
23. Larson LM, Phiri KS, Pasricha SR. Iron and Cognitive Development: What Is the Evidence? *Annals of nutrition & metabolism*. 2017;71 Suppl 3:25-38.
24. Gunes S, Ekinici O, Celik T. Iron deficiency parameters in autism spectrum disorder: clinical correlates and associated factors. *Italian journal of pediatrics*. 2017;43(1):86.
25. Sidrak S, Yoong T, Woolfenden S. Iron deficiency in children with global developmental delay and autism spectrum disorder. *Journal of paediatrics and child*

health. 2014;50(5):356-61.

26. Graf-Myles J, Farmer C, Thurm A, Royster C, Kahn P, Soskey L, et al. Dietary adequacy of children with autism compared with controls and the impact of restricted diet. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*. 2013;34(7):449-59.

27. Liu X, Liu J, Xiong X, Yang T, Hou N, Liang X, et al. Correlation between Nutrition and Symptoms: Nutritional Survey of Children with Autism Spectrum Disorder in Chongqing, China. *Nutrients*. 2016;8(5).

28. Shattnawi KK, Alomari MA, Al-Sheyab N, Bani Salameh A. The relationship between plasma ferritin levels and body mass index among adolescents. *Scientific Reports*. 2018;8(1):15307.

Tabela 1: Concentração sérica de ferritina, hemoglobina e volume corpuscular médio (VCM) de acordo com características sociodemográficas e clínicas de crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista. Núcleo de Neurodesenvolvimento, Pelotas, 2018-2019 (n=57).

Variáveis	Distribuição amostral	Ferritina (ng.mL ⁻¹)	Hemoglobina (g.dL ⁻¹)	VCM (fL)
	% (n)	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)
		valor-p	valor-p	valor-p
Escolaridade materna (anos)				
≤ 8	36,8 (21)	46,3 (39,6 - 58,1)	12,5 (12,2 - 13,6)	81,0 (79,0 - 83,5)
≥ 9	63,2 (36)	44,7 (23,0 - 64,9)	12,6 (12,1 - 13,0)	82,5 (80,0 - 85,0)
		0,487 ^a	0,602 ^a	0,454 ^a
Idade (anos)				
≤ 5	21,1 (12)	26,8 (19,3 - 40,5)	12,3 (11,9 - 12,8)	79,5 (73,5 - 82,8)
6 a 10	52,6 (30)	52,9 (31,5 - 77,1)	12,5 (12,2 - 12,9)	83,0 (80,0 - 85,0)
≥ 11	26,3 (15)	49,8 (42,8 - 66,7)	13,1 (12,4 - 13,8)	82,0 (79,0 - 86,0)
		0,005 ^b	0,019 ^b	0,031 ^b
Sexo				
Masculino	80,7 (46)	47,4 (29,0 - 71,4)	12,5 (12,2 - 13,1)	82,0 (79,8 - 84,0)
Feminino	19,3 (11)	39,4 (19,1 - 44,7)	12,5 (12,2 - 12,8)	82,0 (80,0 - 85,0)
		0,089 ^a	0,700 ^a	0,887 ^a
Cor da pele				
Branca	77,2 (42)	45,5 (31,7 - 63,0)	12,5 (12,2 - 13,3)	82,0 (79,8 - 83,3)
Não branca	22,8 (15)	41,4 (21,5 - 60,4)	12,5 (12,2 - 13,0)	83,0 (80,0 - 88,0)
		0,365 ^a	0,682 ^a	0,087 ^a
Uso de antipsicótico				
Sim	59,6 (34)	48,4 (39,6 - 61,8)	12,5 (12,2 - 13,0)	82,0 (79,8 - 84,3)
Não	40,4 (23)	39,4 (22,1 - 71,4)	12,6 (11,9 - 13,0)	82,0 (80,0 - 84,0)

		0,148 ^a	0,690 ^a	0,442 ^a
Excesso de peso ^{1,2}				
Sim	59,7 (34)	47,4 (42,2 - 71,4)	12,5 (12,2 - 13,0)	82,0 (79,8 - 83,3)
Não	33,3 (19)	31,5 (16,3 - 63,0)	12,7 (11,7 - 13,4)	82,0 (80,0 - 84,0)
		0,022 ^a	0,845 ^a	0,794 ^a

¹ Classificação pelo escore Z do índice de massa corporal (IMC-z) para a idade, ausência: IMC-z ≤ 1, presença: IMC-

z > 1. ² Variável com 4 dados faltantes;

^a *P* valor refere-se ao teste Mann-Whitney;

^b *P* valor refere-se ao teste Kruskal-Wall

Tabela 2: Regressão linear bruta e ajustada da concentração de ferritina e de hemoglobina segundo faixa etária em crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista. Núcleo de Neurodesenvolvimento, Pelotas, 2018-2019 (n= 57).

Log Ferritina (ng.mL ⁻¹)			
Idade (anos)	β (IC 95%) ^a	R ² ajustado ^{a,b}	P
≤ 5	Ref.		
6 a 10	1,99 (1,31-3,04)	17,0	0,004
≥ 11	2,18 (1,35- 3.56)		
Log Hemoglobina (g.dL ⁻¹)			
Idade (anos)	β (IC 95%) ^a	R ² ajustado ^{a,b}	P
≤ 5	Ref.		
6 a 10	1,04 (0,99- 1,08)	13,7	0,012
≥ 11	1,08 (1,03- 1,15)		

^a= interpretado como a % de mudança (aumento ou diminuição) associada a concentração de ferritina ou hemoglobina em relação a faixa etária de referência.

^b= ajuste para escolaridade materna.

R²=coeficiente de determinação.