



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE ESTUDOS EM SAÚDE COLETIVA

RENATA RODRIGUES GARCIA LINO

HISTÓRIA FAMILIAR DE SIFILINISMO E CONCENTRAÇÃO DE METAIS NO PAR
GESTANTE-BEBÊ

Rio de Janeiro

2021

RENATA RODRIGUES GARCIA LINO

HISTÓRIA FAMILIAR DE SIFILINISMO E CONCENTRAÇÃO DE METAIS NO PAR
GESTANTE-BEBÊ

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título Doutora em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Carmen Ildes Rodrigues Fróes Asmus

Rio de Janeiro

2021

L758

Lino, Renata Rodrigues Garcia.

História familiar de sífilinismo e concentração de metais no par gestante - bebê / Renata Rodrigues Garcia Lino. – Rio de Janeiro: UFRJ / Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, 2021.

103 f.: il.; 30 cm.

Orientadora: Carmen Ildes Rodrigues Fróes Asmus.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2021.

Referências: f. 66-72.

1. Metais pesados. 2. Poluentes ambientais. 3. Relações materno-fetais. 4. Suscetibilidade genética. 5. Diagnósticos em homeopatia. I. Asmus, Carmen Ildes Rodrigues Fróes. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva. III. Título.

CDD 615.532

FOLHA DE APROVAÇÃO

RENATA RODRIGUES GARCIA LINO

HISTÓRIA FAMILIAR DE SIFILINISMO E CONCENTRAÇÃO DE METAIS NO PAR GESTANTE-BEBÊ

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título Doutora em Saúde Coletiva.

Aprovada em: 08 de julho de 2021.

Prof^a. Dr^a. Carmen Ildes Rodrigues Fróes Asmus (Orientadora)
IESC/UFRJ

Prof^a. Dr^a. Nataly Souza Marques
Univ. Souza Marques

Prof^a. Dr^a. Vanessa Maia Rangel
UFF

Prof. Dr. Volney de Magalhães Câmara
IESC/UFRJ

Prof. Dr. Herling Gregório Aguilar Alonzo
UNICAMP

Ao Universo por me guiar no meu propósito.

A minha família, sempre pronta para me acolher e incentivar.

Ao meu amado parceiro dessa jornada, Mateus, sempre ao meu lado, me fortalecendo com sua serenidade e amor.

Ao meu querido mestre Romeu Carillo Junior (*in memoriam*), por todo seu exemplo de dedicação a Homeopatia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais pelo exemplo de luta e amor, a minha irmã e irmão pelo carinho e incentivo e a minha vizinha pelas vibrações iluminadas.

Ao meu companheiro de luz, meu amado Mateus, que com sabedoria e serenidade sempre soube trazer paz quando havia turbulência e força quando eu parecia não mais encontrar. Amo você! Obrigada por sempre confiar em mim, por seguir de mãos dadas ao meu lado e pela nossa amada Aurora, que aqui de dentro da barriga compartilha dessa história.

A minha orientadora Carmen, pela escuta aberta, orientação precisa e todo aprendizado na área da pesquisa. Seu apoio e incentivo foram fundamentais para conclusão desse desafio.

Aos colegas que fiz ao longo do PIPA, pelo aprendizado e parceria em tudo, em especial à Ana Paula Natividade pelo acolhimento .

Ao meu querido mestre Romeu (*in memoriam*), por me apresentar a Homeopatia e o Modelo dos Sistemas Complexos, e por ter me incentivado a abraçar esse desafio. Sei que, de onde estiver, está vibrando e feliz com sua conclusão. Gratidão eterna!

Às minhas queridas mestras da vida e da Homeopatia, Maria Filomena Xavier Mendes e Maria Solange Gosik, obrigada por estarem sempre ao meu lado.

E, por fim, a esse Universo lindo que me amparou e guiou durante toda a trajetória, que nos momentos mais difíceis encontrou formas de mostrar que era importante continuar... Gratidão por todo aprendizado e conclusão desse propósito!

Saber que é necessário atravessar uma montanha para continuar vivendo não garante o sucesso da empreitada. O aprendizado exige plasticidade, isto é, capacidade de transformação sistêmica.

Romeu Carillo Júnior

RESUMO

LINO, Renata Rodrigues Garcia. **História familiar de sífilinismo e concentração de metais no par gestante-bebê.** Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

A exposição pré-natal a metais pesados pode causar importantes desfechos nos bebês, como: prematuridade, distúrbios neurológicos e redução do peso e comprimento ao nascer. Sob o conceito de polimorfismos genéticos, diferentes estudos discutem a existência de uma suscetibilidade individual a partir de uma suscetibilidade genética para os efeitos da exposição aos metais pesados, em função de alterações ou deficiências nos sistemas enzimáticos envolvidos na sua metabolização. A Homeopatia também apresenta esta discussão sobre uma suscetibilidade individual sob o modelo da diátese do Sífilinismo, no qual, por meio da história familiar dirigida, avalia-se a possível presença dessa predisposição (sífilinismo) na herança genética do indivíduo. A presente pesquisa tem como objetivo avaliar a distribuição das concentrações dos metais de interesse à saúde pública em relação à história de sífilinismo em uma população de gestantes e seus recém-nascidos (pares mãe-bebê) residentes em área urbana de uma metrópole. Para tal, foram coletadas informações da gestante, do nascimento, da história materna e familiar de sífilinismo, bem como amostras de sangue materno e do cordão umbilical para análise dos seguintes metais: arsênio, cádmio, chumbo e mercúrio. A população de estudo foi constituída por 76 gestantes e 69 recém-nascidos. A presença de sífilinismo materno foi observada em 10% (8) das gestantes e de sífilinismo familiar em 35% (24) dos recém-nascidos. Gestantes com história de sífilinismo apresentaram uma tendência a maiores concentrações dos metais arsênio e chumbo no sangue, embora sem significância estatística. Conclui-se que, no processo de saúde e doença relacionado à exposição aos metais, a Homeopatia pode se constituir em um dos campos de estudo para a investigação da relevância de uma suscetibilidade, vista a partir da deficiência ou ausência de alguns sistemas enzimáticos. Sob esta perspectiva, ela pode atuar tanto na prevenção como na promoção da saúde.

Palavras-chave: Metais pesados. Saúde ambiental. Homeopatia. Suscetibilidade.

ABSTRACT

LINO, Renata Rodrigues Garcia. **Family history of syphilinism and metal concentration in the pregnant-infant pair**. Thesis (Doctorate in Public Health) – Institute for Studies in Public Health, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Prenatal exposure to heavy metals can cause important outcomes in babies, such as: prematurity, neurological disorders and reduced birth weight and length. Under the concept of genetic polymorphisms, different studies discuss the existence of an individual susceptibility based on a genetic susceptibility to the effects of exposure to heavy metals, due to alterations or deficiencies in the enzymatic systems involved in their metabolism. Homeopathy also presents this discussion about an individual susceptibility under the model of the diathesis of Syphilism, in which, through directed family history, the possible presence of this predisposition (syphilinism) in the individual's genetic inheritance is evaluated. This research aims to evaluate the distribution of concentrations of metals of interest to public health in relation to the history of syphilinism in a population of pregnant women and their newborns (mother-infant pairs) living in an urban area of a metropolis. To this end, information was collected on the pregnant woman, birth, maternal and family history of syphilinism, as well as maternal and umbilical cord blood samples for analysis of the following metals: arsenic, cadmium, lead and mercury. The study population consisted of 76 pregnant women and 69 newborns. The presence of maternal syphilinism was observed in 10% (8) of the pregnant women and family syphilinism in 35% (24) of the newborns. Pregnant women with a history of syphilinism tended to have higher concentrations of the metals arsenic and lead in the blood, although without statistical significance. It is concluded that, in the health and disease process related to exposure to metals, Homeopathy can constitute one of the fields of study for the investigation of the relevance of a susceptibility, seen from the deficiency or absence of some enzymatic systems. From this perspective, it can act in prevention and in health promotion.

Keywords: Heavy metals. Environmental health. Homeopathy. Susceptibility.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema de coleta de dados	45
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descrição da população quanto às características sociodemográficas maternas, hábito de vida , características dos RN e ao perfil de sífilismo materno e familiar	51
Tabela 2 - Descrição da distribuição da concentração dos metais no sangue materno (sm) e no sangue do cordão umbilical (scu)	52
Tabela 3 - Concentrações médias de arsênio, cádmio, chumbo e mercúrio no sangue materno distribuídas pelas variáveis sociodemográficas, de hábitos de vida maternos e de exposição ambiental	53
Tabela 4 - Ocorrência de Sífilismo materno em relação às condições sociodemográficas e de exposição ambiental	54
Tabela 5 - Distribuição das concentrações dos metais no sangue materno nos grupos de gestantes com e sem Sífilismo materno	56
Tabela 6 - Ocorrência de sífilismo materno em relação a mediana das concentrações	57
Tabela 7 - Distribuição das concentrações dos metais no sangue do cordão umbilical nos grupos de recém-nascidos com e sem Sífilismo familiar	58
Tabela 8 - Distribuição dos grupos de recém-nascidos em relação a mediana das concentrações dos metais estudados	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRAH	Associação Brasileira de Reciclagem e Assistência em Homeopatia
ALT	Alanina aminotransferase
AP	Área Programática
AS	Arsênio
As+3	Arsenito
As+5	Arsenato
AsB	Arsenobetaína
AsC	Arsenocolina
AS3MT	Arsenito-3-metiltransferase
AST	Aspartato aminotransferase
Cd	Cádmio
CdCl ₂	Cloreto de cádmio
DMA	Ácido dimetilarsínico
DMT1	Transportador de metais divalentes 1
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gama glutamil transpeptidase
GSH	Glutathiona
GSTs	Glutathiona s-transferases
GSTO	Glutathiona-S-transferase ômega
Hg	Mercúrio
HNO ₃	Ácido nítrico 65%
HSPs	Proteínas do choque térmico “ <i>heat-shock proteins</i> ”
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
LOD	Limite de detecção
LOQ	Limite de quantificação
LPO	Peroxidação lipídica
ME/UFRJ	Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro
MeHg	Metil mercúrio
MMA	Ácido monometilarsônico

MS	Ministério da Saúde
MT	Metalotioneína
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-americana de Saúde
Pb	Chumbo
PCC	Projeto Cegonha Carioca
PIPA	Projeto Infância e Poluentes Ambientais
PNP	Fosforilase de nucleosídeo purina
ppm	partes por milhão
RN	Recém-nascidos
SISREG	Sistema Nacional de Regulação
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SNC	Sistema nervoso central
SNPs	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
TCLE	Termo de consentimento Livre e Esclarecido
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
VHS	Velocidade de hemossedimentação
µg/L	Micrograma por litro

SUMÁRIO

NOTA INTRODUTÓRIA.....	14
1 INTRODUÇÃO	15
2 CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA.....	17
2.1 METAIS PESADOS E SAÚDE AMBIENTAL	17
2.1.1 Mercúrio	18
2.1.2 Chumbo	19
2.1.3 Arsênio.....	21
2.1.4 Cádmio.....	22
2.1 SUSCETIBILIDADE GENÉTICA – POLIMORFISMOS GENÉTICOS	24
2.2.1 Mercúrio	25
2.2.2 Chumbo	26
2.2.3 Arsênio.....	27
2.2.4 Cádmio.....	27
2.2 O MODELO DA HOMEOPATIA E A SUA RELAÇÃO COM A EXPOSIÇÃO AMBIENTAL A METAIS	28
2.3.1 Lei da Semelhança e o Surgimento da Homeopatia	28
2.3.2 Processo Saúde e Doença Sob a Visão da Homeopatia	30
2.3.3 Possíveis Mecanismos de Atuação do Medicamento Homeopático.....	31
2.3.4 Homeopatia e Meio Ambiente	33
2.3.5 Suscetibilidade Segundo a Homeopatia.....	35
3 JUSTIFICATIVA	40
4 OBJETIVOS	42
4.1 OBJETIVO GERAL.....	42
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	42
5 MÉTODO	43
5.1 BASE POPULACIONAL DO ESTUDO.....	43
5.2 DESENHO E POPULAÇÃO DE ESTUDO	43
5.3 PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS	43
5.3.1 Coleta de dados	43
5.3.2 Coleta de amostras biológicas.....	44
5.4 ANÁLISE LABORATORIAL	46
5.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	46

6 PRECEITOS ÉTICOS	48
7 RESULTADOS	50
8 DISCUSSÃO	60
9 CONCLUSÃO	65
REFERÊNCIAS	66
ANEXOS	73
ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	74
ANEXO B – QUESTIONÁRIO GESTANTE	80
ANEXO C – FORMULÁRIO DO RECÉM-NASCIDO	98
ANEXO D – HISTÓRIA FAMILIAR DIRIGIDA DE SIFILINISMO	103

NOTA INTRODUTÓRIA

Este projeto é componente do corpo de estudos e pesquisas que compõem a coorte de nascimentos denominada “Estudo longitudinal dos efeitos da exposição a poluentes ambientais sobre a saúde infantil” - Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA). O Projeto PIPA é um estudo de coorte prospectivo com foco nos efeitos sobre a saúde infantil da exposição a substâncias químicas (especificamente metais, pesticidas e plastificantes), dispersas no ambiente ao qual as crianças estão expostas desde a concepção. A população de estudo é constituída por todas as crianças nascidas na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro, durante o período de 12 meses. O estudo prevê a coleta de informações sociodemográficas e de saúde e amostras biológicas dos genitores durante o período de gestação; a avaliação clínica e coleta de amostras biológicas das crianças no momento do nascimento; e a coleta de amostras biológicas e monitoramento clínico da população de estudo durante os primeiros 48 meses de vida, quanto aos parâmetros relativos ao crescimento pômbero-estatural, intercorrências clínicas e desenvolvimento neurológico, motor, emocional e cognitivo. Esta coorte é coordenada pela Universidade Federal do Rio de Janeiro tendo sido aprovada nos Comitês de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola (número do Parecer: 2.092.440) e da Fundação Oswaldo Cruz (número do Parecer: 2.121.397) onde foram realizadas as análises das amostras biológicas.

No período de setembro de 2017 a agosto de 2018 foi realizado na Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME/UFRJ) um Estudo Piloto preparatório para a realização desta coorte. A população de estudo foi constituída por todas as crianças nascidas na ME/UFRJ, entre outubro de 2017 e fevereiro de 2018, com monitoramento clínico e coleta de amostras biológicas até os primeiros 6 meses de vida. Os dados analisados neste projeto são oriundos deste Estudo Piloto.

1 INTRODUÇÃO

O impacto da exposição aos poluentes ambientais na saúde infantil tem sido avaliado por diferentes estudos, demonstrando importantes efeitos no sistema neurológico, imunológico, respiratório e endócrino (CASERTA *et al.*, 2013; CHOI *et al.*, 2017; BERKOWITZ *et al.*, 2001; VRIJHEIDA *et al.*, 2016). Segundo a Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) cerca de 100.000 crianças menores de 5 anos morrem a cada ano devido a riscos ambientais (PAHO, 2011). O embrião, feto e o bebê são considerados grupos especialmente vulneráveis, onde a exposição a fatores ou condições específicas do ambiente ocorre no período intrauterino ou perinatal (CASERTA *et al.*, 2013; WAI *et al.*, 2017).

Quando ocorrida durante a gestação, a exposição a metais pesados pode causar danos potenciais ao desenvolvimento do feto, podendo prolongar os impactos negativos durante a infância (CASERTA *et al.*, 2013; VRIJHEIDA *et al.*, 2016, WAI *et al.*, 2017). Apesar da placenta atuar como transportador seletivo impedindo a passagem de substâncias tóxicas, alguns metais como mercúrio (Hg), chumbo (Pb), arsênio (As) e cádmio (Cd) conseguem transpor a barreira placentária, atingindo assim a circulação fetal (CASERTA *et al.*, 2013; WAI *et al.*, 2017). Se a exposição ocorrer durante a organogênese, existe o risco do metal promover mudanças estruturais e anatômicas permanentes no desenvolvimento do conceito, e se após, também o risco de consequências funcionais, dentre outras (CASERTA *et al.*, 2013). Prematuridade, redução do peso e comprimento ao nascer, distúrbios neurológicos e endócrinos são resultados possíveis dos efeitos toxicológicos decorrentes da exposição a estes metais (CASERTA *et al.*, 2013; WAI *et al.*, 2017). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 15% de todos os bebês nascem com baixo peso, sendo 95% deste total em países em desenvolvimento. Um estudo sobre 4 milhões de mortes neonatais precoces em mais de 193 países afirmou que 28% das mortes neonatais foram direta ou indiretamente devidas ao parto prematuro (WAI *et al.*, 2017).

A Homeopatia é capaz de atuar em todos os sistemas vivos. Sua utilização tem alcançado áreas além da medicina humana, como em animais e plantas, ou seja, no meio ambiente. Com relação a sua atuação quanto aos poluentes ambientais, na agricultura, a Homeopatia tem exercido importante papel no controle da contaminação por pesticidas e por metais (BONATO; PROENÇA; REIS, 2009). Já em animais, alguns estudos experimentais veem apresentando resultados na intoxicação por metais, como por cádmio em suínos e por arsênio em ratos (BORTOLINI; BONAMIN; HOLANDINO, 2010; MALLICK *et al.*, 2003). Quanto a humanos, existem trabalhos com a utilização da Homeopatia em casos de exposição

por metais pesados em áreas contaminadas com arsênio na Índia (BELON *et al.*, 2007; KHUDA-BUKHSH *et al.*, 2011). Essa capacidade de atuar em diferentes sistemas vivos auxiliando na resposta aos poluentes vem despertando perspectivas sobre um importante papel da Homeopatia na saúde ambiental (BONAMIN, 2014).

A existência de uma suscetibilidade genética para os efeitos da exposição aos metais é levantada por diferentes estudos da área da genética, biotecnologia, saúde ambiental. Esses estudos trazem o conceito de polimorfismos genéticos. Eles são definidos por variações pontuais ou deleções de diferentes genes responsáveis por sistemas enzimáticos envolvidos na resposta do organismo à presença do metal. Tais alterações determinariam a ausência ou deficiência de sistemas enzimáticos como o da glutathiona (GSH) e da metalotioneína (MT), conferindo maior suscetibilidade a esses indivíduos (MENESES, 2016; ANDREOLI; SPROVIERI, 2017; JONEIDI *et al.*, 2019).

A Homeopatia, dentro dos conceitos do processo saúde e doença revisados por Romeu Carillo Júnior, aventa a possibilidade da existência de um grupo de indivíduos que seria mais suscetível aos impactos da exposição aos metais no ambiente em função da deficiência de alguns sistemas enzimáticos. Essa predisposição intrínseca configura a diátese, que são tipos de predisposições, ou suscetibilidades do organismo, para adquirir determinado grupo de doenças que possuem a mesma base fisiopatológica. Nesse caso, em função da deficiência dos sistemas enzimáticos, a diátese considerada é denominada sifilismo (CARILLO JÚNIOR, 2007; CARILLO JÚNIOR, 2008). Através da história familiar paterna e materna do bebê é investigado a presença de doenças que se enquadram na diátese do sifilismo, reforçando a possível presença dessa diátese na herança genética do recém-nascido (RN).

Portanto, uma suscetibilidade individual à exposição aos metais pesados é levantada pela Homeopatia sob o conceito do sifilismo e por estudos de diferentes áreas sob o conceito de polimorfismos genéticos. Apesar de duas racionalidades médicas diferentes, ambas trazem em comum a questão da deficiência de sistemas enzimáticos.

Este projeto tem como objeto de estudo avaliar a distribuição das concentrações dos metais de interesse à saúde pública em relação à história de sifilismo, em uma população de gestantes e seus recém-nascidos (pares mãe-bebê) residente em área urbana de uma metrópole.

2 CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA

2.1 METAIS PESADOS E SAÚDE AMBIENTAL

A exposição a metais pesados no ambiente, como mercúrio, chumbo, arsênio e cádmio, pode causar importantes impactos na saúde infantil. Quando ocorrida durante o período intrauterino e perinatal, alguns desfechos são possíveis como prematuridade, redução do peso e comprimento ao nascer, malformações congênitas, além de desordens endócrinas, imunológicas e neurológicas, como déficit de inteligência e aprendizado (CAPITANI, 2009; CASERTA *et al.*, 2013; WAI *et al.*, 2017). Isso ocorre em função desses metais conseguirem cruzar a barreira placentária e alguns como o mercúrio e chumbo, também a barreira hematoencefálica, causando importantes danos neuronais. Além disso, chumbo e cádmio têm a propriedade de serem eliminados pelo leite materno, podendo afetar o bebê mesmo após o nascimento (CAPITANI, 2009; SARKAR; RAVINDRAN; KRISHNAMURTHY, 2013; ANDREOLI; SPROVIERI, 2017).

Nesse contexto de exposição ambiental para que ocorra dano à saúde, algumas fases configuram o processo de intoxicação pelos metais: exposição, toxicocinética, toxicodinâmica e fase clínica. A toxicocinética envolve a absorção, distribuição, armazenamento, biotransformação e excreção do agente (BRASIL, 2004).

Sistemas enzimáticos, como das metalotioneínas (MT) e glutatona (GSH) estão envolvidos em alguns desses processos (ANDREOLI; SPROVIERI, 2017; JONEIDI *et al.*, 2019). Por exemplo, alguns metais podem se ligar a proteínas intracelulares como as metalotioneínas (MT) no fígado e rim, conferindo a possibilidade de armazenamento. Já a glutatona (GSH) é uma das enzimas envolvidas na biotransformação (OGA; CAMARÇO; BATISTUZZO, 2003; BRASIL, 2004; LEHMAN-MCKEEMAN, 2012). A biotransformação, definida como qualquer conversão ou alteração que ocorre na estrutura química de uma substância dentro do organismo, envolve um conjunto de reações mediadas por enzimas inespecíficas que podem ser de ativação, quando produzem metabólitos com toxicidade igual ou superior, ou de inativação, quando produzem metabólitos menos tóxicos. As enzimas são denominadas inespecíficas, pois têm sua existência e função em razão de mecanismos fisiológicos de biotransformação de substâncias endógenas que necessitam de renovação. O fígado é um dos principais órgãos envolvidos (contém a maior concentração de enzimas e recebe a circulação de primeira passagem), seguido pelos pulmões, intestinos e rins. Em geral as reações de biotransformação ocorrem em etapas sucessivas : reações de fase I (oxidação,

redução e hidrólise) e de fase II (conjugação, favorecendo sua eliminação). Pode ocorrer também a metilação que diminui a toxicidade do agente (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2003; BRASIL, 2004).

Caso o metal exerça mecanismos de ação tóxica no sítio de ação, em nível bioquímico e molecular, será configurada a fase da toxicodinâmica. O efeito tóxico e quebra da homeostase com surgimento de sinais e sintomas configuram a fase clínica (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2003; BRASIL, 2004).

2.1.1 Mercúrio

Fontes de exposição

O mercúrio pode se apresentar na forma elementar (mercúrio metálico), inorgânica e orgânica (metilmercúrio- MeHg) (KIM; KABIR; JAHAN, 2016). O mercúrio metálico pode se oxidar e passar a inorgânico, que, por sua vez, pode ser convertido por micro-organismos aquáticos em mercúrio orgânico (metilmercúrio) (JESUS *et al.*, 2018). Este, considerado o mais tóxico, se acumula nos tecidos, de forma que os peixes de topo de cadeia acabam apresentando maiores concentrações, sendo assim, importante fonte de contaminação (KEHRING; MALM, 2011; KIM; KABIR; JAHAN, 2016). Em regiões de garimpo, como as do Rio Madeira e Tapajós na Amazônia, as populações se expõem facilmente através dos vapores metálicos dispersos no ar ou pelo metilmercúrio encontrado na água e peixes contaminados. (JESUS *et al.*, 2018; MILHOMEM FILHO, 2016). Nos centros urbanos, como o Rio de Janeiro, o rápido crescimento populacional e atividades industriais também têm contribuído para a dispersão desse metal no ar e ecossistema aquático. A Baía de Guanabara recebe grande quantidade de esgoto doméstico, efluentes industriais não tratados e agrotóxicos (KEHRING; MALM, 2011).

Toxicocinética

O mercúrio elementar, denominado mercúrio metálico, é o único metal encontrado em estado líquido no meio ambiente, sendo pouco absorvido neste estado. À temperatura ambiente, vaporiza-se rapidamente podendo ser absorvido pelos pulmões e em seguida distribuído principalmente para o sistema nervoso central e rins. Na corrente sanguínea, o mercúrio metálico é oxidado à mercúrio inorgânico. A urina e as fezes são as principais vias excretoras do mercúrio metálico e inorgânico nos seres humanos. O metilmercúrio, composto orgânico, o qual temos acesso a partir da ingestão de peixes, apresenta importante efeito

neurotóxico. O metil mercúrio está ligado a grupos sulfidril ativos (-SH) de, por exemplo, glutathione. Portanto, a distribuição do sangue para o tecido é lenta e o equilíbrio ocorre aproximadamente quatro dias após a exposição. Sua meia vida é de aproximadamente 70 a 80 dias. A excreção ocorre através da bile (circulação entero-hepática) e urina, porém, sendo a principal, através das fezes (ANDREOLI; SPROVIERI, 2017).

Toxicodinâmica e Clínica

Dentre as formas do mercúrio, o metilmercúrio é o que apresenta mais efeitos tóxicos, como a nível do sistema nervoso central e periférico, fígado, rins, medula óssea e placenta. O fato de ser lipossolúvel faz com que consiga cruzar as barreiras placentária e hematoencefálica, causando dano e morte neuronal, podendo acarretar desde um desenvolvimento defeituoso do tecido cerebral ao crescimento retardado (ANDREOLI; SPROVIERI, 2017; JESUS *et al.*, 2018). Já o mercúrio inorgânico, apesar de não conseguir ultrapassar a barreira hematoencefálica, consegue, a nível intracelular, reagir com moléculas ou estruturas (por exemplo, enzimas, glutathione, tubulina, canais iônicos ou transportadores), inibindo suas atividades e interferindo nas funções celulares normais e nos processos de desintoxicação (ANDREOLI; SPROVIERI, 2017).

2.1.2 Chumbo

Fontes de exposição

As principais fontes de exposição são: poeira do solo contaminado, combustível com chumbo, tinta para pintura, água transportada em tubos revestidos com o metal, alimentos, emissões industriais e exposições ocupacionais (GARCÍA-ESQUINAS *et al.*, 2013; ARBUCKLE *et al.*, 2016). Em centros urbanos, boa parte da exposição diária da população vem de fontes atmosféricas, pois fontes móveis, como veículos, e estacionárias, de particulado contendo chumbo tendem a se estabelecer em centros urbanos densamente populosos (CAPITANI *et al.*, 2009).

Toxicocinética

As principais vias de absorção do chumbo são a inalatória e digestiva. Uma vez na corrente sanguínea, o metal distribui-se rapidamente em alguns compartimentos: sangue (1-2% no plasma e 98-99% ligados aos eritrócitos), tecidos moles e osso (osso trabecular e osso cortical) (CAPITANI, 2009; GUNDAKER; GENCIK; HENGSTSCHLÄGER, 2010;

MOREIRA; MOREIRA, 2004). Cerca de 95% da carga corpórea de chumbo do adulto se encontra nos ossos, e na criança, 70 a 75%. No osso cortical, o metal fica fixado na matriz óssea, podendo ter meia vida de até 25 ou 30 anos. Já no osso trabecular, de mobilização mais rápida, ele acaba sendo disponibilizado para o plasma e conseqüentemente para outros órgãos (fígado, rins, pulmões e cérebro, em ordem de preferência), desempenhando ação tóxica. Esta mobilização é intensificada nos períodos de maior liberação óssea, a exemplo, o crescimento rápido na infância, gravidez, lactação, menopausa, desequilíbrios hormonais, entre outros (MOREIRA; MOREIRA, 2004; GUNDACKER; GENCIK; HENGSTSCHLÄGER, 2010). Durante a gestação, ele tem a propriedade de ultrapassar tanto a barreira placentária quanto a hematoencefálica, em parte, em função da sua capacidade de substituir os íons de cálcio (CAPITANI, 2009; SANDERS *et al.*, 2009). Além disso, na gestante, os níveis de chumbo tendem a ser menores no início da gravidez (hemodiluição) e maiores no final, devido ao aumento da mobilização óssea de depósitos ativos e diminuição da excreção. Pode ser excretado pelo leite materno, pelas fezes (inclui a parte que é eliminada pela bile) e pela urina (MOREIRA; MOREIRA, 2004; CAPITANI, 2009).

Toxicodinâmica e Clínica

Quanto a sua ação tóxica, no cérebro, danos induzidos por chumbo no córtex cerebral pré-frontal, hipocampo e cerebelo podem levar a uma variedade de distúrbios neurológicos, como danos cerebrais, retardo, problemas comportamentais e possivelmente doença de Alzheimer, Parkinson e esquizofrenia (SANDERS *et al.*, 2009). No sangue, ele pode levar a diminuição da produção de hemoglobina. E no rim, nefrite tubulointersticial e possível hipertensão arterial, pode ser verificada em exposição crônica em adultos (CAPITANI, 2009).

A exposição durante a gestação pode levar a hipertensão gestacional e a uma série de afecções ao concepto como aborto espontâneo, prematuridade, malformações congênitas, comprometimento do neurodesenvolvimento e redução do peso e comprimento ao nascer. Em crianças, a exposição crônica e exposição materna pré-natal, pode levar a um comprometimento da cognição como déficit de inteligência e distúrbio de aprendizado. O efeito endócrino mais reconhecido é da inibição do chumbo sobre a conversão da vitamina D na sua forma hormonal ativa 1,25-hidroxivitamina D. Isto acaba levando a um desequilíbrio da homeostase do cálcio, com conseqüente diminuição da velocidade de crescimento celular e atraso do desenvolvimento dos dentes e ossos das crianças (CAPITANI, 2009; GARCÍA-ESQUINAS *et al.*, 2013, ARBUCKLE *et al.*, 2016; CHOI *et al.*, 2017; WAI *et al.*, 2017).

2.1.3 Arsênio

Fontes de exposição

Apesar de comum no ambiente, grandes quantidades do arsênio, levando a risco de intoxicação, podem ser introduzidas através de atividades industriais (fundições, mineração, como na região de Mariana e Ouro Preto no Brasil, geração de eletricidade a partir do carvão) e agrícolas (herbicidas, inseticidas, estimulantes do crescimento para plantas e animais) (SILVA; BARRIO; MOREIRA, 2014). Ele pode se apresentar no ambiente como arsênio inorgânico, como os íons arsenato (As^{+5}) e arsenito (As^{+3}), encontrados no arroz e água, considerados altamente tóxicos; e como arsênio orgânico, como o ácido monometilarsênico (MMA), ácido dimetilarsínico (DMA), arsenobetaína (AsB) e arsenocolina (AsC), encontrado nos frutos do mar, os quais não costumam causar danos por serem rapidamente e completamente excretados na urina (CHOI *et al.*, 2017; SILVA; BARRIO; MOREIRA, 2014; SOUZA *et al.*, 2015). A exposição a esse metal pode ocorrer principalmente por via ambiental, através da água potável, alimentos (arroz, frutos do mar), solo e, menos comum, pelo ar (CLELAND *et al.*, 2009; SILVA; BARRIO; MOREIRA, 2014). Níveis de dimetilarsênio e monometilarsênio encontrados na urina refletem exposição ao arsênio inorgânico após metilação no organismo (CLELAND *et al.*, 2009).

Toxicocinética

As principais vias de absorção são a oral e inalatória, sendo também possível pela via dérmica, apesar de serem mais raros os estudos (SOUZA *et al.*, 2015). Uma vez na corrente sanguínea, devido a alta afinidade do arsênio inorgânico pelo grupamento sulfidríla, ele se distribui rapidamente para órgãos e tecidos ricos nesse grupamento, como fígado, rins, baço e glândulas adrenais, cerca de 2 semanas depois na pele, unhas e cabelo e 4 semanas depois nos ossos, coincidindo com a diminuição no fígado e rins. O arsênio também consegue atravessar a barreira placentária atingindo e comprometendo o desenvolvimento do feto (SOUZA *et al.*, 2015). Na biotransformação do arsênio inorgânico existe o envolvimento de dois processos: redução/oxidação, que interconvertem As^{+3} e As^{+5} e metilação, que convertem o As^{+3} nas formas orgânicas MMA e DMA (ATSDR, 2000; SOUZA *et al.*, 2015). A redução do As^{+5} em As^{+3} pode ser mediada pela glutatona. Esta reação de redução é muito importante, visto que, como dito, somente o As^{+3} sofre metilação e As^{+5} não, a menos que seja primeiro reduzido a As^{+3} . O principal local de metilação parece ser o fígado, onde o processo de metilação é mediado por enzimas. As formas orgânicas obtidas a partir da metilação são mais facilmente

excretadas pela urina, que é a principal via de excreção desse metal. Acredita-se que esses mecanismos tenham um limite de dose superior que quando ultrapassado, resulta em maior toxicidade (ATSDR, 2000).

Toxicodinâmica e Clínica

Os mecanismos de toxicidade são também influenciados pela espécie química e pela biotransformação. O As^{+3} altera reações bioquímicas essenciais, estado redox das células. Outros mecanismos identificados são dano oxidativo, alteração no estado de metilação do DNA e comprometimento do seu mecanismo de reparo (SOUZA *et al.*, 2015).

A exposição ao arsênio tem sido associada a doenças cardiovasculares (hipertensão e aterosclerose), desordens neurológicas, distúrbios gastrointestinais, doenças renais e hepáticas, efeitos reprodutivos, além do efeito carcinogênico (SILVA; BARRIO; MOREIRA, 2014). Já a exposição pré-natal do feto ao arsênio inorgânico pode contribuir para a insuficiência placentária, podendo levar ao retardo do crescimento intra-uterino através da indução de estresse oxidativo (WAI *et al.*, 2017). Ocorrência de natimorto, aborto espontâneo e prematuridade, além de alterações de parâmetros antropométricos do feto, como redução do peso e comprimento ao nascer, também são efeitos esperados (WAI *et al.*, 2017).

2.1.4 Cádmio

Fontes de exposição

A exposição ambiental ao cádmio, acometendo ar, água e solo, é resultante da emissão de partículas liberadas pela queima de combustível de automóveis e de partículas liberadas pelos pneus, atividades industriais, uso de fertilizante fosfatado e pela fumaça do cigarro. O leite de mães que fumam pode conter duas vezes mais cádmio que o leite de mães não fumantes e o nível sanguíneo do metal também é significativamente superior nas fumantes (SARKAR; RAVINDRAN; KRISHNAMURTHY, 2013). No caso dos indivíduos não fumantes, a dieta (farinha, arroz, trigo, açúcar, frutos do mar) é a principal fonte de exposição ao cádmio, embora a absorção seja ineficiente, cerca de 6% (CASERTA *et al.*, 2013; GARCÍA-ESQUINAS *et al.*, 2013; KIPPLER *et al.*, 2012).

Toxicocinética

A absorção pelo trato gastrointestinal pode ser influenciada pela dose, tempo de exposição e componentes químicos da dieta (teor de zinco, cobre, cálcio e ferro), estado

nutricional do indivíduo, idade e sexo (SARKAR; RAVINDRAN; KRISHNAMURTHY, 2013).

Uma vez absorvido, o cádmio se acumula no fígado ao se ligar a uma proteína de baixo peso molecular presente neste órgão, a metalotioneína, formando o complexo CdMT. Uma vez liberados na corrente sanguínea, estes complexos podem atingir diferentes tecidos e órgãos, como os rins, acumulando-se principalmente a nível do córtex. O cádmio pode ser armazenado em diferentes órgãos como testículo, baço, coração, pulmões, timo, pâncreas, glândulas salivares, epidídimo e próstata, sendo que cerca de 50% é armazenado principalmente no fígado e rins devido à alta concentração de metalotioneína nesses dois órgãos. No sistema nervoso central, as partículas inaladas se acumulam no bulbo olfativo (SARKAR; RAVINDRAN; KRISHNAMURTHY, 2013).

A principal via de excreção do cádmio é através da urina e uma pequena quantidade conjugada com glutatona, cisteína ou metalotioneína é excretada pelas fezes (SARKAR; RAVINDRAN; KRISHNAMURTHY, 2013).

Toxicodinâmica e Clínica

Devido ao fato deste metal possuir uma baixa taxa de excreção e não sofrer degradação metabólica para formas menos tóxicas, ele acaba oferecendo grandes riscos mesmo em baixas concentrações. Os órgãos principalmente afetados são fígado, rim, intestino, e após exposição prolongada, pulmões, testículos, próstata, coração, sistema esquelético, sistema nervoso e sistema imunológico. Alguns dos danos causados são o comprometimento da função tubular e glomerular nos rins, comprometimento da função reprodutiva por afetar os testículos, doença cardiovascular, doença pulmonar obstrutiva e câncer (KHANSKORN *et al.*, 2012; SARKAR; RAVINDRAN; KRISHNAMURTHY, 2013). Durante a exposição intra-útero, embora a placenta proteja o feto da passagem desse metal através do aumento de expressão da metalotioneína, ele pode ser encontrado no cordão umbilical e acarretar prejuízos para o concepto : prematuridade, redução do escore de Apgar, alteração do hormônio tireoidiano e, por prejudicar a esteroidogênese, levar a redução do peso e comprimento ao nascer (CASERTA *et al.*, 2013; GARCÍA-ESQUINAS *et al.*, 2013; KIPPLER *et al.*, 2012; WAI *et al.*, 2017).

2.1 SUSCETIBILIDADE GENÉTICA – POLIMORFISMOS GENÉTICOS

O desenvolvimento humano ocorre a partir da associação entre a predisposição genética e influências ambientais. Desta forma, influências extragenéticas podem modificar o desenvolvimento, podendo tanto aumentar ou diminuir o risco de ocorrência de anormalidade e de surgimento de doenças (BERKOWITZ *et al.*, 2001). Os efeitos tóxicos dos metais no organismo humano dependem de diferentes fatores, incluindo a forma química, via de exposição, dose, tempo de exposição e a suscetibilidade dos indivíduos (ANDREOLI; SPROVIERI, 2017; KIM; KABIR; JAHAN, 2016; MOREIRA; MOREIRA, 2004). E mesmo indivíduos submetidos às mesmas condições e concentrações de exposição aos metais podem apresentar diferenças no acúmulo, distribuição e eliminação do metal (ANDREOLI; SPROVIERI, 2017; AMORIM, 2003; CALIFF, 2018). Tal fato sugere o envolvimento da constituição genética individual na mediação da sensibilidade humana a exposição aos metais.

Embora fatores como sexo, idade, dieta, estilo de vida, ocupação e exposição estejam relacionados a detecção de maiores níveis de metais no organismo, a existência de uma suscetibilidade individual à exposição aos metais pesados em função da deficiência de sistemas enzimáticos envolvidos no metabolismo dos metais é levantada por diferentes estudos da área da genética molecular, biotecnologia e saúde ambiental (BASU; GOODRICH; HEAD, 2014; MENESES, 2016; KHANSAKORN *et al.*, 2012).

Essa suscetibilidade individual abordada por esses estudos é baseada na racionalidade biomédica, embasada em leis e princípios positivistas, que se fundamentam em proposições que se vinculam à racionalidade da mecânica clássica, a qual isola as partes do todo para compreendê-las e, adiante, reintegra-as ao seu mecanismo original (MONTEIRO; IRIART, 2007).

Nesse contexto, a suscetibilidade individual é abordada a partir de uma suscetibilidade genética sob o conceito dos polimorfismos genéticos, considerados importantes fatores contribuintes internos. O mecanismo exato de tais fatores intrínsecos ainda precisa ser mais explorado. No entanto, algumas variações em diferentes genes responsáveis pela formação de enzimas envolvidas na resposta do organismo à presença do metal como a absorção, distribuição, excreção e em especial a biotransformação, além da resposta ao estresse oxidativo causado por eles, são propostas. Essas variações são denominadas de polimorfismos genéticos, que podem ser caracterizados por desde variações pontuais encontradas ao longo do DNA denominadas SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*), que levariam a deficiência da atividade enzimática, à deleção de genes, o que acarretaria na ausência da atividade funcional dessas

enzimas. Em ambas situações, tanto a ausência quanto a deficiência desses sistemas enzimáticos contribuiriam para maior suscetibilidade aos efeitos da exposição aos metais nesses indivíduos (ANDREOLI; SPROVIERI, 2017; JONEIDI *et al.*, 2019). Já na visão Homeopatia, a proposta de uma suscetibilidade individual a partir da deficiência de sistemas enzimáticos é abordada a partir do conceito da diátese do Sifilismo que será discutido a frente.

Alguns polimorfismos genéticos e sistemas enzimáticos correspondentes vêm sendo estudados e propostos. Variações nos genes responsáveis pela síntese de proteínas de baixo peso molecular denominadas metalotioneínas são um desses exemplos. Estas são enzimas, consideradas agentes quelantes naturais, com múltiplas funções celulares, incluindo transporte, armazenamento, desintoxicação de metais (biotransformação) e resposta ao estresse oxidativo. Ao se ligarem aos metais por meio de seus grupos tiol, elas buscam manter o regulamento homeostático dos mesmos em diferentes sistemas orgânicos, podendo prevenir o acúmulo em locais como o fígado e sangue e diminuir a toxicidade nos rins (ANDREOLI; SPROVIERI, 2017; JONEIDI *et al.*, 2019).

Outro exemplo são variações nos genes responsáveis pela síntese do sistema de desintoxicação das glutathionas (GSH) ou glutathiona s-transferases (GSTs). Este grupo de enzimas é capaz de conjuguar uma forma reduzida de glutathiona a substratos de xenobióticos, processo importante na desintoxicação (biotransformação). Possui a função de neutralizar os radicais livres produtores de espécies reativas de oxigênio, protegendo as células contra danos resultantes da exposição a muitos agentes externos e do estresse oxidativo. Além disso, podem se ligar a toxinas e atuar como transportadores (ANDREOLI; SPROVIERI, 2017; JONEIDI *et al.*, 2019).

Em seguida, exemplos de algumas variações específicas citadas para cada metal.

2.2.1 Mercúrio

Alguns polimorfismos são levantados como possíveis, como alterações da superfamília das metalotioneínas, do sistema de desintoxicação da glutathiona, da família das selenoproteínas e da superfamília de proteínas transportadoras de xenobióticos (ANDREOLI; SPROVIERI, 2017).

Polimorfismos em genes da família GST (GSTM1 e GSTT1 e GSTP), envolvidos na absorção, distribuição, metabolismo e processo de excreção do mercúrio, podem resultar na perda de atividade enzimática da glutathiona e por isso têm sido relacionados a um aumento

nos níveis de mercúrio (BASU; GOODRICH; HEAD, 2014; ANDREOLI; SPROVIERI, 2017). Um estudo realizado no baixo Amazonas, que teve como objetivo caracterizar o efeito de genes da família glutatona S-transferase em residentes de Santarém ambientalmente expostos ao mercúrio, observou que fatores como sexo, idade e polimorfismo do gene GSTM1 estão contribuindo para a manutenção dos níveis elevados deste metal nessa população (MENESES, 2016).

A família das selenoproteínas refere-se as proteínas ligadas ao selênio, um importante micronutriente essencial. As selenoproteínas apresentam importante função no mecanismo de proteção contra a toxicidade pelo mercúrio, ao se ligarem fortemente a esse metal e ao desempenharem propriedades antioxidantes, promovendo a eliminação de espécies reativas de oxigênio induzidas pela atuação do mercúrio. Portanto, polimorfismos que levem a alterações na função das selenoproteínas podem levar a um prejuízo do mecanismo de proteção contra a toxicidade desse metal. E somado a isso, concentrações elevadas de metilmercúrio podem afetar diretamente a expressão de muitos genes codificadores de selenoproteínas, prejudicando ainda mais a resposta do organismo à toxicidade do metal (ANDREOLI; SPROVIERI, 2017).

2.2.2 Chumbo

Com relação ao chumbo, do ponto de vista da relação entre medidas de chumbo no sangue com efeitos, já é bem aceito na literatura que há bastante variabilidade na suscetibilidade individual a efeitos para uma mesma concentração de chumbo no sangue. Isso poderia decorrer de variações individuais em vários polimorfismos genéticos, que parecem caracterizar subgrupos populacionais particularmente suscetíveis aos efeitos do chumbo (GERLACH; GONÇALVES; GUERRA, 2009). Os fatores genéticos que poderiam interferir na toxicocinética e toxicodinâmica do chumbo são ainda menos elucidados do que os do mercúrio. Quanto a distribuição e biotransformação o sistema de desintoxicação da glutatona e das metalotioneínas desempenha relevante papel na toxicocinética do chumbo. Uma maior expressão do transportador Fe²⁺ + DMT1 (transportador de metais divalentes 1) em leveduras e fibroblastos humanos aumentaram o transporte de Pb²⁺ + nas células, enquanto o Fe²⁺ + inibiu esse transporte. Portanto, a desregulação em um desses sistemas poderia ser considerado um fator de maior suscetibilidade aos efeitos da exposição ao chumbo como também a neurodegeneração, doença de Wilson e anemia (JONEIDI *et al.*, 2019; ONALAJA; CLÁUDIO, 2000; GUNDAKER; GENCIK; HENGSTSCHLÄGER, 2010).

2.2.3 Arsênio

É sabido que a exposição ao arsênio pode causar sérios riscos a saúde, e dentre os expostos, alguns terão maior risco de desenvolver doenças. Essa variabilidade interindividual foi observada em populações com histórico de exposição, status socioeconômico e dieta semelhantes (CHI *et al.*, 2018). Alguns dos fatores associados a essa susceptibilidade individual são os polimorfismos de genes envolvidos no transporte, biotransformação, resposta ao estresse oxidativo e reparo do DNA (CHI *et al.*, 2018; MINATEL *et al.*, 2018).

A toxicidade do arsênio é determinada pelo seu estado de metilação e estado de valência. Portanto, a eficiência do processo de biotransformação do arsênio, que envolve reações de redução/oxidação e metilação, é essencial para tolerância do indivíduo a exposição a esse metal. Polimorfismo de genes responsáveis pela enzima glutathiona-S-transferase ômega (GSTO), envolvida em reações de redução e pela enzima Arsenito-3-metiltransferase (AS3MT), envolvida na metilação, são um dos exemplos que podem acarretar em uma menor tolerância a exposição ao arsênio. O perfil do arsênio urinário é um indicador da eficiência da metilação, do status metabólico e dos efeitos tóxicos no hospedeiro (CHI *et al.*, 2018; MINATEL *et al.*, 2018).

Polimorfismos de genes envolvidos na resposta ao estresse oxidativo e reparo do DNA, dois processos importantes para proteção contra os efeitos adversos induzidos pelo arsênio, também são importantes para variabilidade na suscetibilidade ao arsênio. Por exemplo, polimorfismo nos genes das glutathiona S-transferases, que conjugam o glutathion reduzido a substratos xenobióticos para fins de desintoxicação (CHI *et al.*, 2018).

A enzima metilenotetrahidrofolato redutase tem importante papel no processo de re-metilação da homocisteína em metionina e na metilação de arsênio, estando sua alteração associada a maior suscetibilidade pelos metais e também a doenças como esquizofrenia, depressão e hiperhomocisteinemia (JONEIDI *et al.*, 2019).

2.2.4 Cádmio

Após absorvido, o cádmio alcança o fígado onde pode se ligar à glutathiona e ser excretado na bile. Polimorfismos nos genes codificadores das glutathionas S-transferases, envolvidas na biotransformação e desintoxicação do cádmio, podem levar a variações interindividuais na suscetibilidade desse metal (KHANSKORN *et al.*, 2012). No fígado, outro caminho que o cádmio pode seguir é se ligar à metalotioneína para então ser armazenado

nesse órgão. Porém, uma fração do metal ligado a metalotioneína vaza no plasma e depois é absorvido pelo rim. O equilíbrio entre CdMT e cádmio não ligado no tecido renal pode ser responsável pelo grau de nefrotoxicidade do cádmio, visto que a metalotioneína suprime a toxicidade deste metal ao ligar-se a ele. Desta forma, a susceptibilidade à toxicidade do cádmio entre indivíduos também pode estar relacionada a polimorfismos genéticos de enzimas metabolizadoras de cádmio (KHANSAKORN *et al.*, 2012; MIURA, 2009).

2.2 O MODELO DA HOMEOPATIA E A SUA RELAÇÃO COM A EXPOSIÇÃO AMBIENTAL A METAIS

2.3.1 Lei da Semelhança e o Surgimento da Homeopatia

A Homeopatia surgiu com o médico alemão Christian Friedrich Samuel Hahnemann (1755-1843) a partir do método de experimentações. Em 1790, analisando as propriedades da Cinchona (*China officinalis*), Hahnemann observou que o abuso do uso dessa substância desencadeava sintomas semelhantes aos da Febre Amarela. Após experimentos, observou que quando administrava a cinchona em pessoas saudáveis, essas apresentavam a mesma febre que ele pretendia tratar, a da Febre Amarela. Após este, seguiram-se novos experimentos, chegando a experimentar em si próprio cerca de cinquenta substâncias em doses subtóxicas, inclusive metais como mercúrio e arsênio, mas que requeriam diluição e succussão (agitação do frasco). A partir das experimentações, ele descobriu que, ao serem diluídas, as substâncias perdiam seu efeito tóxico, mas eram capazes de causar sintomas da doença que pretendia curar, quando administrado às pessoas sadias. Apoiado em suas evidências experimentais e na filosofia de Hipócrates (*Similia similibus curentur*, ou seja, sejam os semelhantes curados pelos semelhantes), conhecido como o “pai da medicina”, Hahnemann idealizou uma nova forma de tratamento, embasada na cura pelos semelhantes (KOSSAK-ROMANACH, 2003; CORREA; SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1997; TOLEDO; STANGARLIN; BONATO, 2011).

A Homeopatia é baseada em quatro fundamentos, que são seguidos até hoje:

- Cura pelo semelhante: representa método que adapta à totalidade sintomática do doente uma substância capaz de provocar experimentalmente em indivíduos aparentemente saudáveis, porém sensíveis, um conjunto de alterações que permitem confronto de semelhança entre este estado de doença artificial e o estado de doença natural desenvolvido pelo doente.

- Experimentação no homem são: durante a experimentação as substâncias sempre devem ser administradas em indivíduos sadios e dentro de normas protocolares preestabelecidas. Ao conjunto de manifestações apresentadas pelo indivíduo sadio e sensível dá-se o nome de patogenesia e a reunião de todas as patogenesias das substâncias dá-se o nome de Matéria Médica Homeopática.

- Doses mínimas e infinitesimais: Inicialmente as substâncias foram aplicadas em doses reduzidas, subtóxicas, mas ainda em nível ponderal. Posteriormente, Hahnemann passou a submeter as doses mínimas a um processo de diluição em água e álcool, em escala centesimal progressiva (CH), tendo o cuidado de homogeneizar cada diluição através do procedimento de sucussão (agitação). Ao somatório desses dois procedimentos dá-se o nome de dinamização. Com essa técnica as doses eram ainda mais reduzidas, e ao invés de prejudicar o efeito terapêutico, como inicialmente pensado por ele, conservavam-no, adquirindo ainda maior efeito curativo. Este fato motivou a descoberta do poder farmacodinâmico em substâncias até então consideradas inertes e possibilitou a elaboração de patogenesias a partir de substâncias tóxicas.

- Medicamento único: medicamento cuja patogenesia melhor coincidir com as manifestações - psíquicas, gerais e locais - apresentadas pelo doente (KOSSAK-ROMANACH, 2003).

A Hahnemann coube não somente fundamentar a Lei dos semelhantes como método de tratamento sob a ótica da Homeopatia, mas ainda a prioridade do método experimental muito antes de Claude Bernard (1813-1878), a descoberta do poder dinâmico das doses infinitesimais das drogas, a interpretação do contágio das doenças através de “seres minúsculos” antes de Louis Pasteur (1822-1895) e o reconhecimento do estado de sensibilização do organismo pela doença (KOSSAK-ROMANACH, 2003).

Desde as experimentações clínicas realizadas por Samuel Hahneman em humanos, até os dias atuais, com relato de caso e ensaio clínico em seres humanos e animais, o efeito terapêutico da Homeopatia é corroborado a partir de resultados clínicos. Já a compreensão da atuação do medicamento homeopático, seguindo a lei da semelhança, vem sendo estudada especialmente nas últimas três décadas, através de estudos *in vitro*, com sistemas celulares isolados, por exemplo. Espera-se através desses estudos uma melhor compreensão da sua atuação (BONAMIN, 2014; 2017).

2.3.2 Processo Saúde e Doença Sob a Visão da Homeopatia

A racionalidade médica homeopática se baseia nos mesmos conhecimentos das ciências básicas (anatômicos, fisiológicos e propedêuticos) que são utilizados pela racionalidade biomédica, diferindo desta, na abordagem semiológica e no ato de prescrição. No entanto, é na concepção de organismo, saúde, doença e terapêutica que a diferença entre essas duas racionalidades é mais marcante. O sistema terapêutico homeopático preconiza a busca integralizadora do paciente e de sua realidade, no que diz respeito a sua dinâmica biopsíquica-relacional, tanto no adoecer, quanto no tratamento. Portanto, a doença não é a lesão; é, porém, um desequilíbrio no todo que se manifesta de múltiplas formas, que pode, inclusive, traduzir-se em lesão (MONTEIRO; IRIART, 2007). Ou seja, saúde e doença são estados diferentes de um mesmo processo. No primeiro, o organismo encontra-se em estado de equilíbrio de suas funções, enquanto no segundo, em estado oposto.

Carillo Júnior ao trazer a visão dos sistemas complexos para a Homeopatia, modernizou o modelo Hahnemanniano, surgindo a Homeopatia Clássica Sistêmica. Utilizando de conceitos da fisiologia russa para o entendimento do processo saúde e doença, inspirado na teoria dos sistemas funcionais de Anokhin, neurofisiologista russo, Carillo traz o entendimento da autorregulação como responsável pela manutenção do equilíbrio do sistema. Permitindo assim, que o diálogo com outras racionalidades médicas fosse realizado. Segundo o Modelo dos Sistemas Complexos de Carillo Júnior sistemas funcionais são organizações dinâmicas e autorreguladoras, cujos componentes estruturais interagem com a finalidade de atingir resultados adaptativos úteis para os próprios sistemas e para todo o organismo. Portanto, no nosso organismo, ou seja, no nosso sistema, é a autorregulação a responsável por manter as constantes internas (processos fisiológicos) em constante variação de acordo com a circunstância, de forma a conservar o estado de saúde (CARILLO JUNIOR, 2008).

Quando a harmoniosa operação vital do organismo não é mais capaz de ser mantida pela autorregulação, ocorre uma instabilidade da saúde, e o organismo encontra-se em estado de doença, que será manifestada por meio de sinais e sintomas. Esta propriedade é que torna possível a terapêutica homeopática, pois a partir do conjunto de sinais e sintomas apresentados pelo doente encontraremos a medicação mais adequada segundo a lei da semelhança. Como exemplo, podemos citar a intoxicação por metais pesados, uma vez que o metal exerça mecanismos de ação tóxica no sítio de ação, em nível bioquímico e molecular, será configurada a fase da toxicodinâmica. O efeito tóxico e a quebra da homeostase com surgimento de sinais e sintomas configurarão a fase clínica. E são esses sinais e sintomas que

utilizaremos para encontrar o medicamento homeopático mais adequado. (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2003; BRASIL, 2004; CARILLO JUNIOR, 2008).

O responsável por fazer a ligação do medicamento homeopático com o organismo é a autorregulação por intermédio de receptores. Os sinais e sintomas apresentados pelo paciente são utilizados para escolher, seguindo a lei de semelhança, o medicamento que contemple esses mesmos sinais e sintomas em sua patogenesia de forma a estimular a autorregulação gerando uma resposta sistêmica adaptativa, que envolve uma resposta integrada de funções fisiológicas, como imunológica, endócrina, neuronal e também atuação de sistemas enzimáticos, por exemplo. Em outras palavras, é possível dizer que o medicamento homeopático atuará instabilizando a autorregulação, criando uma doença artificial semelhante, porém, mais fraca que a doença natural, de forma a ativar vias e processos fisiológicos desencadeando uma resposta adaptativa sistêmica, de forma a estimular o próprio organismo a retomar o seu estado de saúde (CARILLO JUNIOR, 2008).

2.3.3 Possíveis Mecanismos de Atuação do Medicamento Homeopático

Um dos quatro fundamentos da Homeopatia é doses mínimas e infinitesimais. Todas as observações realizadas por Hahnemann no início de suas experiências, decorreram do emprego de doses reduzidas, subtóxicas, mas sempre ponderáveis, ou seja, não diluídas. A vivência do surgimento de algumas reações iniciais transitórias, mas indesejáveis, levou Hahnemann a procedimentos farmacotécnicos que resultaram na segunda descoberta. Ele começou a diluir ao máximo os medicamentos (doses extremamente diluídas ou infinitesimais), percebendo que quando diluía, ele eliminava o efeito adverso mas mantinha o efeito terapêutico desejado. Depois, foi percebendo que obtinha ainda melhores resultados quando os frascos dos medicamentos eram também agitados (sucussão). Assim, o preparo do medicamento "semelhante" começou a se basear em dois preceitos: diluição e sucussão, alcançando excelentes resultados (KOSSAK-ROMANACH, 2003; CORREA; QUINTAS; SIQUEIRA-BATISTA, 2006). O processo clássico de fabricação de medicamentos homeopáticos envolve trituração em lactose e/ou diluição em série em soluções de etanol-água e sucussão (ciclos repetidos vigorosos de agitação via mão ou braço mecânico padronizado batendo em uma superfície dura) em frascos de vidro contendo soluções de etanol-água. Os fatores de diluição comuns são 1 parte da fonte para 9 partes do diluente (1/10, decimal, potências decimal ou DH) e 1 parte da fonte para 99 partes do diluente (1/100, potência centesimal ou CH). Os materiais originais em massa são de natureza vegetal, mineral

ou animal (BELL; KOITHAN, 2012).

O mecanismo sistêmico e não linear de atuação do medicamento homeopático ainda não foi totalmente esclarecido, porém, nas últimas décadas, pesquisas científicas vêm se empenhando nesse assunto. Os processos de mediação para os efeitos do medicamento envolvem fenômenos fisiológicos não lineares. Um deles é a Hormese que promove estimulação benéfica de dose baixa em vez de inibição da função (BELL; KOITHAN, 2012; BELL; KOITHAN; BROOKS, 2013).

O conceito de Hormese ou efeito hormético surgiu a partir de evidências que sugeriram que algumas substâncias tóxicas, quando em baixas doses, poderiam ter efeito benéfico ou protetor, mas que quando em doses mais altas, produziriam efeitos adversos. Ou seja, essas substâncias, quando em baixas doses, teriam capacidade de estimular respostas adaptativas de sistemas biológicos para responder a desafios ambientais ou autoimpostos, através dos quais o sistema melhora sua funcionalidade e / ou tolerância a desafios mais graves. A exemplo, temos a resposta com indução de vias enzimáticas que protegem contra o estresse oxidativo, aprimoramentos do DNA e autofagia. Hormese também se caracteriza pela estimulação simultânea de muitas funções / terminais celulares independentes cujas ações são reguladas por múltiplos receptores, que acabam produzindo um metabolismo integrado e resposta celular coerente. Em outras palavras, é uma resposta coordenada de sistemas orgânicos a uma imposição ou desafio intrinsecamente gerado que envolve múltiplos processos de transdução de sinal, para coordenar uma resposta holística fina (CASARETT; DOULL, 1997; CALABRESE; MATTSON, 2017).

O fato da Hormese ser frequentemente produzida em resposta à estímulos e estar presente em todas as formas de vida, sugere que sua origem é evolutiva e altamente conservada. A exemplo, os metais ferro e cobre estão presentes no ambiente na forma iônica e podem ser altamente danosos a células e organismos por levar a produção de radicais livres. No entanto, mesmo células mais primitivas, como as bactérias, também as plantas, desenvolveram mecanismo de se proteger (mecanismos adaptativos) dos efeitos tóxicos desses metais. Os mecanismos de regulação nos mamíferos são mais complexos, envolvendo proteínas ligadoras desses metais em certos tipos específicos de células (hemoglobina e mioglobina), chaperonas e proteínas transportadoras que transportam os metais do sangue para vários órgãos. Em seres humanos, as “zonas horméticas” para esses metais foram estabelecidas e uma desregulação na homeostasia deles está envolvida em uma série de doenças, incluindo as neurodegenerativas, como a doença de Parkinson (CALABRESE; MATTSON, 2017).

Portanto, o resultado clínico esperado com o uso do medicamento homeopático é a melhora na resiliência sistêmica a futuros estressores ambientais e recuperação do normal funcionamento homeostático saudável do organismo. A cura global e local ocorre através da pessoa como um sistema adaptativo complexo auto-organizado em resposta ao remédio individualizado que serve como estressor hormético personalizado (BELL; KOITHAN, 2012; BELL; KOITHAN; BROOKS, 2013).

Estudos epigenéticos vem demonstrando que o medicamento homeopático é capaz de modificar as funções celulares por gerar alterações nos códigos combinatórios da expressão gênica (metilação e desmetilação do DNA), alteração do padrão fenotípico da superfície celular e refinamento da modulação de sinalização celular. Espera-se, através desses estudos, obter-se uma melhor compreensão das características sistêmicas não lineares do fenômeno homeopático, visto que ele apresenta características próprias e que não se aplicam à racionalidade da farmacologia clássica (dose-dependente) (BONAMIN, 2014, 2017).

2.3.4 Homeopatia e Meio Ambiente

Samuel Hahnemann dizia: “se as leis da natureza que proclamei são verdadeiras, então pode ser aplicado em todos os seres vivos”. Apesar de Hahnemann ter realizado suas experimentações somente em seres humanos, a partir do seu relato, observou-se que a Homeopatia teria a capacidade de atuar em todos os sistemas vivos. Seu uso foi posteriormente ampliado passando a ser utilizada também em outras áreas, como na Veterinária e na Agricultura (TOLEDO; STANGARLIN; BONATO, 2011). No Brasil, A Homeopatia teve seu uso oficializado na agricultura em 2008, com a vantagem de ter baixo custo e não deixar resíduos no meio ambiente, seguindo uma linha de sustentabilidade. Ela exerce importante papel no controle de pragas, tratamento de doenças e desintoxicação das plantas por metais, como alumínio e cobre (BONATO; PROENÇA; REIS, 2009; TOLEDO; STANGARLIN; BONATO, 2011).

Quanto a exposição e intoxicação pelos poluentes ambientais, como inseticidas e metais pesados, existem estudos que vem demonstrando bons resultados com a utilização da Homeopatia. Em um estudo *in vitro*, onde utilizou-se medicamento Homeopático Cadmium nas dinamizações 10, 15 e 20 CH em células originárias do epitélio do túbulo proximal renal de suínos, um dos principais locais de toxicidade do cádmio em animais e humanos, observou-se um efeito protetor das diluições 10 e 20 CH, quando estas células foram posteriormente expostas a doses subletais de cloreto de cádmio (CdCl₂). Uma das hipóteses é

que o medicamento homeopático gere uma resposta adaptativa levando ao aumento da expressão de proteínas detoxificantes, como as metalotioneínas e as proteínas do choque térmico “heat-shock proteins” (HSPs), que têm importante papel na resposta ao estresse oxidativo (BORTOLINI; BONAMIN; HOLANDINO, 2010). Outro estudo, utilizou medicamento homeopático *Arsenicum album* nas dinamizações 30 e 200CH em ratos que haviam sido intoxicados previamente com arsênio em laboratório. Observou-se que os camundongos intoxicados que haviam recebido *Arsenicum album* em 30 e 200 CH, tiveram diminuição da atividade da alanina amino transferase (AST) e aspartato amino transferase (ALT) e prevenção da diminuição do nível de glutathiona na forma reduzida (GSH) no fígado e sangue, o que demonstrou um efeito protetor do medicamento homeopático diante da toxicidade pelo arsênio. Diante dos resultados, o artigo levanta a possibilidade do uso do *Arsenicum album* em humanos expostos à água contaminada por arsênio em alguns locais na Índia. (MALLICK *et al.*, 2003).

Já outro estudo piloto, tipo duplo-cego controlado por placebo, realizado no estado de Bengala Ocidental na Índia teve como objetivo avaliar se o medicamento *Arsenicum album* 30CH poderia melhorar a toxicidade do arsênio em indivíduos que vivem em áreas de alto risco de contaminação por este metal e bebem água contaminada por ele. Para tal, administraram-se aleatoriamente o medicamento *Arsenicum album* 30CH e o placebo (solução alcoólica 30% dinamizada) a voluntários do grupo exposto (aldeia Dasdiya) e do grupo controle de uma vila distante (Padumbasan). A dosagem de arsênio na urina e no sangue e de biomarcadores de toxicidade no sangue foi feita antes e 2 meses após a administração. As pessoas expostas ao metal apresentavam níveis elevados da atividade das enzimas AST, ALT, gama glutamil transpeptidase (GGT) sugestivos de hepatotoxicidade, de peroxidação lipídica (LPO), sugerindo dano tecidual e necrose, de creatinina sugerindo mal funcionamento renal em função da sobrecarga de excreção de metabólitos tóxicos do arsênio, também de velocidade de hemossedimentação (VHS) e eosinófilos; níveis reduzidos da atividade da enzima glutathiona (GSH) que possui importante papel antioxidante através da eliminação de radicais livres e da enzima G-6-PD, e também de hemoglobina e neutrófilos. A administração de *Arsenicum album* 30CH demonstrou fazer modulações positivas desses parâmetros: queda da atividade das enzimas AST, ALT, GGT, LPO, melhora da atividade da enzima GSH, dos níveis de hemoglobina e percentual de neutrófilos, além da redução dos níveis de eosinófilos e creatinina. As pessoas também relataram melhora no estado geral de saúde (BELON *et al.*, 2007).

Posteriormente, este mesmo grupo, que havia feito alguns estudos piloto onde as pessoas faziam uso da medicação por 2 a 3 meses, propôs que os mesmos participantes fizessem uso da medicação Arsenicum album 200CH diariamente por 6 dias consecutivos no mês, por um total de 2 anos. Dos 130 voluntários do estudo piloto, 96 continuaram a tomar o remédio por 6 meses, 65 a 1 ano e 15 deles continuaram por 2 anos. Amostras de sua urina e sangue foram coletadas aos 6 meses, 1 ano e 2 anos. Nenhum dos 17 que receberam "placebo" apareceu para fornecer sangue ou urina nesses intervalos mais longos. Observou-se que os níveis de biomarcadores de toxicidade como AST, ALT, fosfatase ácida e alcalina (FA), peroxidação lipídica e títulos de anticorpos antinucleares, permaneceram dentro da faixa da normalidade e os de GSH aumentaram. Esses resultados refletem a manutenção de uma boa função hepática após o início da homeopatia e redução de estresse oxidativo ao longo do tempo. Além disso, houve melhora do apetite, alguns sintomas de pele e sensação de queimação na sola dos pés, palma das mãos e olhos. A maioria dos participantes que haviam testado positivo para anticorpos antinucleares, após o uso de Arsenicum album 200CH, testaram negativo e tiveram melhora da dor muscular e articular que apresentavam anteriormente (KHUDA-BUKHSH *et al.*, 2011).

2.3.5 Suscetibilidade Segundo a Homeopatia

Segundo a visão da Homeopatia, dentro dos conceitos do processo saúde e doença revisados por Romeu Carillo Júnior, diátese, palavra originada do grego que significa disposição, seria a predisposição ou suscetibilidade do indivíduo para adquirir uma série de doenças diferentes, mas de mesma natureza. Também pode ser definida como um conjunto de afecções diferentes quanto à sede e sintomas, mas de mesma natureza, que podem acometer o indivíduo simultânea ou sucessivamente ao longo da vida. Existem quatro tipos de diáteses, sendo as doenças agrupadas em cada diátese em função de possuírem a mesma natureza, ou seja, a mesma base fisiopatológica. Na diátese do Sifilismo, por exemplo, a base fisiopatológica comum às doenças seria a deficiência de alguns sistemas enzimáticos.

As diáteses possuem um caráter hereditário, ou seja, as doenças representantes de determinada diátese podem ser verificadas em um indivíduo e em seus familiares, tanto ascendentes quanto descendentes. No entanto, apesar dessa hereditariedade, não significa que o indivíduo irá apresentá-las já no momento do nascimento ou infância, podendo apresentá-las em qualquer época da vida, dependendo, algumas vezes, da exposição a uma causalidade

extrínseca, como as infecções e intoxicações para se manifestarem (CARILLO JUNIOR, 2007; MENDES; CASTRO; MENDES, 2019).

Portanto, a apresentação da doença em sinais e sintomas pode se manifestar a partir da associação da suscetibilidade do indivíduo (fator intrínseco ou diátese) com a exposição a causalidades extrínsecas (fator extrínseco). E a maior ou menor capacidade de resposta dos mecanismos de adaptação e compensação, isto é, de homeostasia, frente à essas causalidades extrínsecas são determinantes para sua manifestação (CARILLO JUNIOR, 2008).

O sifilismo, um dos tipos de diátese, foi um conceito introduzido por Hahneman e redefinido por Carillo Júnior, à luz da modernidade do Modelo dos Sistemas Complexos. No sifilismo, a natureza, ou base fisiopatológica comum as doenças representantes desse grupo, é a deficiência de alguns sistemas enzimáticos, principalmente do fígado, que faz com que o indivíduo tenha dificuldade de lidar com a presença de certas substâncias ou elementos com potencial tóxico, podendo ser de origem endógena (inputs internos) ou exógena (inputs externos), como os metais pesados e microorganismos. Essa dificuldade está no processo dissipativo, ou seja, o indivíduo não consegue “filtrar” e eliminar de forma apropriada substâncias resultantes do próprio metabolismo intrínseco ou exógenas (CARILLO JUNIOR, 2008). Fazendo um paralelo com conceitos da Toxicologia, no caso dos metais, a deficiência do processo dissipativo poderia corresponder a deficiência de processos relacionados a toxicocinética dessas substâncias, e também, à dificuldade de responder bem ao estresse oxidativo. Dentro da toxicocinética, a biotransformação dos metais envolve um conjunto de reações mediadas por enzimas inespecíficas, sendo assim denominadas, por exatamente terem sua existência em razão de mecanismos fisiológicos de biotransformação de substâncias endógenas que necessitam de renovação. No entanto, como não possuímos sistemas enzimáticos específicos para lidar com substâncias exógenas como os metais pesados, serão esses mesmos sistemas enzimáticos ditos inespecíficos (ex: glutatona e metalotioneínas), os responsáveis por tal função. O fígado é um dos principais órgãos envolvidos na biotransformação, e um dos motivos é por conter a maior concentração dessas enzimas (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2003; BRASIL, 2004).

Em função disso, uma vez que o processamento dessas substâncias de origem endógena, e também exógena, não é realizado de maneira eficiente, elas alcançam a corrente sanguínea sendo denominadas de toxinas sifilínicas. Toxinas em função dos potenciais danos teciduais que podem causar e sifilínicas por serem resultado da base fisiopatológica do sifilismo, ou seja, da deficiência de sistemas enzimáticos. Uma vez na corrente sanguínea elas podem se depositar em tecidos de maior afinidade, gerando uma resposta inflamatória

crônica e consequente estresse oxidativo e dano tecidual. Os tecidos normalmente acometidos são o tecido nervoso, glandular, ósseo, cutâneo e mucosa e, portanto, as doenças representantes do sifilismo serão doenças características desses tecidos, como : Parkinson, Alzheimer, Demência, Epilepsia, Hepatite, Cirrose, propensão a drogadição, Sífilis, Doença de Chagas, Doenças desmielinizantes, Autismo, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), Retardo mental, Esquizofrenia (CARILLO JUNIOR, 2007; CARILLO JUNIOR, 2008; MENDES; CASTRO; MENDES, 2019).

Na teoria do Sifilismo, estabelecida por Carillo Júnior, ainda não foram estabelecidos marcadores laboratoriais que determinem a presença da deficiência de sistemas enzimáticos e, portanto, do sifilismo. Dessa maneira, busca-se na história pessoal do indivíduo a presença de patologias referentes aos tecidos acometidos pelas toxinas sifilínicas, como as supracitadas. Além disso, questiona-se também sobre a presença dessas mesmas patologias na história familiar materna e paterna do indivíduo (irmãos, pais, tios e avós), reforçando a possível existência desta predisposição (diátese) na constituição do indivíduo. No caso dos bebês, por exemplo, como ainda não houve tempo de ocorrer a manifestação da maioria dessas patologias, olha-se para sua história familiar materna e paterna e caso verificasse a presença de ao menos uma dessas doenças, entende-se que a diátese do sifilismo encontra-se presente, e essa predisposição será possivelmente transmitida para os bebês (CARILLO JUNIOR, 2007).

Esta visão de uma suscetibilidade individual aos efeitos da exposição aos metais pesados é levantada por duas racionalidades médicas diferentes: homeopática e biomédica. Na racionalidade biomédica a suscetibilidade individual é trazida sob o conceito de uma suscetibilidade genética através de estudos da área da genética molecular, biotecnologia, saúde ambiental e oncologia sob o conceito de Polimorfismos genéticos. Estes levariam a ausência ou deficiência de sistemas enzimáticos envolvidos no metabolismo dos metais o que levaria a essa predisposição. Como exemplo, podemos citar o polimorfismo do Gene GSTM1 responsável pelo sistema enzimático da família da glutathione S-transferase e de genes responsáveis pelo sistema das metalotioneínas (MIURA, 2009; KHANSAKORN *et al.*, 2012; MENESES, 2016). Portanto, duas racionalidades diferentes, mas que dialogam a partir de um ponto comum, a deficiência de sistemas enzimáticos.

A expressão genética do sifilismo pode ser verificada em algumas patologias referentes aos tecidos que as toxinas sifilínicas têm maior afinidade, como o sistema nervoso central. Alguns estudos mostram que a etiopatogenia de doenças neurológicas como Parkinson, Esclerose Múltipla e Esclerose Lateral Amiotrófica poderia ser fruto da associação

de uma causalidade intrínseca, como a suscetibilidade genética a partir do conceito dos polimorfismos genéticos, com uma causalidade extrínseca, como neurotoxinas ambientais, exemplo, os metais pesados (TEIVE, 2005; ALIOMRANI *et al.*, 2017; ROMERO *et al.*, 2020). Outras doenças, como Alzheimer e Esquizofrenia, também são relatadas por ter em sua possível etiopatogenia a atuação dos metais pesados (SANDERS *et al.*, 2009; CALABRESE; MATTSON, 2017). Tais evidências reforçam ainda mais a proposta do modelo revisado por Carillo Júnior a partir da diátese do Sifilismo. A seguir seguem alguns exemplos.

Na Doença de Parkinson, um distúrbio neurodegenerativo, a maioria dos casos são de origem idiopática, e acredita-se que resultam de interações complexas entre a suscetibilidade genética e toxinas ambientais (Mercúrio, Chumbo, Metanol, Manganês), ou mesmo toxinas endógenas, em indivíduos geneticamente predispostos. Nesta patologia o mecanismo de limpeza de proteínas intracelulares anormais está insuficiente, ocorrendo acúmulo e depósito destas com conseqüente estresse oxidativo e dano neuronal. Um dos polimorfismos citados como envolvidos é o nos genes responsáveis pela glutathione s-transferases (GSTs), enzimas com função antioxidante e detoxificante de substratos endógenos e xenobióticos, (TEIVE, 2005; TSUBOI, 2012; SMEYNE; SMEYNE, 2013; MARCHIORO *et al.*, 2019). Os indivíduos que apresentam susceptibilidade genética às chamadas neurotoxinas teriam o fenótipo de metabolizadores lentos e, desta forma, não teriam defesas suficientes (enzimas xenobióticas como as GSTs) para reagir as agressões externas por neurotoxinas ambientais ou mesmo endógenas. Segundo Teive (2005), quando relacionado aos fatores ambientais, estudos tem associado a maior frequência de aparecimento da Doença de Parkinson em indivíduos que vivem em zona rural, que fazem uso de água de poço, trabalhadores de área de mineração e de indústrias de ligas de aço. Além do Parkinson, os metais podem levar a distúrbios neurológicos e possivelmente a doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Esquizofrenia (SANDERS *et al.*, 2009; CALABRESE; MATTSON, 2017). Nestes estudos chama atenção a questão da suscetibilidade a substâncias endógenas e exógenas, podendo ambas atuar como neurotoxinas, o que vai de encontro com o modelo do sifilismo.

A Esclerose Múltipla, uma das doenças desmielinizantes relacionadas ao Sifilismo, é uma doença inflamatória crônica do sistema nervoso central, multifatorial, podendo acometer diferentes regiões e conseqüentemente ter uma apresentação clínica variada. Com relação a sua etiopatogenia considera-se uma associação de fatores intrínsecos com extrínsecos. Polimorfismos no gene das glutathione s-transferases, envolvidas na biotransformação de metais pesados, são um dos possíveis envolvidos. Um estudo avaliou a

possível correlação de níveis de arsênio e cádmio com polimorfismo GSTM1 em indivíduos com e sem Esclerose Múltipla e observou que as concentrações de As e Cd no sangue foram consideravelmente mais altas em pacientes com Esclerose Múltipla e o genótipo nulo GSTM1 foi associado ao alto nível de Cd em pacientes com a doença (ALIOMRANI *et al.*, 2017). Outro estudo avaliou 60 pacientes do Serviço de Neurologia do Hospital Federal de Lagoa, 30 com diagnóstico de Neuromielite Óptica e 30 com Esclerose Múltipla com o objetivo de investigar a presença de sífilinismo na história familiar desses pacientes através de um questionário que continha as patologias sugestivas de sífilinismo como as já supracitadas. O grupo controle foi composto por 30 pacientes atendidos no ambulatório da Associação Brasileira de Reciclagem e Assistência em Homeopatia (ABRAH). No grupo de 30 pacientes com Esclerose Múltipla, 24 apresentavam sífilinismo familiar, e no grupo de pacientes com Neuromielite Óptica, 19 de 30 pacientes apresentavam sífilinismo familiar, com significância estatística (MENDES *et al.*, 2017).

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que compromete os neurônios motores e possui uma patogênese complexa. A hipótese gene-tempo-ambiente sugere que exposições ambientais sobrepostas ao risco genético estejam envolvidas. Algumas mutações genéticas como a do gene SOD1 responsável por codificar a enzima superóxido desmutase e/ou exposição a metais é uma das possibilidades, especialmente quando num período mais suscetível como o pré-natal e infantil. Um estudo vinculou retrospectivamente a desregulação no metabolismo dos metais na infância ao risco de ELA na idade adulta ao utilizar dentes permanentes como biomarcadores de captação de metal, reforçando tal hipótese (ROMERO *et al.*, 2020).

3 JUSTIFICATIVA

Os metais apresentam importante toxicidade a saúde humana, podendo depositar-se e causar danos a diferentes tecidos. Fetos e bebês são populações de maior vulnerabilidade podendo ocorrer alterações irreversíveis no seu desenvolvimento, mesmo sem o aparecimento de sintomas na mãe. Os efeitos clínicos podem não ser imediatos, podendo piorar com o tempo, apesar da redução ou interrupção da exposição. Dentre os principais desfechos observados sobre o desenvolvimento da criança, em função da exposição pré-natal a metais encontram-se: prematuridade, redução do peso e comprimento ao nascer, distúrbios neurológicos, endócrinos, dentre outros (YALLOUZ; CAMPOS; LOUZADA, 2001; CASERTA *et al.*, 2013; WAI *et al.*, 2017).

Segundo a teoria da Homeopatia, alguns indivíduos apresentam uma deficiência de alguns sistemas enzimáticos envolvidos no processamento de substâncias como os metais pesados. Essa deficiência possui caráter hereditário, sendo denominada diátese do Sifilismo.

A existência de uma suscetibilidade individual aos metais também é aventada através da hipótese de polimorfismos genéticos responsáveis por alguns sistemas enzimáticos envolvidos na resposta do organismo a presença dos metais. Variações em genes que estão direta ou indiretamente envolvidos na absorção, distribuição, excreção e, em especial, na biotransformação dos metais, além da resposta ao estresse oxidativo causado por eles, são umas das possibilidades (ANDREOLI; SPROVIERI, 2017; JONEIDI *et al.*, 2019).

Uma vez que ocorra a detecção de indivíduos mais suscetíveis, é possível atuar em medidas que previnam a exposição aos metais (causalidade extrínseca), como também, melhorando a atuação de sistemas enzimáticos possivelmente deficientes (causalidade intrínseca). No caso de intoxicação, a utilização de substâncias quelantes pode apresentar efeitos adversos significativos, podendo promover a excreção não só dos metais pesados como também de metais essenciais. A Homeopatia surge como uma nova proposta terapêutica, atuando na prevenção e tratamento.

Portanto, avaliar a existência de uma predisposição que determine uma deficiência no processamento dos metais se torna importante. Sob a ótica da Homeopatia, a essa predisposição denominamos diátese do Sifilismo. Para avaliação do sifilismo materno buscamos a ocorrência de doenças representantes do sifilismo especificamente na história pessoal da mãe. Já no caso do sifilismo familiar dos bebês, a busca abrange a presença de doenças não só na mãe como também no pai, nos irmãos do bebê e nos tios e avós maternos e paternos dos bebês. As doenças pesquisadas são: Parkinson, Alzheimer, Demência, Epilepsia,

Hepatite, Cirrose, propensão a drogadição, Sífilis, Doença de Chagas, Doenças desmielinizantes, Autismo, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), Retardo mental, Esquizofrenia.

Além da suscetibilidade individual, é sabido que outros fatores estão envolvidos na exposição aos metais pesados no ambiente. Desta forma, para avaliar o quanto essa suscetibilidade (causalidade intrínseca) pode potencializar as concentrações dos metais no organismo é importante considerar o grau de exposição a que esses indivíduos foram submetidos, a partir de variáveis de exposição ambiental e hábitos de vida (causalidades extrínsecas).

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a distribuição das concentrações dos metais de interesse à saúde pública em relação à história de sífilinismo em uma população de gestantes e seus recém-nascidos (pares mãe-bebê) residente em área urbana de uma metrópole.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever a história materna e familiar de sífilinismo na população de estudo;
- b) Descrever o perfil de exposição aos metais de interesse (As, Pb, Cd e Hg) nas matrizes biológicas pesquisadas;
- c) Identificar fatores e condições socioculturais, econômicos e ocupacionais, associados com a exposição das gestantes/bebês aos metais de interesse;
- d) Analisar a associação entre a história materna de sífilinismo e as concentrações dos metais de interesse (mercúrio, chumbo, arsênio e cádmio) no sangue materno;
- e) Analisar a associação entre a história familiar de sífilinismo dos recém-nascidos e as concentrações dos metais de interesse (mercúrio, chumbo, arsênio e cádmio) no sangue do cordão umbilical.

5 MÉTODO

5.1 BASE POPULACIONAL DO ESTUDO

A Secretaria Municipal de Saúde (SMS) da cidade do Rio de Janeiro encaminha para a ME/UFRJ gestantes acompanhadas pelos Centros Municipais de Saúde da área correspondente a Zona Sul da cidade, e gestantes de risco de todo o município. Entre a 30^a e 34^a semanas as gestantes encaminhadas à ME/UFRJ participam de reuniões do Programa Cegonha Carioca (PCC) na ME/UFRJ.

A população do Estudo Piloto do Projeto PIPA foi constituída pelas gestantes que participaram das Reuniões do Programa Cegonha Carioca (PCC) nos meses de outubro e novembro de 2017, com idade igual ou maior que 16 anos, que aceitaram participar e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A).

5.2 DESENHO E POPULAÇÃO DE ESTUDO

Estudo seccional cuja população de estudo foi formada pelas gestantes do Estudo Piloto do Projeto PIPA, e seus recém-nascidos, que preencheram o questionário sobre História Familiar Dirigida de Sifilismo.

5.3 PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

Durante o período gestacional (30^a - 34^a semanas) foi realizada a coleta dos dados sociodemográficos e de hábitos de vida referentes a exposições químicas e também das amostras biológicas das gestantes. No nascimento, realizou-se a coleta dos dados do nascimento e amostras de sangue do cordão umbilical. E durante as consultas de seguimento que ocorreram no 1^o, 3^o e 6^o mês de vida, foram coletadas as informações referentes a história familiar de sifilismo dos recém-nascidos (Figura 12).

5.3.1 Coleta de dados

a) Questionário Gestante (Anexo B)

Os questionários foram elaborados com base em modelos utilizados em outros estudos longitudinais (ELSA, da Universidade Federal de Pelotas, Brasil, 2015; MIREC, da

Universidade de Montreal, Canadá, e MoBa, do Instituto de Saúde Pública da Noruega). Foi realizado um pré-teste através de entrevistas realizadas por pesquisadores do PIPA com gestantes voluntárias. Os questionários foram aplicados por entrevistadores previamente treinados, individualmente, às gestantes que assinaram o TCLE durante as reuniões do PCC.

Variáveis analisadas: variáveis sociodemográficas (idade materna, renda per capita, anos de estudo, etnia, atividade remunerada), de hábitos de vida (exposição ao tabaco e consumo de álcool) e variáveis de exposição (consumo de peixes, consumo de arroz, reforma na residência durante a gestação, tipo de água de abastecimento da residência e presença de fontes de exposição próximas a residência).

b) Nascimento – Formulário do Recém-nascido (Anexo C)

Questionário baseado no prontuário de registro de dados da Maternidade Escola sendo aplicado até 48 horas após o nascimento.

- Variáveis analisadas: sexo, idade gestacional e peso ao nascer

c) Questionário sobre História familiar dirigida de Sifilismo (Anexo D)

O questionário foi elaborado com base nas patologias que refletem a presença da diátese do Sifilismo descrita por Hahnemann e redefinida por Carillo Júnior, à luz da modernidade do Modelo dos Sistemas Complexos. Para avaliação do sifilismo materno foi investigado a ocorrência de doenças representantes do sifilismo na história patológica pregressa especificamente da mãe. Já no caso do sifilismo familiar dos bebês, a busca abrangeu a presença de doenças não só na mãe como também no pai, nos irmãos do bebê e nos tios e avós maternos e paternos dos bebês. Nem sempre o pai estava presente, sendo a história familiar paterna coletada a partir de relatos da mãe.

O diátese do Sifilismo foi considerada presente quando verificava-se a presença de pelo menos uma das doenças representantes do Sifilismo na história patológica da mãe para verificação do Sifilismo materno, e na história dos familiares maternos e paternos do bebê para a verificação do sifilismo familiar.

- Variáveis pesquisadas (de suscetibilidade): Parkinson, Alzheimer, Demência, Epilepsia, Hepatite, Cirrose, Drogadição, Sífilis, Doença de Chagas, Doença Desmielinizante, Autismo, TDAH, Retardo mental, Esquizofrenia.

5.3.2 Coleta de amostras biológicas

a) Período gestacional (30^a - 34^a semanas) – Coleta do sangue materno

As amostras foram coletadas pela equipe de enfermagem da ME que participou das Reuniões do Cegonha Carioca. Não houve necessidade de jejum para realizar o exame, para a coleta foi utilizado escalpe a vácuo e tubos de a vácuo com EDTA, foram coletados 5 tubos de 4 ml. As amostras de sangue foram armazenadas em geladeira com temperatura entre 2° e 7° C, por 48 horas no máximo, até serem transportadas para o INCQS na FIOCRUZ, onde ficaram armazenadas em freezer -4°C até o momento da análise, para o transporte as amostras foram acondicionadas em caixa isotérmica com gelo reciclável.

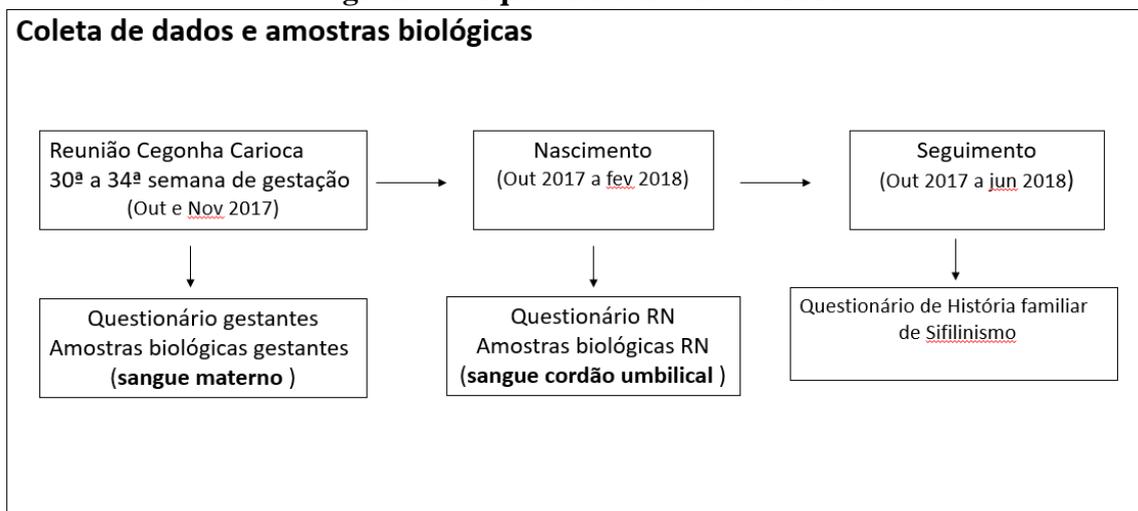
Variáveis analisadas: concentrações dos metais arsênio, cádmio, chumbo e mercúrio

b) Nascimento - Coleta do sangue do cordão umbilical

A coleta do sangue do cordão umbilical foi realizada pela equipe de enfermagem do Centro Obstétrico da ME/UFRJ no momento do nascimento. Para aspirar o sangue do cordão foi utilizada seringa de 20 ml, o volume coletado foi fracionado em 5 tubos a vácuo com EDTA de 4 ml cada, as amostras foram armazenadas em geladeira com temperatura monitorada e mantida entre 2° e 7° C, por 48 horas no máximo, até serem transportadas para o INCQS na FIOCRUZ, onde ficaram armazenadas em freezer -4°C até o momento da análise, para o transporte as amostras foram acondicionadas em caixa isotérmica com gelo reciclável.

Variáveis analisadas: concentrações dos metais arsênio, cádmio, chumbo e mercúrio

Figura 1 - Esquema de coleta de dados



Fonte: A Autora.

5.4 ANÁLISE LABORATORIAL

A análise do material biológico (sangue) coletado foi realizada no laboratório INCQS da FIOCRUZ pelo método de Espectrometria de Massas com Fonte de Plasma Indutivamente Acoplado (ICP-MS). A análise utilizando ICP-MS possibilita a determinação de vários elementos químicos simultaneamente e em concentrações inferiores a $1\mu\text{g L}^{-1}$. É uma técnica com alta sensibilidade e que proporciona exatidão e precisão (PARSONS; BARBOSA JR., 2007; THOMAS, 2013).

Após o descongelamento a amostra foi diluída acrescentando água desmineralizada à 0,5 ml da amostra até o volume de 10 ml, em seguida foi adicionado 1,0 ml de ácido nítrico 65% (HNO_3), e a amostra foi submetida ao aquecimento a 80°C em banho maria, por 2 a 3 horas a fim de assegurar a completa digestão da matéria orgânica presente nas amostras.

Antes das análises foi realizado o teste “Daily” para verificar o funcionamento do equipamento, depois foi realizada a leitura como padrão interno, e a curva de calibração com os pontos de referência $0,05\mu\text{g/l}$ - $0,1\mu\text{g/l}$ - $0,5\mu\text{g/l}$ - $1\mu\text{g/l}$ e $2,5\mu\text{g/l}$. O preparo da curva padrão foi feito de acordo com método certificado pelo INMETRO utilizando solução de As-Cd -Pb 1000 ppm e Hg 10 ppm, a cada dez amostras foi repetido 1 padrão e 1 branco, cada amostra foi lida três vezes e em duplicata.

O limite de quantificação (LOQ) para As, Cd, Pb e Hg (em $\mu\text{g/L}$) foi respectivamente de 0,01 0,006, 0,05 e 0,02 e o limite de detecção (LOD) foi 0,003 0,002, 0,015 e 0,007.

5.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Para a realização das análises estatísticas foi utilizado o programa SPSS versão 21. A verificação da normalidade das distribuições das variáveis foi analisada por meio do teste Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov.

Para a análise descritiva foram realizadas medidas de frequência para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e de variabilidade para as variáveis contínuas. Para avaliar a relação entre as concentrações dos metais identificados e as variáveis contínuas foi utilizada a Correlação de Spearman e para variáveis categóricas o teste de Mann-Whitney. Para uma terceira análise as concentrações dos metais identificados foram categorizadas tendo como ponto de corte a mediana sendo utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson.

Para significância estatística dos testes realizados foi aceito p valor ≤ 0.05 .

A diátese do Sifilismo foi considerada presente quando ao menos uma das doenças representativas da diátese estava presente, tanto para o sifilismo materno quanto para o familiar.

Foi avaliada a necessidade de ajuste de acordo com possíveis variáveis confundidoras, considerando as variáveis que, além de teoricamente relacionadas ao desfecho e a exposição, também apresentassem diferenças significativas (p valor ≤ 0.10) para a exposição e para o desfecho.

6 PRECEITOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade-Escola da UFRJ (Parecer número:2.092.440) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz (Parecer número:2.121.397).

Os procedimentos deste projeto respeitam os procedimentos éticos da Declaração de Helsinque e da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde sobre Pesquisa Envolvendo Seres Humanos que exige aprovação do projeto por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucionalmente formalizado e que incorpore um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a ser assinado pelos participantes da pesquisa ou responsáveis.

Foram avaliados os princípios de beneficência para os participantes. As coletas dos materiais biológicos foram realizadas da forma a menos invasiva possível nas crianças do grupo de estudo, e visando manter a privacidade e confidencialidade. Houve retirada de sangue da gestante apenas no momento da primeira entrevista e da aplicação do questionário gestante.

Quanto à transferência de resultados, o projeto contempla a divulgação dos resultados da pesquisa e a realização de oficinas para informação e capacitação de profissionais e responsáveis sobre os riscos e efeitos sobre a saúde humana da contaminação dos meios ambientais por substâncias químicas. Os resultados laboratoriais dos exames foram entregues a cada responsável na Maternidade Escola, e foram feitas palestras e atividades educativas para esclarecimentos e orientações. Eles também serão postados no espaço privado que cada gestante participante do projeto terá, a ser construído no Portal do projeto. Para todas as crianças em que se observaram alterações nos resultados dos exames, os pais foram orientados a levarem seus filhos para avaliação e acompanhamento pela estratégia de saúde da família e/ou posto municipal de saúde, através de encaminhamento realizado pelos pesquisadores.

No tocante à análise crítica dos riscos e benefícios, trata-se da avaliação da exposição de crianças a substâncias químicas de comprovada toxicidade sobre seres humanos, com a possibilidade de ocorrência de efeitos nocivos sobre a saúde, conforme relatos na bibliografia técnica existente. O projeto visa identificar a presença dos indicadores que sinalizem a ocorrência de exposições a poluentes químicos em uma fase precoce do desenvolvimento humano. Desta forma, apontamos como benefício o reconhecimento destas exposições precoces, cujos riscos à saúde podem ser minimizados ou interrompidos a partir de estratégias de promoção à saúde.

Os participantes da pesquisa tiveram garantia de Livre Consentimento (Anexo A) após esclarecimento dos benefícios e possíveis riscos que poderiam ocorrer do processo de pesquisa.

7 RESULTADOS

Das 142 gestantes que aceitaram participar do projeto piloto PIPA, 77 (54%) responderam ao “Questionário sobre História familiar dirigida de Sifilismo” durante as consultas de seguimento dos bebês.

Entre estas 77 gestantes houve perda de uma amostra de sangue materno, por recusa na coleta, e 8 amostras de sangue do cordão umbilical dos recém-nascidos, por intercorrências no parto.

A população de estudo ficou assim constituída por 76 gestantes e 69 recém-natos.

Na Tabela 1 observa-se a descrição da população quanto às características sociodemográficas maternas, hábitos de vida, características dos recém-nascidos e perfil de sifilismo materno e familiar. A mediana da idade das gestantes estudadas foi 28 anos; a mediana da renda per capita foi R\$ 749,80 e a mediana dos anos de estudo foi 12 anos. Quanto à etnia, 77% identificaram-se como não-brancas e 61% exerciam atividade remunerada. A exposição ao tabaco foi referida por 40% das gestantes e o consumo de álcool por 45%.

Quanto aos recém-nascidos, 61% eram do sexo masculino, 10 % prematuros (<37 semanas) e 11% com baixo peso ao nascer (< 2.500g).

A presença de sifilismo materno é observada em 10% (8) das gestantes. Dessas 8 gestantes com sifilismo, seis tinham história de sífilis, que é a grande doença representante do sifilismo, e duas tinham história de hepatite e cirrose, ambas doenças com comprometimento do fígado. O sifilismo familiar é encontrado em 35% (24) dos recém-nascidos. Dos 24 recém-nascidos que apresentavam essa diátese em sua história familiar, as seguintes doenças em seus familiares foram descritas: três casos de Alzheimer, dois de Demência, quatro de Epilepsia, seis de Hepatite, cinco de Cirrose, onze de Drogadição, oito de Sífilis, três de Doença de chagas, um de TDAH, dois de Retardo mental, e dois de Esquizofrenia.

Tabela 1 - Descrição da população quanto às características sociodemográficas maternas, hábito de vida , características dos RN e ao perfil de sífilinismo materno e familiar

Características sociodemográficas						
	Média	DP	P25	Med	P75	Min - Max
Idade da mãe (75) (anos)	28.95	7.238	23	28	35	17 - 45
Renda Per capita (66) (R\$)	889,80	656,21	437,50	749,80	1250,00	33,00 – 3.500,00
Anos de estudo (75) (anos)	13.22	2.46	12	14	14	5-18

	Frequência % (n)	
Etnia (73)	Branco: 23%(17)	Não branco: 77%(56)
Atividade remunerada (75)	Sim: 61%(46)	Não : 39%(29)
Hábitos		
Exposição ao tabaco (75)	Sim: 40%(30)	Não :60% (45)
Consumo de álcool (74)	Sim : 45%(33)	Não : 55%(41)
Características dos RN		
Sexo (69)	Masculino : 61%(42)	Feminino: 39%(27)
Idade gestacional (66)	<37 semanas : 10% (7)	≥ 37 semanas : 90% (59)
Peso de nascimento (69)	<2.500 g : 11% (8)	≥2.500 g : 89% (61)
Sifilismo		
Sifilismo materno	Sim : 10%(8)	Não : 90%(68)
Sifilismo familiar	Sim : 35%(24)	Não : 65 %(45)

Fonte: A Autora.

Na tabela 2, observa-se a descrição da distribuição da concentração dos metais no sangue materno (sm) e no sangue do cordão umbilical (scu). Todos os metais apresentam correlação de moderada a forte entre as concentrações maternas e no sangue do cordão umbilical.

Tabela 2 - Descrição da distribuição da concentração dos metais no sangue materno (sm) e no sangue do cordão umbilical (scu)

Metal	Amostra (sm n=76) (scu n=69)	Média geométrica	Média	Desvio padrão	P25	Med*	P75	P90	Min	Max	r**
Arsênio ($\mu\text{g/L}$)	sm	9.74	10.82	4.71	8.58	10.17	12.41	15.90	0.33	36.48	0.837
	scu	10.34	10.82	3.18	8.67	10.70	12.65	15.62	4.89	19.94	
Cádmio ($\mu\text{g/L}$)	sm	0.36	1.10	2.86	0.15	0.32	0.94	1.94	0.10	22.43	0.713
	scu	0.32	0.84	1.84	0.16	0.33	0.73	1.83	0.01	13.74	
Chumbo $\mu\text{g/dL}$	sm	3.62	4.10	2.19	2.28	3.60	5.22	6.89	1.31	12.41	0.771
	scu	3.57	4.25	3.20	2.40	3.36	4.41	7.56	1.42	16.02	
Mercúrio ($\mu\text{g/L}$)	sm	0.93	1.28	1.63	0.54	0.72	1.42	2.64	0.36	13.32	0.693
	scu	0.97	1.21	1.00	0.60	0.93	1.29	2.74	0.36	5.50	

*Med=Mediana; ** correlação de Spearman

Fonte: A Autora

Na tabela 3, foram avaliadas as concentrações dos metais no sangue materno distribuídas pelas variáveis sociodemográficas, de hábitos de vida e de exposição ambiental. Podemos observar que as concentrações de arsênio no sangue materno são maiores nas gestantes que consomem arroz em quantidades ≥ 3 vezes na semana ($p = 0,02$) e nas que realizaram atividade remunerada, com uma relação próxima a significativa ($p = 0.06$); concentrações de cádmio no sangue foram maiores nas gestantes que realizaram reforma na residência durante a gestação ($p = 0.01$); as concentrações de chumbo foram maiores nas gestantes que não possuíam rede de abastecimento de água ($p = 0.05$) e as 2 gestantes que consumiam peixe em quantidades ≥ 3 vezes na semana apresentaram maiores concentrações de mercúrio ($p = 0.06$).

Tabela 3 - Concentrações médias de arsênio, cádmio, chumbo e mercúrio no sangue materno distribuídas pelas variáveis sociodemográficas, de hábitos de vida maternos e de exposição ambiental

	% (n)	Arsênio (µg/L)		Cádmio (µg/L)		Chumbo (µg/dL)		Mercúrio (µg/L)	
		Mediana	p valor	Mediana	p valor	Mediana	p valor	Mediana	p valor
Idade materna			0.95 *		0.93*		0.09*		0.10*
16-35 anos	72% (53)	10.12		0.30		3.34		0.69	
≥ 35 anos	28%(21)	10.27		0.30		4.41		1.00	
Anos de estudo			0.91*		0.51*		0.88*		0.38*
≤ 12 anos	35%(26)	10.70		0.37		3.96		0.79	
>12anos	65%(49)	10.02		0.30		3.70		0.69	
Etnia									
Branca	23.3%(17)	9.89	0.89*	0.19	0.73*	4.41	0.46*	0.72	0.88*
Não branca	76.7%(56)	10.40		0.36		3.40		0.70	
Renda per capita									
≤ 1.045,00 reais	69.2%(45)	10.48	0.51*	0.30	0.71*	3.71	0.94*	0.70	0.55*
> 1.045,00 reais	30.8%(20)	10.46		0.40		3.68		0.89	
Atividade remunerada									
Sim	61%(46)	10.87	0.06*	0.48	0.26*	3.91	0.18*	0.92	0.12*
Não	39%(29)	9.58		0.27		2.85		0.67	
Exposição ao tabaco									
Sim	40%(30)	9.98	0.89*	0.33	0.66*	3.54	0.86*	0.73	0.96*
Não	60%(45)	10.55		0.30		3.91		0.72	
Consumo de álcool									
Sim	44.6%(33)	10.17	0.91*	0.37	0.70*	4.41	0.51*	0.78	0.27*
Não	55.4%(41)	10.16		0.30		3.01		0.69	
Consumo de peixe									
< 3 vezes na semana	97%(63)	10.33	0.89*	0.30	0.14*	3.60	0.19*	0.77	0.06*
≥ 3 vezes na semana	3%(2)	10.63		11.50		6.10		2.77	
Consumo de arroz			0.02*		0.71*		0.58*		0.73*
< 3 vezes na semana	20% (15)	9.31		0.37		4.56		0.72	
≥ 3 vezes na semana	79% (59)	11.16		0.33		3.40		0.78	
Reforma na residência**			0.46*		0.01*		0.89*		0.94*
Sim	34%(26)	9.84		0.68		3.16		0.71	
Não	66%(51)	10.55		0.29		3.90		0.74	
Água de abastecimento***			0.28*		0.71*		0.05*		0.94*
Rede de abastecimento	88%(66)	10.27		0.30		3.39		0.72	
Outras fontes	12%(9)	8.76		0.29		4.68		0.90	
Fonte de exposição próxima****			0.88*		0.10*		0.19*		0.96*
Sim	15%(11)	11.20		0.19		2.33		0.67	
Não	85%(62)	10.17		0.36		4.13		0.75	

* Teste Mann Whitney ; **A reforma na residência inclui construção, pintura, colocação de piso de laminado e sinteco;*** Foi considerada fonte de exposição quando a água não era oriunda de uma rede de abastecimento , como poço;**** Fontes de exposição próxima a residência: oficina de pintura, posto de gasolina, fábrica de plásticos e isopor.

Fonte: A Autora.

Na tabela 4, foi avaliada a ocorrência do sifilismo materno em relação às características sociodemográficas, de hábitos de vida e de exposição ambiental da população de estudo. A ocorrência de sifilismo materno foi significativamente mais frequente nas gestantes com maior escolaridade ($p = 0.02$) e naquelas que residiam próximo a uma fonte de exposição ($p = 0.06$).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de sifilismo materno em relação à frequência de consumo de arroz, a realização de reforma na residência e a presença de rede de abastecimento, assim como das concentrações dos metais (arsênio, cádmio e chumbo) em relação ao número de anos de estudo.

A residência próxima a uma fonte de exposição está relacionada a maiores concentrações maternas de cádmio ($p = 0,10$) e também com a presença de sifilismo materno ($p = 0,06$).

Tabela 4 - Ocorrência de Sifilismo materno em relação às condições sociodemográficas e de exposição ambiental

	%(n)	Sifilismo materno		P valor*
		Sim	Não	
Idade materna				0.84*
< 35anos	72%(54)	75%(6)	72%(48)	
≥ 35 anos	28%(21)	25%(2)	28%(19)	
Anos de estudo				0.02*
<12 anos	35%(26)	0%(0)	39%(26)	
>12 anos	65%(49)	100%(8)	61%(41)	
Etnia				0.45*
Branca	23%(17)	12,5%(1)	24.2%(16)	
Não branca	77%(57)	87.5%(7)	75.8%(50)	
Renda per capita				0.27*
≤ 1.045,00 reais	69.7%(46)	50% (3)	71.7%(43)	
> 1.045,00 reais	30.3%(20)	50% (3)	28.3%(17)	
Atividade remunerada				0.40*
Sim	61%(46)	75%(6)	60%(40)	
Não	39%(29)	25%(2)	40%(27)	
Exposição ao tabaco				0.16*
Sim	40%(30)	63%(5)	37%(25)	
Não	60%(45)	37%(3)	63%(42)	
Consumo de álcool				0.69*
Sim	44 %(33)	37.5%(3)	44.8%(30)	
Não	56%(42)	62.5%(5)	55.2%(37)	
Consumo de peixe				0.61*
< 3 vezes na semana	97%(63)	100%(7)	97%(56)	
≥ 3 vezes na semana	3%(2)	0%	3%(2)	
Consumo de arroz				0.72*
< 3 vezes na semana	20% (15)	25%(2)	20%(13)	
≥ 3 vezes na semana	79% (59)	75%(6)	80%(53)	

Reforma na residência				
Sim	34%(26)	25%(2)	35%(24)	0.58*
Não	66%(51)	75%(6)	65%(45)	
Água de abastecimento				
Rede de abastecimento	88%(66)	75%(6)	90%(60)	0.23*
Outras fontes	12%(9)	25%(2)	10%(7)	
Fonte de exposição próxima				
Sim	15%(11)	37%(3)	12%(8)	0.06*
Não	85%(62)	63%(5)	88%(57)	

* Qui-quadrado de Pearson

Fonte: A Autora

Ao analisarmos a ocorrência de sífilinismo materno em relação às concentrações dos metais no sangue materno observamos uma tendência das concentrações (média geométrica, P 25, Mediana e P 75) dos metais arsênio e chumbo serem maiores nas mães com sífilinismo em comparação às sem sífilinismo (tabela 5). Também na tabela 6 observa-se que o maior percentual (62,5%) de mães com sífilinismo apresenta concentrações de arsênio acima da mediana.

Tabela 5 - Distribuição das concentrações dos metais no sangue materno nos grupos de gestantes com e sem Sifilismo materno

		Merúrio (µg/L)							
	% (n)	Média geométrica	Desvio padrão	P25	Mediana	P75	Mín.	Máx.	P valor
Com sifilismo	10%(8)	11,62	3,43	9,12	11,20	14,45	8,30	18,64	0,33
Com sifilismo	10%(8)	0,86	0,88	0,48	0,81	1,36	0,38	3,05	0,74
Sem sifilismo	90%(68)	9,54	4,84	8,49	10,05	12,14	0,33	36,48	
Sem sifilismo	90%(68)	0,94	1,70	0,56	0,72	1,68	0,36	13,32	
		Cádmio (µg/L)							
	% (n)	Média geométrica	Desvio padrão	P25	Mediana	P75	Mín.	Máx.	P valor
Com sifilismo	10%(8)	0,28	0,73	0,98	0,27	1,15	0,03	2,08	0,63
Sem sifilismo	90%(68)	0,37	3,01	0,16	0,35	0,94	0,01	22,43	
		Chumbo (µg/dL)							
	% (n)	Média geométrica	Desvio padrão	P25	Mediana	P75	Mín.	Máx.	P valor
Com sifilismo	10%(8)	3,76	2,03	2,53	4,28	5,58	1,31	7,52	0,56
Sem sifilismo	90%(68)	3,60	2,22	2,28	3,60	5,17	1,47	12,41	

*Teste Mann Whitney – P valor

Fonte: A Autora.

Tabela 6 - Ocorrência de sífilinismo materno em relação a mediana das concentrações dos metais estudados

		Arsênio Mediana =10.17		
	% (n)	< 10.17 µg/L	>10.17 µg/L	P valor
Com sífilinismo	10%(8)	37,5%(3)	62,5%(5)	0.45*
Sem sífilinismo	90%(68)	51,5%(35)	48.5% (33)	
		Cádmio Mediana=0.32		
	% (n)	<0.32 µg/L	>0.32 µg/L	P valor
Com sífilinismo	10%(8)	62.5%(5)	37,7%(3)	0.45*
Sem sífilinismo	90%(68)	48.5%(33)	51.5%(35)	
		Chumbo Mediana=3.60		
	% (n)	<3.60 µg/dL	>3.60 µg/dL	P valor
Com sífilinismo	10%(8)	50%(4)	50%(4)	1.00*
Sem sífilinismo	90%(68)	50%(34)	50%(34)	
		Mercúrio Mediana=0.72		
	% (n)	<0.72 µg/L	>0.72 µg/L	P valor
Com sífilinismo	10%(8)	50%(4)	50%(4)	1,00*
Sem sífilinismo	90%(68)	48.5%(33)	51.5%(35)	

*Teste Qui quadrado de Pearson – P valor

Fonte: A Autora

As tabelas 7 e 8 analisam a ocorrência de sífilinismo familiar em relação às concentrações dos metais estudados no sangue do cordão umbilical. Não se observa associação entre as concentrações dos metais no sangue do cordão umbilical e o relato de sífilinismo familiar (tabela 7). Na tabela 8, observa-se que a maioria de recém-nascidos com sífilinismo familiar, apresenta concentrações de cádmio (62,5%) e de mercúrio (58.3%) acima da mediana.

O relato de sífilinismo familiar não apresentou nenhuma associação com condições de exposição ambiental.

Tabela 7 - Distribuição das concentrações dos metais no sangue do cordão umbilical nos grupos de recém-nascidos com e sem Sifilismo familiar

		As ($\mu\text{g/L}$)							
	% (n)	Média geométrica	Desvio padrão	P25	Mediana	P75	Mín.	Máx.	P valor
Com sifilismo familiar	35%(24)	10.09	2,54	8,71	10,06	11,49	5,41	17,60	0,24
Sem sifilismo familiar	65 %(45)	10.47	3,47	8,46	11,02	13,73	4,89	19,94	
		Cd ($\mu\text{g/L}$)							
	% (n)	Média geométrica	Desvio padrão	P25	Mediana	P75	Mín.	Máx.	P valor
Com sifilismo familiar	35%(24)	0.36	0,51	0,26	0,35	0,68	0,03	2,48	0,97
Sem sifilismo familiar	65 %(45)	0.30	2,24	0,12	0,31	0,77	0,008	13,74	
		Pb ($\mu\text{g/dL}$)							
	% (n)	Média geométrica	Desvio padrão	P25	Mediana	P75	Mín.	Máx.	P valor
Com sifilismo familiar	35%(24)	3.14	2,60	2,30	3,17	3,98	1,42	14,67	0,10
Sem sifilismo familiar	65 %(45)	3.82	3,46	2,52	3,55	4,97	1,57	16,02	
		Hg ($\mu\text{g/L}$)							
	% (n)	Média geométrica	Desvio padrão	P25	Mediana	P75	Mín.	Máx.	P valor
Com sifilismo familiar	35%(24)	0.99	1,16	0,57	1,00	1,29	0,36	5,50	0,88
Sem sifilismo familiar	65 %(45)	0.96	0,92	0,60	0,84	1,28	0,41	4,52	

*Teste Mann Whitney – P valor

Fonte: A Autora.

Tabela 8 - Distribuição dos grupos de recém-nascidos em relação a mediana das concentrações dos metais estudados

		Arsênio Mediana=10.70		
	% (n)	< 10.70 µg/L	>10.70 µg/L	P valor
Com sífilinismo familiar	35%(24)	62.5%(15)	37.5%(9)	0.10*
Sem sífilinismo familiar	65%(45)	42.2%(19)	57.8%(26)	
		Cádmio Mediana=0.30		
	% (n)	<0.30 µg/L	>0.30 µg/L	P valor
Com sífilinismo familiar	35%(24)	37.5%(9)	62.5%(15)	0.36*
Sem sífilinismo familiar	65%(45)	48,9%(22)	51.1%(23)	
		Chumbo Mediana=3.36		
	% (n)	<3.36 /dL	>3.36 µg/dL	P valor
Com sífilinismo familiar	35%(24)	62.5%(15)	37.5%(9)	0.10*
Sem sífilinismo familiar	65%(45)	42.2%(19)	57.8%(26)	
		Mercúrio Mediana=0.93		
	% (n)	< 0.93 µg/L	> 0.93 µg/L	P valor
Com sífilinismo familiar	35%(24)	41.7%(10)	58.3%(14)	0.35*
Sem sífilinismo familiar	65%(45)	53.3%(24)	46.7%(21)	

*Teste Qui quadrado de Pearson

Fonte: A Autora.

8 DISCUSSÃO

Diferentes estudos chamam a atenção sobre a capacidade dos metais de ultrapassar a barreira placentária e atingir a circulação fetal, podendo causar potenciais danos ao desenvolvimento do conceito, como: prematuridade, redução do peso e comprimento ao nascer, desordens neurológicas e endócrinas. A exposição materna durante a gestação, portanto, é um importante fator para a exposição fetal intra-útero (CASERTA *et al.*, 2013; *et al.*, 2014; GRANDJEAN; LANDRIGAN, 2014; WAI *et al.*, 2017). No presente estudo, as concentrações dos metais no sangue materno e no sangue do cordão umbilical apresentam uma correlação positiva de moderada a forte, já verificado em estudos anteriores (LAUWERYS *et al.*, 1978; AL-SALEH *et al.*, 2011; GUNDACKER; HENGSTSCHLAGER, 2012).

Ao analisar a associação entre a história materna de sífilinismo e as concentrações dos metais de interesse, observou-se que as gestantes com história de sífilinismo apresentaram uma tendência a maiores concentrações dos metais arsênio e chumbo no sangue. Embora tenha sido observada associação entre o maior consumo de arroz e maiores concentrações de arsênio ($p = 0.02$) e entre a ausência de rede de abastecimento e maiores concentrações de chumbo ($p = 0.05$), estas duas condições de exposição ambiental não foram associadas com a existência de sífilinismo materno. Este resultado, portanto, traz a possibilidade de existência de uma suscetibilidade individual das mães que apresentaram sífilinismo como uma condição que favorece as maiores concentrações dos metais arsênio e chumbo encontradas no estudo.

Foram encontradas associações entre reforma na residência durante a gestação e maiores concentrações de cádmio ($p = 0.01$), maior consumo de peixe e maiores concentrações de mercúrio ($p = 0.06$) e exercício de atividade remunerada com maiores concentrações de arsênio ($p = 0.06$). Não foi observado associação entre a existência de sífilinismo materno com maiores concentrações de cádmio ou mercúrio ou com atividade remunerada.

Uma suscetibilidade individual que poderia influenciar as concentrações dos metais pesados dentro do contexto de uma exposição ambiental é levantada por estudos da área da genética molecular, biotecnologia, saúde ambiental e oncologia sob o conceito de Polimorfismos genéticos, e pela Homeopatia, a partir do modelo do Sífilinismo. Duas racionalidades médicas diferentes, mas que dialogam a partir de um ponto em comum: a deficiência de sistemas enzimáticos.

No sífilinismo, a base fisiopatológica comum das doenças representantes desse grupo é a deficiência de alguns sistemas enzimáticos, principalmente do fígado, que faz com que o indivíduo tenha dificuldade de lidar com a presença de certas substâncias de origem endógena

ou exógena, como os metais pesados. Estudos que abranjam essa temática da suscetibilidade individual a exposição aos metais sob a ótica do sifilismo são ainda escassos.

No caso dos polimorfismos genéticos, pode-se observar a deleção de genes ou alterações pontuais encontradas ao longo do DNA, em especial o dos sistemas enzimáticos da glutatona e metalotioneína, que possuem papel importante na resposta do organismo a presença dos metais. Entre os estudos que abordam a suscetibilidade genética a partir dos polimorfismos destacamos o realizado por Lee *et al.*, (2010), na Coreia, o qual observou que as mães com polimorfismos do sistema da glutatona S-transferase (GSTM1) apresentaram maiores concentrações de mercúrio no sangue materno no início da gestação (p valor=0.04) e uma relação próxima a significativa no final (p valor=0.06) e no sangue do cordão umbilical (p valor=0.07). O polimorfismo GSTM1 também foi associado a maiores concentrações de mercúrio (p valor=0.03) na população residente em Santarém, região do Baixo Amazonas, no estudo realizado por Meneses (2016). Khansakorn *et al.* (2012) associaram esses mesmos polimorfismos da glutatona a maiores concentrações de cádmio (p valor=0.03) no sangue de uma população sem exposição ocupacional em um estudo de coorte realizado na Tailândia (EGAT (*Electric Generating Authority of Thailand*). Aliomrani *et al.* (2017), observaram que o polimorfismo GSTM1 foi associado com alto nível de cádmio em pacientes com Esclerose Múltipla (p = 0.006).

Os sistemas enzimáticos, como o da glutatona e metalotioneína, que quando deficientes podem estar associados a doenças representativas do Sifilismo como Parkinson, Esclerose Múltipla, Esclerose Lateral Amiotrófica, Alzheimer e Esquizofrenia, também são responsáveis pela detoxificação dos metais. Essa associação entre a deficiência de sistemas enzimáticos levando a suscetibilidade a exposição aos metais pesados e o surgimento dessas doenças vem sendo levantada por diferentes estudos (TEIVE, 2005; SANDERS *et al.*, 2009; ALIOMRANI *et al.*, 2017; CALABRESE; MATTSON, 2017; ROMERO *et al.*, 2020). O presente estudo observou a presença de algumas dessas doenças: das 8 (10%) gestantes que apresentaram sifilismo materno, seis tinham história de Sífilis e duas de Hepatite e Cirrose; e dos 24 (35%) recém-nascidos que apresentaram sifilismo familiar, observou-se que três tinham história de Alzheimer, dois de Demência, quatro de Epilepsia, seis de Hepatite, cinco de Cirrose, onze de Drogadição, oito de Sífilis, três de Doença de chagas, um de TDAH, dois de Retardo mental e dois de Esquizofrenia. Em um estudo de meta-análise realizado por Wang *et al.* (2015), os polimorfismos da glutatona GSTM1 e GSTP1 foram associados a um aumento do risco de Alzheimer (P=0.004 e P=0.002, respectivamente). Kapahtia *et al.* (2018) ao avaliarem o papel dos fatores genéticos em diferentes estágios da doença Hepatite B,

observaram que os pacientes com polimorfismo GSTM1 apresentam maior risco de progressão de doença hepática uma vez que a frequência desse polimorfismo é maior nos pacientes com hepatite B crônica (63.3%) e cirrose por hepatite B (70%) quando comparado aos controles (26%) ($P = 0.002$ e $P = 0.0002$, respectivamente). Spalletta *et al.* (2011) observaram que os pacientes com Esquizofrenia portadores do polimorfismo da glutathione S-transferase apresentavam quadros mais graves com alucinação auditiva e global do que os pacientes sem esse polimorfismo. Tais evidências reforçam a proposta do modelo da diátese do Sifilismo como fator de suscetibilidade genética aos metais levantado pelo Homeopatia.

A tendência a maiores concentrações dos metais arsênio e chumbo no sangue materno das gestantes com história de sifilismo não foi observada no sangue do cordão umbilical dos recém-nascidos com história de sifilismo familiar. O fato de ter sido encontrada uma correlação positiva de moderada a forte entre as concentrações dos metais no sangue materno e do cordão umbilical sugere que, no momento do nascimento, os valores encontrados no sangue do cordão umbilical refletem a capacidade do metabolismo materno, e não do recém-nascido, uma vez que existe ainda uma imaturidade da ação das enzimas hepáticas. Essa imaturidade pode ser verificada no caso da icterícia fisiológica, que reflete uma adaptação neonatal ao metabolismo da bilirrubina, onde o fígado, por ainda não conseguir conjugar de maneira eficaz esse pigmento, acaba levando ao seu depósito na pele, sendo um quadro comum em recém-nascidos (MITRA; RENNIE, 2017). Dessa forma, a atribuição ao metabolismo materno pelas concentrações dos metais no sangue do cordão dos recém-nascidos, poderia ser uma justificativa para não ter sido encontrado uma associação entre maiores concentrações dos metais no sangue do cordão-umbilical e a presença do sifilismo familiar. Caso fosse avaliado sifilismo familiar com concentrações dos metais na urina dos lactentes posteriormente, teria sido possível avaliar a capacidade de atuação enzimática hepática dos próprios lactentes.

Outro ponto a ser destacado em relação ao sifilismo familiar é que, no modelo do Sifilismo, ainda não foram estabelecidos marcadores laboratoriais que determinem a presença da deficiência de sistemas enzimáticos, portanto, utiliza-se um questionário com doenças que representam o Sifilismo, sugerindo tal deficiência. No caso do sifilismo familiar, como ainda não houve tempo de ocorrer a manifestação da maioria dessas doenças nos bebês, busca-se a presença delas na história familiar materna e paterna deles. Em geral, as pessoas muitas vezes não a conhecem e, portanto, não conseguem relatar de maneira fidedigna a sua história familiar, ao contrário da avaliação do sifilismo materno, onde é feito o questionamento diretamente para a mãe sobre seu histórico de doenças pessoais, com maior

possibilidade de relatos fidedignos. Além disso, em muitas consultas o pai não está presente, comprometendo a coleta da história familiar paterna.

Tal fato chama a atenção sobre a importância de se utilizarem critérios laboratoriais que sejam mais fidedignos para detectar essa suscetibilidade, como a detecção de polimorfismos genéticos através da técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase). Nos últimos anos, técnicas moleculares têm sido aplicadas para auxiliar em investigações médicas e determinações de fatores bioquímicos e determinantes genéticos relacionados a exposição aguda e crônica a químicos (KHANSAKORN *et al.*, 2012). Além disso, ao detectar precocemente essa suscetibilidade temos a possibilidade de atuar em medidas preventivas, tão importantes dentro da saúde pública. Nesse caso, poderia atuar-se tanto na causalidade extrínseca, com medidas de conscientização diminuindo a exposição aos metais, como também na causalidade intrínseca, melhorando a resposta dos sistemas enzimáticos detectados como ausentes ou deficientes, quando fosse necessário, como no caso das mulheres que tivessem intenção de engravidar ou já gestantes. E a Homeopatia se apresenta como importante ferramenta.

A Homeopatia exerce importante papel como ciência do cuidado dentro da Saúde Coletiva. Ela foi reconhecida como especialidade médica no Brasil em 1980 sendo oferecida no serviço público, mas a sua implantação por meio de uma política nacional na Rede de Atenção à Saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) se deu em 2006, por meio da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares, PNPIC. Essas práticas constituem-se em possibilidades de cuidado e opções terapêuticas que seguem a visão da integralidade e humanização da atenção, de modo a contribuir para prevenção, promoção e recuperação da saúde (BRASIL, 2006).

Portanto, por ter a capacidade de atuar tanto de forma preventiva como curativa, não apresentando os efeitos adversos significativos encontrados nos tratamentos convencionais, a exemplo da quelação, chama atenção a possibilidade de atuação da Homeopatia no contexto da exposição ambiental aos metais pesados dentro do SUS (CDC 2010). Dentro da epigenética, o medicamento homeopático é capaz de modificar as funções celulares, favorecendo ou não a expressão de determinados tipos de genes para a melhor resposta adaptativa sistêmica do organismo (BONAMIN, 2014, 2017). Além disso, a capacidade que a Homeopatia tem de atuar em diferentes sistemas vivos auxiliando na resposta aos poluentes, como na Agricultura (BONATO; PROENÇA; REIS, 2009) e Veterinária (MALLICK *et al.*, 2003; BORTOLINI; BONAMIN; HOLANDINO, 2010), reforça ainda mais o importante papel que ela pode

desempenhar dentro da saúde ambiental (BELON *et al.*, 2007; KHUDA-BUKHSH *et al.*, 2011).

Algumas limitações do estudo são identificadas. A verificação da presença do sífilismo a partir de um questionário de doenças possivelmente aumenta a probabilidade de falha na verificação da presença dessa diátese, como o que pode ter ocorrido com o sífilismo familiar. A presença do pai, por exemplo, não era muito frequente, prejudicando a coleta da história familiar paterna. O N reduzido também acabou sendo uma limitação. Outra limitação é que para a suscetibilidade individual, sob a ótica de polimorfismo genéticos, encontram-se artigos recentes na literatura, porém, sob a ótica da Homeopatia, a partir do sífilismo, existe ainda escassez de estudos que abranjam o tema, exatamente por ser um modelo em construção. Tal fato acaba por restringir a discussão. No entanto, por ser um estudo pioneiro nesse sentido, vem despertar a necessidade para que novos surjam.

9 CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou uma tendência das mães com sífilinismo materno apresentarem maiores concentrações de arsênio e cádmio no sangue. Portanto, embora os dados aqui encontrados sejam preliminares, é possível chamar a atenção para a relevância da suscetibilidade individual vista a partir da deficiência ou ausência de alguns sistemas enzimáticos.

Essa suscetibilidade individual é levantada tanto pela Homeopatia, a partir do modelo do Sífilinismo, quanto por estudos que trazem um conceito de suscetibilidade genética a partir dos polimorfismos genéticos. Duas premissas que partem de racionalidades médicas diferentes, uma homeopática e a outra biomédica, mas que têm como ponto comum a questão da deficiência dos sistemas enzimáticos como fator de suscetibilidade à exposição aos metais.

Nesse contexto, a Homeopatia apresenta-se como uma importante possibilidade de ferramenta, permitindo que a prevenção, tão relevante dentro da saúde pública, possa ser realizada com foco não somente em medidas de conscientização quanto a exposição ambiental aos metais (fator extrínseco), como também auxiliando os indivíduos mais suscetíveis na resposta a presença dos mesmos (fator intrínseco).

Estudos futuros são necessários no sentido de elucidar e trazer maiores conhecimentos e evidências sobre a importância da suscetibilidade individual para exposição aos metais e permitindo também ações nesse sentido.

REFERÊNCIAS

- ALIOMRANI, M. *et al.* Correlation between heavy metal exposure and GSTM1 polymorphism in Iranian multiple sclerosis patients. **Neurological Sciences**, v. 38, n. 7, p. 1271-1278, 2017.
- AL-SALEH, I. *et al.* Heavy metals (lead, cadmium and mercury) in maternal, cord blood and placenta of healthy women. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, n. 214, p. 79-101, 2011.
- AMORIM, L. C. A. Os biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 6, n. 2, p. 158-170, jun. 2003.
- ANDREOLI, V.; SPROVIERI, F. Genetic aspects of susceptibility to mercury toxicity: an overview. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 14, n. 93, 2017.
- ARAUJO, M. S. A. *et al.* Maternal-child exposure to metals during pregnancy in Rio de Janeiro city, Brazil: The Rio birth cohort study of environmental exposure and childhood development (PIPA project). **Environmental Research**, v. 183, 2020.
- ARBUCKLE, T. E. *et al.* Maternal and fetal exposure to cadmium, lead, manganese and mercury: the MIREC study. **Chemosphere**, n. 163, p. 270-282, 2016.
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY - ATSDR. **Toxicological profile for arsenic**. Atlanta, USA: U.S. Department of Health and Human Services, 2000.
- BASU, N.; GOODRICH, J. M.; HEAD, J. Ecogenetics of mercury: from genetic polymorphisms and epigenetics to risk assessment and decision-making. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 33, n. 6, 1248-1258, 2014.
- BELL, I. R.; KOITHAN, M. A model for homeopathic remedy effects: low dose nanoparticles, allostatic cross-adaptation, and time-dependent sensitization in a complex adaptive system. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, n. 12, p. 191, 2012.
- BELL, I. R.; KOITHAN, M.; BROOKS, A. J. Testing the nanoparticle-allostatic cross-adaptation-sensitization model for homeopathic remedy effects. **Homeopathy**, v. 102, n. 1, p. 66-81, 2013.
- BELON, P. *et al.* Homeopathic remedy for arsenic toxicity?: Evidence-based findings from a randomized placebo-controlled double blind human trial. **Science of the Total Environment**, v. 384, n. 1-3, p. 141-150, 2007.
- BONAMIN, L.V. Homeopathy, ethics and environment: a systemic approach. **International Journal of High Dilution Research**, v. 13, n. 47, p. 91-92, 2014.

BONAMIN, L. V. A solidez da pesquisa básica em homeopatia. **Revista de Homeopatia**, v. 80, n. 1-2 , p. 89-97, 2017.

BONATO, C. M.; PROENÇA, G. T.; REIS, B. Homeopathic drugs Arsenicum album and Sulphur affect the growth and essential oil content in mint (*Mentha arvensis* L.). **Acta Scientiarum Agronomy**, n. 31, p. 101-105, 2009.

BORTOLINI; R. G.; BONAMIN, L. V.; HOLANDINO, C. Putative protective effect of Cadmium chloride high diluted solution on LLC-PK1 cell intoxicated by high concentration of this same metal: an isopathic in vitro assay. **International Journal of High Dilution Research**, v. 9, n. 30, p. 16-29, 2010.

BERKOWITZ, G. S. *et al.* The rationale for a national prospective cohort study of environmental exposure and childhood development. **Environmental Research**, Section A, n. 85, p. 59-68, 2001.

BONAMIN, L. V. Homeopathy, ethics and environment: a systemic approach. **International Journal of High Dilution Research**, v. 13, n. 47, p. 91-92, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigilância Ambiental em Saúde. **Textos de epidemiologia**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. (Séria A. Normas e Manuais técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 971, de 03 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 2006.

CALABRESE, E. J.; MATTSON, M. P. How does hormesis impact biology, toxicology, and medicine? **NPJ Aging and Mechanisms Disease**, n. 3, 2017.

CAPITANI, E. M. *et al.* Fontes de exposição humana ao chumbo no Brasil. **Medicina**, v. 42, n. 3, p. 247-254, 2009.

CASARETT, S. L.; DOULL, J. **Toxicology**: the basis science of poisoning. 6. ed. Kansas: Wiley & Sons, 1997. cap. 13.

CASERTA, D. *et al.* Heavy metals and placental fetal-maternal barrier: A mini-review on the major concerns. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, n. 17, p. 2198-2206, 2013.

CALIFF, R. M. Biomarker definitions and their applications. **Experimental Biology and Medicine**, v. 243, n. 3, p. 213-221, 2018.

CARILLO JUNIOR, Romeu. Gênese metabólica do sifilismo e suas relações com o alcoolismo e a Sífilis. **Revista Homeopatia Brasileira**, v. 6, n. 2, p. 104-110, 2000.

CARILLO JUNIOR, R. **Homeopatia, medicina interna e terapêutica**. 2. ed. São Paulo: Homeolivros, 2007.

CARILLO JUNIOR, R. **O milagre da imperfeição**: vida, saúde e doença numa visão sistêmica. 2. ed. São Paulo: Cultrix, 2008.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. **Guidelines for the identification and management of lead exposure in pregnant and lactating women.** Atlanta, GA: CDC, 2010. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/leadandpregnancy2010.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. **What do parents need to know to protect their children?** Atlanta, GA: CDC, 2012. Disponível em: https://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/blood_lead_levels.htm. Acesso em: 15 mar. 2019.

CHI, L. *et al.* Individual susceptibility to arsenic-induced diseases: the role of host genetics, nutritional status, and the gut microbiome. **Mammalian Genome**, v. 29, n. 1-2, p. 63-67, 2018.

CHOI, J. *et al.* Low-level toxic metal exposure in healthy weaning-age infants: association with growth, dietary intake, and iron deficiency. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 14, n. 4, 2017.

CLELAND, B. *et al.* Arsenic exposure within the Korean community (United States) based on dietary behavior and arsenic levels in hair, urine, air, and water. **Environmental Health Perspectives**, v. 117, n. 4, p. 632-638, 2009.

CORREA, A. D.; SIQUEIRA-BATISTA, R.; QUINTAS, L. E. M. Similia Similibus Curentur: notação histórica da medicina homeopática. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 4, p. 347-351, 1997.

CORREA, A. D.; QUINTAS, L. E. M.; SIQUEIRA-BATISTA, R. Similia Similibus Curentur: revisitando aspectos históricos da homeopatia nove anos depois. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, v. 13, n. 1, p. 13-31, jan./mar. 2006.

CAPITANI, E. M. Metabolismo e toxicidade do chumbo na criança e no adulto. **Medicina (Ribeirão Preto)**, n. 42, p. 278-286, 2009.

EIZAYAGA, F. X. **Tratado de medicina homeopática**. 3. ed. Buenos Aires: Marecel, 1992.

FIGUEIREDO, N. D. *et al.* Metal mixtures in pregnant women and umbilical cord blood at urban populations—Rio de Janeiro, Brazil. **Environmental Science and Pollution Research**, n. 27, p. 40210-40218, 2020.

FONTES, O. L. **Farmácia homeopática: teoria e prática**. 2. ed. Barueri: Manole, 2005.

GARCÍA-ESQUINAS, E. *et al.* Lead, mercury and cadmium in umbilical cord blood and its association with parental epidemiological variables and birth factors. **BMC Public Health**, n. 13, p. 841, 2013.

GERLACH, R. F.; GONÇALVES, S. C. D.; GUERRA, C. S. Biomarcadores de exposição a chumbo. **Medicina**, v. 42, n. 3, p. 301-310, 2010.

GRANDJEAN, P.; LANDRIGAN, P. J. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 3, p. 330-338, 2014.

GUNDAKER, C.; GENCIK, M.; HENGSTSCHLÄGER, M. The relevance of the individual genetic background for the toxicokinetics of two significant neurodevelopmental toxicants: mercury and lead. **Mutation Research**, v. 705, n. 2, p. 130-140, 2010.

GUNDAKER, C.; HENGSTSCHLAGER, M. The role of the placenta in fetal exposure to heavy metals. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, v. 162, n. 9-10, p. 201-206, 2012.

HAHNEMANN, C. F. S. **Organon da arte de curar**. 6. ed. São Paulo: Robe, 1996.

JESUS, L. D. F. *et al.* Avaliação dos níveis de chumbo e mercúrio em população exposta ambientalmente na Região Centro-oeste do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 2, 2018.

JONEIDI, Z. *et al.* The impact of genetic variation on metabolism of heavy metals: Genetic predisposition? **Biomedicine & Pharmacotherapy**, n. 113, p. 108642, 2019.

KAPAHTIA, S. *et al.* Role of glutathione S Transferase M1 and T1 Gene Polymorphism in Hepatitis B related liver diseases and cryptogenic cirrhosis. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, v. 8, n. 2, p. 169-172, 2018.

KASOZI, K. I. *et al.* Safety of drinking water from primary water sources and implications for the general public in Uganda. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, p. e7813962, Mar. 2019.

KEHRING, H. A.; MALM, O. Bioconcentração e biomagnificação de metilmercúrio na baía de Guanabara, Rio de Janeiro. **Química Nova**, v. 34, n. 3, p. 377-384, 2011.

KHANSAKORN, N. *et al.* Genetic Variations of Glutathione S-Transferase Influence on Blood Cadmium Concentration. **International Journal of Toxicology**, 2012.

KHUDA-BUKHSH, A. R. *et al.* A follow-up study on the efficacy of the homeopathic remedy arsenicum album in volunteers living in high risk arsenic contaminated areas. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, 2011.

KIM, K. H.; KABIR, E.; JAHAN, S. A. A review on the distribution of Hg in the environment and its human health impacts. **Journal of Hazardous Materials**, n. 306, p. 376-385, Apr. 2016.

KIPPLER, M. *et al.* Maternal cadmium exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study. **Environmental Health Perspectives**, v. 120, n. 2, p. 284-289, 2012.

KOSSAK-ROMANACH, A. **Homeopatia em 1000 conceitos**. 3. ed. São Paulo: ELCID, 2003. 561 p.

LAUWERYS, R. *et al.* Placental transfer of lead, mercury, cadmium, and carbon monoxide in women: I. Comparison of the frequency distributions of the biological indices in maternal and umbilical cord blood. **Environmental Research**, v. 15, n. 2, p. 278-289, 1978.

- LEE, B. E. *et al.* Interaction between GSTM1/GSTT1 polymorphism and blood mercury on birth weight. **Environmental Health Perspectives**, v. 118, n. 3, p. 437-443, 2010.
- LEE, J. Y. *et al.* Association of glutathione S-transferases M1, T1 and P1 gene polymorphisms with attention deficit and hyperactivity disorder in Korean children. **Gene**, v. 586, n. 2, p. 228-233, July 2016.
- LEHMAN-MCKEEMAN, L. D. Absorção, distribuição e excreção de toxicantes. *In*: KLAASSEN, C. D.; WATIKINS III, J. B. **Fundamentos de toxicologia de Casarett e Doull**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. p. 57-68.
- MALLICK, P. *et al.* Ameliorating effect of microdoses of a potentized homeopathic drug, Arsenicum Album, on arsenic-induced toxicity in mice. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 3, n. 7, 2003.
- MARCHIORO, M. *et al.* Relação entre doença de Parkinson e modulação epigenética. **Revista Neurociências**, n. 27, p. 1-16, 2019.
- MATTOS, R. de C. *et al.* Avaliação dos fatores de risco relacionados à exposição ao chumbo em crianças e adolescentes do Rio de Janeiro. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 14, n. 6, p. 2039-2048, 2009.
- MENDES, M. F. *et al.* Family diathetic compatibility in patients with Multiple Sclerosis and Neuromyelitis optica. *In*: LMHI HOMEOPATHIC WORLD CONGRESS, 72., 2017, Leipzig, Germany. **Anais [...]**. Leipzig: [s. n.], 2017.
- MENDES, A. A. A.; CASTRO, C. R.; MENDES, M. F. X. **Homeopatia**: noções básicas para a graduação. Jundiaí, SP: Paco Editorial, 2019.
- MENESES, Heloísa do Nascimento de Moura. **Efeito de genes da família glutathione S-transferase em uma população do Baixo Amazonas ambientalmente exposta ao mercúrio**. 2016. 98 f. Tese (Doutorado em Sociedade Natureza e Desenvolvimento) – Programa de Pós Graduação em Sociedade Natureza e Desenvolvimento, Universidade Federal do Oeste do Pará, Santarém, 2016.
- MINATEL, B. C. *et al.* Environmental arsenic exposure: From genetic susceptibility to pathogenesis. **Environment International**, n. 112, p. 183-197, 2018.
- MILHOMEM FILHO, E. O. A ingestão de pescado e as concentrações de mercúrio em famílias de pescadores de Imperatriz (MA). **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, n. 1, p. 14-25, 2016.
- MITRA, S.; RENNIE, J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 78, n. 12, p. 699-704, 2017.
- MIURA, N. Individual susceptibility to cadmium toxicity and metallothionein gene polymorphisms: with references to current status of occupational cadmium exposure. **Industrial Health**, v. 47, n. 5, p. 487-494, 2009.

- MONTEIRO, D. A.; IRIART, J. A. B. Homeopatia no Sistema Único de Saúde: representações dos usuários sobre o tratamento homeopático. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 8, ago. 2007.
- MOREIRA, F. R.; MOREIRA, J. C. A cinética do chumbo no organismo humano e sua importância para a saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, n. 1, p. 167-181, 2004.
- OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de toxicologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2003.
- ONALAJA, A. O.; CLAUDIO, L. Genetic susceptibility to lead poisoning. **Environmental Health Perspectives**, v. 108, suppl. 1, p. 23-28, 2000.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION - PAHO. **The atlas of children's health and environment in the Americas**. Washington, DC: PAHO, 2011.
- PARSONS, P. J.; BARBOSA JR, F. Atomic spectrometry and trends in clinical laboratory medicine. **Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy**, v. 62, n. 9, p. 992-1003, 2007.
- ROMERO, C. F. *et al.* Clear signature of amyotrophic lateral sclerosis discovered in children's teeth. **Medscape**, June 2020.
- SANDERS, T. *et al.* Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review. **Reviews on Environmental Health**, v. 24, n. 1, p. 15-45, 2009.
- SARKAR, A.; RAVINDRAN, G.; KRISHNAMURTHY, V. A brief review on the effect of cádmium toxicity : from cellular to organ level. **International Journal of Biotechnology Research**, v. 3, n. 1, p. 17-36, Mar. 2013.
- SILVA, R. R. *et al.* Convenção de Minamata: análise dos impactos socioambientais de uma solução em longo prazo. **Saúde e Debate**. Rio de Janeiro, v. 41, n. esp., p. 50-62, jun. 2017.
- SILVA, J. M. B.; BARRIO, R. J.; MOREIRA, J. C. Arsênico - saúde: uma relação que exige vigilância. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 2, n. 1, p. 57-63, 2014.
- SMEYNE, M.; SMEYNE, R. J. Glutathione metabolism and Parkinson's disease. **Free Radical Biology and Medicine**, n. 62, p. 13-25, 2013.
- SOUZA, J. M. O. *et al.* Arsênio e arroz: toxicidade, metabolismo e segurança alimentar. **Química Nova**, v. 38, n. 1, p. 118-127, jan. 2015.
- SPALLETTA, G. *et al.* Glutathione S-transferase alpha 1 risk polymorphism and increased bilateral thalamus mean diffusivity in schizophrenia. **Psychiatry Research**, v. 203, n. 2-3, p. 180-183, 2012.
- TEIVE, H. A. G. Etiopathogenesis of Parkinson Disease. **Revista Neurociências**, v. 13, n. 4, p. 201-214, 2005.
- THOMAS, R. **Practical guide to ICP-MS: a tutorial for beginners**. [S. l.]: CRC Press, 2013.

TOLEDO, M. V.; STANGARLIN, R. J.; BONATO, M. C. Homeopathy for the control of plant pathogens. **Physiology**, v. 19, n. 20, 2011.

VON RUDLOFF, E. Gas-liquid chromatography of terpenes VI: the volatile oil of *Thujaplicata* Donn. **Phytochemistry**, n. 1, p. 195-202, 1962.

TSUBOI, Y. Environmental-genetic interactions in the pathogenesis of Parkinson's disease. **Experimental Neurobiology**, v. 21, n. 3, p. 123-128, 2012.

VRIJHEIDA, M. *et al.* Environmental pollutants and child health: a review of recent concerns. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, n. 218, p. 331-342, 2016.

WAI, K. M. *et al.* Prenatal heavy metal exposure and adverse birth outcomes in Myanmar: a birth-cohort study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 14, n. 11, 2017.

WANG, M. *et al.* GSTM1 Null Genotype and GSTP1 Ile105Val polymorphism are associated with Alzheimer's Disease: a meta-analysis. **Molecular Neurobiology**, v. 53, n. 2, p. 1355-1364, 2016.

YALLOUZ, A.; CAMPOS, R. C.; LOUZADA, A. Níveis de mercúrio em atum sólido enlatado comercializado na cidade do Rio de Janeiro. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 21, n. 1, p. 1-4, jan./abr. 2001.

ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**Título da Pesquisa:**

ESTUDO LONGITUDINAL DOS EFEITOS DA EXPOSIÇÃO A POLUENTES AMBIENTAIS SOBRE A SAÚDE INFANTIL - COORTE DOS BEBÊS

Pesquisadora Responsável:

CARMEN ILDES RODRIGUES FRÓES
ASMUS FACULDADE DE MEDICINA DA
UFRJ

Leia este documento cuidadosamente

Estamos convidando você e sua criança, quando ela nascer, para participar de uma pesquisa que visa investigar os efeitos individuais e combinados das exposições a poluentes químicos ambientais, assim como das interações entre o ambiente sociocultural, padrões genéticos e exposições ambientais, sobre o desenvolvimento e saúde das crianças. A participação em uma pesquisa clínica é voluntária. Antes de decidir se você e sua criança devem participar, você deve entender por que a pesquisa está sendo realizada e o que ela envolve. Por favor, leia este documento cuidadosamente e leve o tempo que precisar para decidir. Pergunte ao pesquisador ou a equipe da pesquisa quaisquer dúvidas que você possa ter. Participar em uma pesquisa não faz parte dos cuidados médicos de rotina para você e sua criança, embora seja importante que você saiba que, caso concorde em participar, todos os cuidados médicos de rotina que você teria se não participasse, você também terá durante a pesquisa.

Por que esta pesquisa está sendo realizada?

Neste hospital estamos realizando uma pesquisa que pretende conhecer melhor os efeitos de poluentes químicos ambientais sobre gestantes e seus bebês (antes de nascerem e após o nascimento até os quatro anos de idade) e gostaríamos de convidá-la e sua criança a participarem de modo voluntário.

O motivo que nos levou a estudar este problema deve-se à grande importância dos poluentes ambientais sobre a saúde humana. Ainda se sabe muito pouco sobre a influência destes poluentes sobre o desenvolvimento e saúde de gestantes e crianças. Esta pesquisa poderá fornecer informações sobre a exposição das crianças a substâncias químicas poluentes do ambiente onde elas vivem, e que podem causar efeitos nocivos sobre a sua saúde desde a gestação, possibilitando a realização de ações que minimizem a exposição e previnam o desenvolvimento de doenças.

Como será a minha participação e a da minha criança?

Sua participação: durante o seu pré-natal você será convidada para participar deste estudo e colheremos alguns dados registrados no seu prontuário, como informações demográficas, sinais e sintomas e resultados de alguns exames. Precisamos de sua autorização para extrair estes dados do prontuário, respeitando a confidencialidade e o sigilo das informações. Também faremos algumas perguntas a você sobre a sua saúde, a gestação atual, condições socioeconômicas, hábitos culturais, atividades de lazer e de trabalho e exposição a poluentes ambientais. Além dos exames regulares que serão colhidos durante o seu pré-natal, também serão colhidas amostras de seu sangue, cabelo, urina e leite para a pesquisa de poluentes e outros exames da pesquisa. Os resultados destes exames serão entregues. Serão feitas palestras e atividades educativas para esclarecimentos e orientações sobre esta pesquisa.

Participação de sua criança: também colheremos alguns dados registrados no prontuário de sua criança, como informações demográficas, sinais e sintomas e resultados de alguns exames. Precisamos de sua autorização para extrair estes dados do prontuário, respeitando a confidencialidade e o sigilo das informações. Ao nascimento, colheremos amostras de sangue do cordão umbilical, mecônio, urina e cabelo do seu bebê para a pesquisa de poluentes e outros exames da pesquisa. Durante o acompanhamento de sua criança, com 1 mês, 3 meses e 6 meses, será realizado um exame físico e avaliação do desenvolvimento neurológico, motor, emocional e da capacidade de aprendizado de sua criança. A coleta destas informações poderá ser realizada por membros da equipe, incluindo pediatras, neurologistas, fisioterapeutas, enfermeiros, psicólogos e alunos de graduação, estes sob a coordenação de supervisores treinados e dos professores responsáveis por este projeto, na Maternidade Escola.

Caso seja detectada alguma alteração nos exames, sua criança será encaminhada para avaliação médica, no Centro de Saúde de referência, de acordo com a sua concordância.

Sou obrigada a participar?

Sua participação (e de sua criança) é voluntária, isto é, ela não é obrigatória e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como retirar sua participação a qualquer momento. Você ou o seu bebê não serão prejudicados de nenhuma maneira caso decida não consentir com sua participação, ou desistir da mesma. Contudo, ela é muito importante para a execução desta pesquisa.

Posso mudar de ideia?

Você pode concordar agora em participar e mudar de ideia mais tarde. Você pode interromper a sua participação e de sua criança na pesquisa a qualquer momento. Sua decisão não afetará os seus cuidados regulares nem os de sua criança, nem afetará o recebimento de todos os

cuidados que vocês deveriam estar recebendo.

Quais são os benefícios deste estudo?

Este estudo pode trazer benefícios diretos e indiretos para você e sua criança na medida em que vocês receberão uma atenção e acompanhamento com mais exames do que fariam rotineiramente. Poderão ser diagnosticadas precocemente doenças e alterações nos exames que serão feitos e na avaliação neuropsicológica de seu bebê, o que pode ajudar no tratamento e no acompanhamento de sua criança. Além disso, este estudo ajudará a compreender a influência dos poluentes do ambiente sobre a sua criança desde a gestação, possibilitando a realização de ações que minimizem a exposição e previnam o desenvolvimento de doenças.

Quais são os riscos deste estudo?

Os desconfortos que podem ocorrer são aqueles relacionados a uma retirada normal de sangue para exame, como dor e formação de um hematoma no local, porém, como dissemos anteriormente, enquanto você e sua criança estiverem internados, muito provavelmente as amostras que necessitamos para o estudo serão colhidas juntamente com os exames colhidos rotineiramente e que teriam de ser feitos para acompanhar o tratamento.

Este estudo não implica em outros riscos ou desconfortos além dos descritos acima, nem em qualquer modificação do tratamento empregado ou administração de medicamentos experimentais. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos a sua dignidade ou de sua criança.

O que acontece com as informações coletadas (minhas e de minha criança)?

CONFIDENCIALIDADE: O seu prontuário médico e o de sua criança poderão ser consultados pelos profissionais envolvidos no estudo. Entretanto, em nenhum momento da pesquisa vocês serão identificados. Ou seja, quando os resultados deste estudo tornarem-se públicos, os médicos não usarão seu nome ou de sua criança e não deixarão ninguém saber sobre seus dados pessoais. Os médicos que chefiam o estudo, os médicos que participam do estudo e o Comitê de Ética em Pesquisa, podem rever seus arquivos. Agências governamentais (federal, estadual e municipal) podem inspecionar qualquer registro de pesquisas médicas, mediante pedido legal, mas todos os esforços para garantir o sigilo ou confidencialidade serão mantidos.

DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS DA PESQUISA: Ao assinar este consentimento você permite o uso dos dados coletados apenas para pesquisa científica e educação. Dados,

como exames e imagens poderão ser publicados em revistas científicas e, nestes casos, todos os cuidados serão tomados para evitar a sua identificação e de sua criança. Os dados poderão ser discutidos com pesquisadores de outras instituições e/ou fazerem parte de material educacional. Nenhuma informação privada, ou que possa levar à identificação dos participantes será fornecida a terceiros.

O que acontece com as amostras coletadas de mim e de minha criança?

As amostras de sangue e outros tecidos que serão colhidas para estudos serão armazenadas no Laboratório de Toxicologia do Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana da Fundação Oswaldo Cruz, instituição co-participante desta pesquisa até que as análises sejam realizadas.

Este estudo foi avaliado por um comitê de ética?

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Maternidade Escola da UFRJ. O Comitê de Ética em Pesquisa é um grupo de pessoas que se reúne para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade. Ele é responsável por avaliar e acompanhar os aspectos éticos de pesquisas com seres humanos. Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, por pelo menos 5 anos, conforme Resolução 466/2012 e orientações do CEP ME-UFRJ.

Quem devo contatar para informações?

Se você tiver alguma pergunta sobre a pesquisa, questões médicas ou achar que a pesquisa causou algum dano a você ou sua criança ou se tiver dúvidas sobre os seus direitos e de sua criança como participante da pesquisa, favor entrar em contato com:

- Dra. Carmen Ildes R. Fróes Asmus

E-mail: projetopipa@iesc.ufrj.br / Tel: (21) 2598-9288

Av. Brigadeiro Trompowsky – s/nº - Pça da Prefeitura, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ.

- Comitê de Ética em Pesquisa Maternidade Escola /UFRJ

E-mail: cep@me.ufrj.br / Tel: (21) 2556-9747

Rua das Laranjeiras 180

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A sua assinatura neste termo significa que você leu este formulário, ou que ele foi lido para você, que lhe foram dadas todas as explicações sobre este estudo, que você teve tempo para fazer perguntas e discutir qualquer preocupação que você possa ter sobre o estudo, que você sabe que sua criança poderá ser incluída na pesquisa, que você recebeu todas as respostas para as suas dúvidas, que está satisfeito com as informações que lhe foram dadas e concordou

com a sua participação e de sua criança no estudo.

Se você lembrar de alguma pergunta mais tarde, você pode entrar em contato pelos telefones informados acima. Você sabe que pode se retirar e/ou retirar a sua criança deste estudo a qualquer hora sem prejudicar seu tratamento. A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.

Você está assinando porque você concorda livre e espontaneamente com a sua participação e de sua criança neste estudo. Esse termo é emitido em duas vias: uma fica com o pesquisador e a outra com você ou seu responsável, que concordou e autorizou a participação nesta pesquisa.

Assinaturas

rubricadas por nós. O pesquisador manterá a outra via original em seu arquivo.

Nome Completo da Gestante/Mãe/Representante Legal
Registro
Participante da Pesquisa, em letra legível

Telefones de contato

PARTICIPANTE / REPRESENTANTE LEGAL

Confirmo que as informações contidas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram precisamente explicadas a mim e compreendidas por mim e que o consentimento foi fornecido voluntariamente por mim.

Assinatura ou digital da Gestante/Mãe/ Representante Legal
(dd/mmm/aaaa)

Data

Em caso de assinatura pelo Representante Legal, especificar a relação com o Participante.

Nome Completo do pai da criança (quando estiver presente)
Registro

Assinatura ou digital do pai da criança (quando estiver presente)
(dd/mmm/aaaa)

Data

PESQUISADOR

Confirmo que expliquei a natureza e objetivos desta pesquisa e os potenciais riscos e benefícios a participante e/ou ao representante legal da criança. Declaro que cumprirei as exigências contidas na resolução 466/12.

Nome Completo do Pesquisador

Assinatura do Pesquisador
(dd/mmm/aaaa)

Data

TESTEMUNHA IMPARCIAL (A presença de pelo menos uma testemunha **imparcial** é obrigatória quando o participante ou responsável legal não puder ler ou escrever. Uma testemunha **imparcial** deve estar presente durante toda a discussão do consentimento livre e esclarecido.)

Confirmo que as informações contidas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram precisamente explicadas e aparentemente compreendidas pelo Participante e/ou seu Representante Legal e que o consentimento foi fornecido voluntariamente pelo Participante e/ou seu Representante Legal.

Nome Completo da Testemunha Imparcial, em letra legível

Assinatura ou digital da Testemunha Imparcial
(dd/mmm/aaaa)

Data

ANEXO B – QUESTIONÁRIO GESTANTE

Questionário Gestante 32ª semana

Data: ____/____/2017 Hora de início: ____:____ Entrevistador: _____

Bloco 1 – Identificação e contato			
1.1 - Nome completo: _____			
1.2 - Data de nascimento: ____/____/____ 1.3 - Idade: ____ 1.4 - Número de prontuário: _____			
1.5 - Nome da mãe: _____			
1.6 - CPF: _____ 1.7 -Cartão do SUS: _____			
1.8 - Local onde realiza o pré natal: _____			
1.9 - Telefone da residência:() _____ 1.10 - Celular: () _____			
1.11 - Outro telefone para contato: () _____			
1.12 - Email: _____ 1.13 - Facebook: _____			
1.14 - Endereço: _____			
1.15 -Número: _____ 1.16 - Complemento: _____			
1.17 - Bairro: _____ 1.18 - Cep: _____			
1.19 - Referência: _____			
1.20 - Vai continuar morando nesta casa após o Nascimento do bebe?() sim () Não () Não sabe			
1.21 - Se for se mudar, qual o endereço? _____ () NA			
1.22 -Número: _____ 1.23 - Complemento: _____ () NA			
1.24 -Bairro: _____ () NA 1.25 - CEP: _____ () NA			
1.26 - Referência: _____ 1.27 -Telefone da residência: () _____			
1.28 – Poderia fornecer o endereço e telefone do seu trabalho? () Sim () Não () Não trabalha			
1.29 – Endereço do trabalho: _____ () NA			
1.30 – Número do trabalho: _____ Complemento do trabalho: _____ () NA			
1.31 – Telefone do trabalho: () _____ Ramal: _____ () NA			
1.32 – Nome da empresa: _____ () NA			
Você poderia fornecer o contato de pelo menos 3 pessoas de sua convivência?			
Parentesco	Nome	Telefone	Endereço
Mãe		()	
Pai		()	

Irmã/irmão		()	
Amiga (o)		()	
		()	
		()	
		()	

Bloco 2 - Características sócio demográficas			
2.1 a - Qual a sua cor (informada)? () Preto () Pardo () Branco () Amarelo () Indígena () NS () NR			
2.2 - Mora com o (a) companheiro (a)? () Sim () Não () NS () NR			
2.3 - Além de você, quantas pessoas moram na sua casa? _____ 2.4 - Sua casa tem quantos cômodos? _____			
2.5 - Das pessoas que moram com você, quantas exercem uma atividade remunerada sem contar com você? _____			
2.6 - Alguém na sua casa recebe bolsa família? () Sim () Não () NS () NR 2.6 a - Quantas pessoas? _____			
2.7 - Qual a renda total de sua família? _____			
2.8 - Você exerce alguma atividade remunerada? () Sim () Não () NS () NR			
2.8a - Se sim, esta atividade é: () em casa () fora de casa () NS () NR () NA			
2.8b - Qual tipo de atividade você desenvolve? _____ () NA			
2.8.c - Trabalha há quanto tempo nesta atividade? _____ anos () NA			
2.8 d - Trabalhou durante a gestação? () Não () 1º trimestre () 2º trimestre () 3º trimestre () Todos () NS () NR () NA			
)			
() Nunca estudou			
() Ensino Fundamental	() Ensino Médio	() Ensino Superior	() Pós graduação
() 1º ano (antigo CA)	() 1º ano	() Completo	() Especialização
() 2º ano (antiga 1ª série)	() 2º ano	() Incompleto	() Mestrado
() 3º ano (antiga 2ª série)	() 3º ano	() NS	() Doutorado
() 4º ano (antiga 3ª série)	() NS	() NR	() NS
() 5º ano (antiga 4ª série)	() NR	() NA	() NR
() 6º ano (antiga 5ª série)	() NA		() NA
() 7º ano (antiga 6ª série)			
() 8º ano (antiga 7ª série)			
() 9º ano (antiga 8ª série)			
() NS			
() NR			
() NA			

Bloco 3 - Nascimento da gestante	
3.1 a - Nasceu com baixo peso? (<2500g) ()Sim ()Não ()NS ()NR	
3.1 b - Qual o peso ao nascimento? _____	
3.2 a - Nasceu prematura? ()Sim ()Não ()NS ()NR	
3.3 b - Nasceu com quanto tempo de gestação? _____ ()Meses ()Semanas()NS ()NR	

Bloco 4 - Gestações anteriores	
4.1 – Você Já engravidou antes desta gravidez atual? ()Sim ()Não ()NS ()NR	
4.2 - Fez fertilização artificial em gestações anteriores? ()Sim ()Não ()NS ()NR ()NA	
4.3 – Quantas vezes engravidou sem contar com a atual? _____	
4.4 – Destas vezes, quantos nasceram vivos? _____ () NA	
4.5 -Teve algum parto prematuro? ()Sim ()Não ()NS ()NR ()NA	
4.6 – Algum filho nasceu com baixo peso? ()Sim ()Não ()NS ()NR ()NA	
4.7 – Algum filho nasceu com doença congênita? ()Sim ()Não ()NS ()NR ()NA	
4.7 a – Qual doença? _____ () NA	
4.8–Alguma gravidez anterior resultou em aborto? ()Sim ()Não ()NS ()NR ()NA	
4.8 a – Se sim, quantos abortos? _____ () NA	
4.8b - Se sim, quantos foram abortos espontâneos? _____ ()Não foi espontâneo ()NS ()NR()NA	
4.9 – Teve alguma gravidez que resultou em Mola hidatiforme? ()Sim ()Não ()NS ()NR ()NA	

Bloco 5 - Pré natal da gestação atual	
5.1 - Planejou ter este filho? ()Sim ()Não ()NS ()NR	
5.2 – Quanto tempo demorou para engravidar nesta gestação? _____()Meses ()Anos ()NS ()NR	
5.2 - Fez fertilização artificial para engravidar nesta gestação? ()Sim ()Não ()NS ()NR	
5.3 - Está esperando gêmeos? ()Sim ()Não ()NS ()NR	
5.4 - Qual era o seu peso antes de engravidar? _____ ()NS ()NR	
5.5 - Qual é o seu peso atual? _____ ()NS ()NR	
5.6 - Qual a sua altura? _____ ()NS ()NR	
5.7 - Teve ciclos menstruais regulares (24 a 32 dias) nos três meses antes da gestação? ()Sim ()Não ()NS ()NR	
5.8 - Utilizou anticoncepcionais hormonais (pílula, injeção) nos dois meses anteriores a esta gestação? ()Sim ()Não ()NS ()NR	
5.9 - Estava amamentando nos dois meses anteriores a esta gestação?()Sim ()Não ()NS ()NR	

Bloco 6 – Morbidades Pré gestacionais e gestacionais	
Quais doenças tinha antes da gestação?	
6.1 -Anemia	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.2 – Depressão	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.3 – Diabetes	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.4 – Hipertensão	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.5 – Doenças na tireóide	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.6 – Outros problemas endócrinos ou glandulares	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.7 – Doença cardíaca	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.8 – Asma ou Bronquite	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.9 – Proteinúria ou doença nos rins ou doença renal crônica	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.10 – Qualquer tipo de câncer	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.11 – Lupus	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.12 – Qualquer doença de coagulação sanguínea	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.13 – Epilepsia	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.14 – Tuberculose	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.15 – Infecção no Trato urinário (ITU)	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.16 –Qualquer anormalidade congênita ou doença genética	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.17 – Doença de crohn, doença celíaca, colite ulcerativa ou qualquer problema severo de má absorção	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.18 – Qualquer outro problema clínico?	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.18 a – Qual? _____	
E agora, durante a gestação, apresentou até o momento algum destes problemas de saúde?	
6.18 – Dengue	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.20 –Zika	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.21 – Chikungunya	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.22 – Hipertensão	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.23 – diabetes	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.24 – sangramento uterino mais de uma vez	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.25 – Alguma doença cardíaca	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.26 – Alguma incapacidade física que a impeça de fazer exercícios	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.27 – Descolamento de placenta	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.28 – Outros	()Sim ()Não ()NS ()NR
6.28 a – Outros Qual? _____	

Bloco 7 – Medicções, suplementos e Vitaminas

Medicções, suplementos e vitaminas utilizadas desde o início da gestação, mesmo que tenha sido uma única vez, e até mesmo aqueles usados antes de engravidar, mas que continuou usando agora. Incluindo pílula, remédios usados para enjôo, azia, dor, tratamento de infecção urinária, infecção por baixo, pressão alta ou diabetes.

7.27 -. Quais os nomes dos remédios, suplementos e vitaminas que você usou ou está usando desde o início dessa gravidez?

Nome da medicação	Motivo	Tempo de uso
7.27.r1: _____	7.27.m1 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r2: _____	7.27.m2 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r3: _____	7.27.m3 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r4: _____	7.27.m4 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r5: _____	7.27.m5 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r6: _____	7.27.m6 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r7: _____	7.27.m7 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r8: _____	7.27.m8 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r9: _____	7.27.m9 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r10: _____	7.27.m10 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r11: _____	7.27.m11 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r12: _____	7.27.m12 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r13: _____	7.27.m13 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r14: _____	7.27.m14 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR
7.27.r15: _____	7.27.m15 _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda a gestação () NA () NS () NR

Bloco 8 - Atividade física

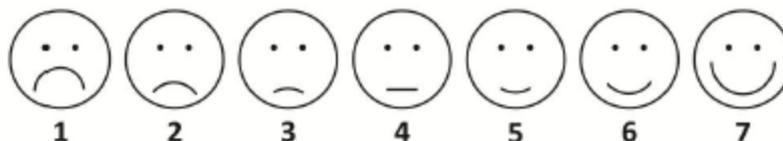
8.1 – Praticava atividades físicas antes de saber que estava grávida?	() Sim () Não () NS () NR
8.2 – Mudou de hábitos de atividades físicas após saber que estava grávida?	() Não () Sim, passou a fazer () Sim, deixou de fazer () NS () NR
8.3 – Está com indicação de repouso?	() Sim () Não () NS () NR
<p>Para responder as questões lembre que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal • Atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal <p>Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.</p>	

8.4 a- Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?	() Nenhum () _____ dias por semana () Não sei informar
8.4 b - Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?	horas: _____ Minutos: _____
8.5a- Em quantos dias da última semana, você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA) ?	() Nenhum () _____ dias por semana () Não sei informar
8.5b - Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?	horas: _____ Minutos: _____
8.6 a - Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração?	() Nenhum () _____ dias por semana () Não sei informar
8.6 b. Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?	horas: _____ Minutos: _____
Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.	
8.7 a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?	horas: _____ Minutos: _____
8.8 b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?	horas: _____ Minutos: _____

Bloco 9 - Felicidade e depressão

Eu vou ler as próximas cinco perguntas e você vai me responder olhando para uma escala, que vai de 1 a 7 (mostrar escala impressa a cada pergunta). Me diga qual o número desta escala que a descreve da melhor forma.

O 1 quer dizer não muito feliz e o 7 muito feliz.



9.1 - Qual desses rostos mostra melhor como você se sentiu na maior parte do tempo, no último ano? ____

9.2 - De forma geral, Você se considera uma pessoa: _____

9.3 - Se comparando com a maioria dos seus colegas ou amigos, você se considera: _____

Questionário de Edimburgo

Diga a opção (no) que melhor reflete como a Sra. tem se sentido nos últimos 7 dias:

9.4 - Eu tenho sido capaz de rir e achar graça das coisas.	1 - Como eu sempre fiz. 2 - Não tanto quanto antes. 3 - Sem dúvida, menos que antes. 4 - De jeito nenhum.
9.5 - Eu tenho pensado no futuro com alegria.	1 - Sim, como de costume. 2 - Um pouco menos que de costume. 3 - Muito menos que de costume. 4 - Praticamente não
9.6 - Eu tenho me culpado sem razão quando as coisas dão errado.	1 - Não, de jeito nenhum. 2 - Raramente. 3 - Sim, às vezes. 4 - Sim, muito frequentemente.
9.7 - Eu tenho ficado ansiosa ou preocupada sem uma boa razão	1 - Sim, muitas vezes seguidas. 2 - Sim, às vezes. 3 - Raramente. 4 - Não, de jeito nenhum.
9.8 - Eu tenho me sentido assustada ou em pânico sem um bom motivo.	1 - Sim, muitas vezes seguidas. 2 - Sim, às vezes. 3 - Raramente. 4 - Não, de jeito nenhum
9.9 - .Eu tenho me sentido sobrecarregada pelas tarefas e acontecimentos do meu dia-a-dia.	1 - Sim. Na maioria das vezes eu não consigo lidar bem com eles. 2 - Sim. Algumas vezes não consigo lidar bem como antes. 3 - Não. Na maioria das vezes consigo lidar bem com eles. 4 - Não. Eu consigo lidar com eles tão bem quanto antes.
9.10 -. Eu tenho me sentido tão infeliz que eu tenho tido dificuldade de dormir.	1 - Sim, na maioria das vezes. 2 - Sim, algumas vezes. 3 - Raramente. 4 - Não, nenhuma vez.
9.11 - .Eu tenho me sentido triste ou muito mal.	1 - Sim, na maioria das vezes. 2 - Sim, muitas vezes. 3 - Raramente. 4 - Não, de jeito nenhum
9.12 - .Eu tenho me sentido tão triste que tenho chorado.	1 - Sim, a maior parte do tempo. 2 - Sim, muitas vezes. 3 - Só de vez em quando. 4 - Não, nunca.
9.13 - .Eu tenho pensado em fazer alguma coisa contra mim mesma	1 - Sim, muitas vezes. 2 - Às vezes. 3 - Raramente. 4 - Não, nunca.

Bloco 10 - Uso de álcool

10.1 – Você consumiu alguma bebida com álcool desde que engravidou, mesmo sem saber que estava grávida?		() Sim () Não () NS () NR									
Se sim aponte o tipo e a frequência											
Tipo de bebida	Nunca	Por mês			Por semana				Por dia		
	0	<1 ou 1	2	3	1-2	3-4	5-6	7	1	2	>3
11.1 a – cerveja											
11.1 b – Vinho											
11.1 c - Destilados (caipirinha, Ice, batidas, whisky)											
11.1 d – Outros											

Bloco 11–Tabagismo	
11.1 – Você fumava antes de engravidar?	() Sim () Não () NS () NR
11.2 - Se sim, continuou fumando quando soube que estava grávida?	() Sim () Não () NA () NS () NR
11.3 - Quantos cigarros, em média, fuma por dia?	_____ () NA () NS () NR
11.4 - Seu marido/companheiro fuma?	() Sim () Não () NS () NR
11.5 - Quantos cigarros por dia, em média, seu marido/companheiro fuma?	_____ () NA () NS () NR
11.6 –Alguém de seu convívio fuma diariamente?	() Sim () Não () NS () NR

Bloco 12 - Uso de drogas	
12.1 – Você usou drogas desde que engravidou, mesmo sem saber que estava grávida?	() Sim () Não () NS () NR
12.2 – Que droga utilizou?	
12.2 a – Maconha	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda gestação () NA () NS () NR
12.2 b - LSD ou acido	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda gestação () NA () NS () NR
12.2 c - lança perfume ou Loló	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda gestação () NA () NS () NR
12.2 d – Heroína	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda gestação () NA () NS () NR
12.2 e – Crack	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda gestação () NA () NS () NR
12.2 f – Cocaina	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda gestação () NA () NS () NR
12.2 g - Cola de sapateiro	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda gestação () NA () NS () NR
12.2 h - Comprimidos para dormir ou para ficar calma	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda gestação () NA () NS () NR
12.2 i - Outra droga:	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda gestação () NA () NS () NR
12.2 i1 - Qual? _____	() 1º trim () 2º trim () 3º trim () toda gestação () NA () NS () NR

Bloco 13 – Saúde Bucal	
13.1 – Em geral, quantas vezes escova seus dentes por dia?	() Não escovo diariamente () 1 () 2 () ≥ 3 () NS () NR
13.2 – Utiliza fio dental diariamente?	() Nunca Uso () Não diariamente () Diariamente () NS () NR
13.3 – Costuma sentir dor de dente diariamente?	() Nunca () Não diariamente () Diariamente () NS () NR
13.4 – Sua gengiva sangra quando escova os dentes?	() Nunca () Não diariamente () Diariamente () NS () NR
13.4 – Última vez que foi ao dentista?	() < 6 meses () entre 6 meses e 1 ano () > 1 ano () NS () NR

Bloco 14 – exposição											
14.1 – Moradia											
1.1 – Qual o tipo de residência você mora? () casa () apartamento () morador de rua () NS () NR											
1.1 a – Se casa, qual o tipo de construção? () Tijolo revestido () Tijolo () Taipa revestida com reboco () madeira () Material aproveitado () NA () NS () NR											
1.1 b – Quantos cômodos tem na residência? _____											
1.1 c – Quantos cômodos tem janelas e/ou basculantes? _____											
1.1d – Existe manchas de mofo na sua residência?() Não () Na sala () Nos quartos () Outro cômodo () NA () NS () NR											
1.1e – Tem quintal na residência? () Sim () Não () NA () NS () NR											
1.1f – Algum familiar utiliza a residência como local de trabalho? () Sim () Não () NA () NS () NR											
1.1f1 – Que atividade desenvolve? () Pinturas e serviços automotivos () Grafica () Cabeleireiro () artesanato () sapateiro () marcenaria/carpintaria											
) Serralheria) serviços de eletrônica) NA) NS) NR) OUTROS utros qual? _____											
1.1g– Sua casa foi reformada durante a gestação? () Não () Sim, 1º trim () Sim, 2º tri () Sim, 3º trim () NS () NR											
1.1h – Tipo de reforma? () Construção () pintura () aplicação piso laminado () sinteco () outro () NA () NS () NR											
1.1i – Qual a fonte de água de sua residência? () rede de abastecimento () Poço () reservatório comunitário () acumulo da chuva () outro () NA () NS () NR											
1.1j – O que utiliza para abastecer o fogão de sua casa? () gás () querosene () lenha () outro () NA () NS () NR											
1.1k – Costuma fazer churrasco na sua residência? () Sim () Não () NA () NS () NR											
1.1k1 – Utiliza carvão? () Sim () Não () NA () NS () NR											
1.1k2 – Com que frequência faz churrasco?											
Por Mês				Por semana				Por dia			
0	1	2	3	1-2	3-4	5-6	7	1	2-3	>3	
1.1l – Existe algum destes locais na mesma quadra/quarteirão de sua residência? () oficina de pintura () posto de gasolina () fabrica de plásticos () fábrica de isopor () outro () NA () NS () NR											

14.2 Produtos utilizados no domicílio									
Faz uso dos produtos abaixo na sua residência? Se sim assinale a frequência?									
Produtos que utiliza	N	Por Mês			Por semana				Durante a gestação a frequência modificou?
	0	1	2	3	1-2	3-4	5-6	7	
14.2a – Inseticida spray									() Não () Diminuiu () aumentou () NS () NR
14.2b– Inseticida elétrico									() Não () Diminuiu () aumentou () NS () NR
14.2c – Outros inseticidas químicos									() Não () Diminuiu () aumentou () NS () NR
14.2d–inseticidas naturais (citronela)									() Não () Diminuiu () aumentou () NS () NR
14.2e- Desinfetante (pinho bril, veja)									() Não () Diminuiu () aumentou () NS () NR
14.2f - Desengordurante (veja para cozinha)									() Não () Diminuiu () aumentou () NS () NR
14.2g – Cloro									() Não () Diminuiu () aumentou () NS () NR
14.2h - Água sanitária									() Não () Diminuiu () aumentou () NS () NR
14.2i – Cloroforme									() Não () Diminuiu () aumentou () NS () NR
14.2j – Lisoforme									() Não () Diminuiu () aumentou () NS () NR
14.2k - Outros produtos									() Não () Diminuiu () aumentou () NS () NR
14.2k– Faz uso de repelentes para o corpo durante a gestação? () Sim () Não () NA () NS () NR									
14.2l – Qual a marca/nome? _____									
14.2m - Cultiva algum tipo de planta, alimentos, jardim? () Sim () Não () NA () NS () NR									
14.2n – Utiliza algum produto para evitar pragas nas plantas, alimentos ou jardim? () Sim () Não () NA () NS () NR									
14.2n1 – Que tipo de produto? () Natural () químico () Na () NS () NR									
14.2o – Quantos dias faz que você utilizou inseticida em casa? _____ () NS () NR () NA									
14.2p - Você utilizou algum remédio para piolho recentemente? () sim () não () NR () NS									
14.2p1 – Quantos dias faz que você utilizou remédio para piolho? _____ () NS () NR () NA									
14.2q - Utiliza algum produto para animais de estimação? () sim () não () NR () NS									
14.2q1 - Se sim, qual? _____ () NS () NR () NA									
14.2q2 - Quantos dias faz que você utilizou a última vez? _____ () NS () NR () NA									

14.3 - Utensílios de cozinha	
14.3a – Utiliza potes de plástico para esquentar comida no micro-ondas ou banho maria? () Sim () Não () NS () NR	
14.3a1 – Se sim quantos dias por semana? () Todos os dias () 3 a 4 dias/semana () 1 a 2 dias/semana () NA () NS () NR	
14.3b – Que tipo de panelas utiliza?() teflon () alumínio () ferro () barro () Cerâmica () Inox () NA () NS () NR	
14.3b1 – Se outro tipo, qual? _____	

14.6 – Dieta (frutos do mar, embutidos e ovos)																
Fale sobre a frequência de consumo dos alimentos listados abaixo																
Tipo		Não consome	Por mês			Por semana				Por dia			Orgânicos			
		0	≤ 1	2	3	1 - 2	3 - 4	5 - 6	7	1	2	≥3	Sempre	As vezes	Nunca	NA
FRUTOS DO MAR	14.6a – camarão															
	14.6b – Mexilhão															
	14.6c –Siri															
	14.6d – Lula															
	14.6e – caranguejo															
	14.6f – polvo															
	14.6g – Ostra															
	14.6h outros															
Embutidos	14.6 i – Salame															
	14.6j – Presunto															
	14.6k – Linguiça															
	14.6l – Mortadela															
	14.8m – Peito de peru															
	14.9 n – Blanquet															
	14.10o – outros															
	14.11p –Ovos de galinha															

14.7 – Dieta (fastfood e ultra processados)																
Fale sobre a frequência de consumo dos alimentos listados abaixo																
Tipo		Não consome	Por mês			Por semana				Por dia			Orgânicos			
		0	≤ 1	2	3	1 - 2	3 - 4	5 - 6	7	1	2	≥3	Sempre	As vezes	Nunca	NA
FastFood e Ultra processados	14.7a – pipoca de micro-ondas															
	14.7b – hambúrguer industrializados															
	14.7c – alimentos aquecidos na própria embalagem prontos para consumo (lasanha, nhoque, estrogonofe, sopa)															
	14.7d – Sanduiches fastfood															

14.8 – Dieta (Chá de ervas)

Fale sobre a frequência de consumo dos alimentos listados abaixo																
Tipo		Não consome	Por mês			Por semana				Por dia			Orgânicos			
		0	≤ 1	2	3	1 - 2	3 - 4	5 - 6	7	1	2	≥3	Sempre	As vezes	Nunca	NA
Chás	14.8a – Chá verde															
	14.8b – Chá preto															
	14.8c – Mate															
	14.8d – erva Cidreira															
	14.8e – Hortela															
	14.8f – outros															

14.9 – Dieta (grãos)																
Fale sobre a frequência de consumo dos alimentos listados abaixo																
Tipo		Não consome	Por mês			Por semana				Por dia			Orgânicos			
		0	≤ 1	2	3	1 - 2	3 - 4	5 - 6	7	1	2	≥3	Sempre	As vezes	Nunca	NA
grãos	14.9a – arroz branco															
	14.9b – arroz integral															
	14.9c – feijão															
	14.9d – ervilha															
	14.9 e – Milho															
	14.9 f – lentilha															
	14.9 g – canjica															
	14.9 h – outros															

14.10 – Fonte de abastecimento de água para consumo	
14.10 a – Qual a fonte de abastecimento de sua água na sua residência?	() rede publica () carro pipa () poço ou nascentes () água da chuva () reservatório comunitário
14.10 b – Utiliza filtro para a água de consumo?	() Filtro de barro () filtro de carvão ativado () filtro não sei informar o tipo () Não, direto da bica () Não, água mineral () Não, apenas fervida () Não, apenas clorada () NS () NR

Bloco 15 - Características do pai biológico (respondido pela gestante)				
Entrevistador responde – O pai está presente no momento? () Sim () Não				
15.1 - Pode informar o nome do pai do bebe? () Sim () Não				
15.2 - Se sim seguir para 15.3, se não por que não? () Não sei o nome () Não gostaria de falar				
15.3 – Nome do pai: _____				
15.4 - Qual a idade dele? _____				
15.5 – Qual a cor dele? () Preto () Pardo () Branco () Amarelo () indígena () NS () NR				
15.6 – Até que ano/série ele frequentou a escola?				
() Nunca estudou				
() Ensino Fundamental	() Ensino Médio	() Ensino Superior	() Pós graduação	
() 1º ano (antigo CA)	() 1º ano	() Completo	() Especialização	
() 2º ano (antiga 1ª série)	() 2º ano	() Incompleto	() Mestrado	
() 3º ano (antiga 2ª série)	() 3º ano	() NS	() Doutorado	
() 4º ano (antiga 3ª série)	() NS	() NR	() NS	
() 5º ano (antiga 4ª série)	() NR	() NA	() NR	
() 6º ano (antiga 5ª série)	() NA		() NA	
() 7º ano (antiga 6ª série)				
() 8º ano (antiga 7ª série)				
() 9º ano (antiga 8ª série)				
() NS				
() NR				
() NA				
15.7 – El trabalha?		() Sim () Não () NS () NR		
15.7 a – Em que tipo de atividade ele desenvolve?		_____		
15.7 b – Trabalha nesta atividade há quantos anos?		_____		
15.8 – Se mudou de atividade, qual a atividade anterior		_____		
15.8 a – Trabalhou nesta atividade por quanto tempo em anos?		_____		
15.9 - Teve asma ou bronquite?		() Sim () Não () NS () NR		
15.10 – Ele Fuma?		() Nunca () No passado () Fuma () NS () NR		
15.10 a – Se fumou no passado, parou a quanto tempo?		_____ () meses _____ () anos () NA () NS () NR		
15.11 b – Se fuma atualmente, fuma quantos cigarros por dia?		_____ () NA () NS () NR		
15.12 – Consome bebidas alcoólicas?		() Sim () Não () NS () NR		
Tipo de bebida	Nunca	Por mês	Por semana	Por dia

	0	<1 ou 1	2	3	1-2	3-4	5-6	7	1	2	>3
15.12 a - cerveja											
15.12 b - Vinho											
15.12 c - Destilados (caipirinha, Ice, batidas, whisky)											
15.12 d - Outros											
15.13 – Consome outro tipo de droga?	() Nunca () No passado () atualmente ()NS () NR										
15.14 – Que tipo ?											
15.14 a – Maconha	() Nunca () No passado () atualmente ()NS () NR										
15.14 b - LSD ou acido	() Nunca () No passado () atualmente ()NS () NR										
15.14 c - lança perfume ou Loló	() Nunca () No passado () atualmente ()NS () NR										
15.14 d – Heroína	() Nunca () No passado () atualmente ()NS () NR										
15.14 e – Crack	() Nunca () No passado () atualmente ()NS () NR										
15.14 f – Cocaina	() Nunca () No passado () atualmente ()NS () NR										
15.14 g - Cola de sapateiro	() Nunca () No passado () atualmente ()NS () NR										
15.14 h - Comprimidos para dormir ou para ficar calmo	() Nunca () No passado () atualmente ()NS () NR										
15.14 i - Outra droga	() Nunca () No passado () atualmente ()NS () NR										
15.14 i1 – Qual?	_____										

Bloco 16 - Informações da carteira da gestante					
16.1 – Data da última menstruação: ___/___/___			16.2 – Primeiro peso da mãe: _____ kg		
16.3 – Altura da mãe: _____ cm					
Vacinas	1ª dose (a)	2ª dose (b)	3ª dose (c)	Reforço (d)	Já vacinada (e)
16.4 - Antitetânica	()Sim ()Não ()Ign	()Sim ()Não ()Ign	()Sim ()Não ()Ign	()Sim ()Não ()Ign	()Sim ()Não ()Ign
16.5 - Hepatite B	()Sim ()Não ()Ign	()Sim ()Não ()Ign	()Sim ()Não ()Ign	()Sim ()Não ()Ign	()Sim ()Não ()Ign
16.6 - Influenza	()Sim ()Não ()Ign	-	-	-	-
16.7 - Tríplice	()Sim ()Não ()Ign	()Sim ()Não ()Ign	()Sim ()Não ()Ign	()Sim ()Não ()Ign	-
<i>Exames realizados durante a gravidez. Anotar preferencialmente do cartão ou, se tiver, de exames que estejam com a mãe no momento da entrevista.</i>					
Exame (a)		Data (b)	Resultado (c)		

16.8 - ABO-RH	()Sim ()Não ()lgn				
16.9 - Hb (Hemoglobina)	()Sim ()Não ()lgn				
16.10 -Ht (Hematócrito)	()Sim ()Não ()lgn				
16.11 - Glicemia de jejum	()Sim ()Não ()lgn				
16.12 -VDRL	()Sim ()Não ()lgn				
16.13 - Urina 1 (EQU)	()Sim ()Não ()lgn				
16.14 - Urina 2 (urocultura)	()Sim ()Não ()lgn				
16.15- Anti HIV	()Sim ()Não ()lgn				
16.16 - HBsAg	()Sim ()Não ()lgn				
16.17 - Toxoplasmose A (IgG)	()Sim ()Não ()lgn				
16.18 - Toxoplasmose B (IgM)	()Sim ()Não ()lgn				
16.19 - Combs. Indireto	()Sim ()Não ()lgn				
Ultrasonografia (anotar no máximo três, começando pelo ultrassom mais precoce)					
	16.21 – Ultrasson 1	16.22 – Ultrasson 2	16.23 – Ultrasson 3		
a-Foi realizado?	()Sim ()Não ()lgn	()Sim ()Não ()lgn	()Sim ()Não ()lgn		
b. Data					
c. IG DUM					
d. IG USG					
e. Peso fetal					
f. Placenta					
g. Líquido					
h. CCN					
i. DiaBi					
j. outro					
Consultas					
Consulta nº	16.24 -Consulta 1	16.25 –Consulta 2	16.26 –Consulta 3	16.27 –Consulta 4	16.28 –Consulta 5
a – foi realizada	()Sim ()Não ()lgn				
b. Data					
c. IG semanas					
d. Peso					
e. IMC					
f. Pressão arterial					
g. Edema					

ANEXO C – FORMULÁRIO DO RECÉM-NASCIDO

MATERNIDADE ESCOLA DA UFRJ**Formulário do RN**

Nº da Família: |_|_|_|_|_|-|_|_|

NÃO PREENCHER**Dados do recém-nascido****Informações gerais**

Nome: _____ Prontuário da criança: _____

Nome da Mãe: _____ Prontuário da mãe: _____

Endereço de residência durante a gestação: _____

Bairro: _____

Passou algum período da gestação em outro endereço? Sim Não - Se sim, especificar o endereço e bairro:

Bairro:Data do parto: ____/____/____ Sexo: Masculino Feminino Indeterminado

Idade gestacional (DUM): ____ semanas ____ dias

Idade gestacional (US) : ____ semanas ____ dias USG()1o.trim USG()2o.trim USG()3o.trim

Idade gestacional (CAPURRO): ____ semanas ____ dias IG (NEW BALLARD): ____ semanas ____ dias

Classificação quanto à idade gestacional: Pré-termo Termo Pós-termoCrescimento intrauterino foi considerado: Normal Anormal**Trabalho de parto e líquido amniótico:** gestação interrompida deliberadamente, por parto induzido ou cesárea, antes do início do trabalho de parto trabalho de parto anterior à rotura da bolsa amniótica trabalho de parto sucedeu a rotura da bolsa amniótica. Tempo de Bolsa rota (horas) :

Líquido amniótico : Límpido Meconial Purulento Oligodramnia Adramnia Polidramnia Normodramnia Tipo de parto: Normal (Vaginal) Fórceps Cesáreo, indicação:

Circular de cordão : Sim Não Placenta: peso _____Intercorrência perinatal? Sim Não – Se sim, qual: Hipóxico-isquêmico Hemorragia intracraniana Tocotraumatismo (especificar): hemorragia conjuntival ; lesões de pele; ferimentoscortocontusos de partes moles; bossa serossanguínea; céfalo-hematoma; fratura de clavícula;

parestesia braquial e facial

[] Outros,

especificar _____

Índice de	1º min:	5º min:	10º min:
Reanimação na Sala de Parto: [] Não [] Sim - bolsa e máscara () intubação [] MCE []			
Drogas	usadas	na	sala de Parto:

UTI-Neonatal: [] Sim [] Não **Evolução:** [] alta hospitalar [] óbito. Data ___/___/___

Ocorreu óbito ? [] Sim [] Não - Se sim, classificar de acordo com um dos grupos de Wigglesworth:

[] Grupo 1 – Malformação congênita (grave ou letal / potencialmente letal)

[] Grupo 2 – Morte fetal anteparto

[] Grupo 3 – Morte intraparto ('asfixia', 'anóxia', sofrimento fetal agudo ou 'trauma')

[] Grupo 4 – Imaturidade/ prematuridade

[] Grupo 5 – Infecção

[] Grupo 6 – Outras causas específicas de morte. Qual? _____

[] Grupo 7 – Causa externa. Qual? _____

[] Grupo 8 – Morte súbita

[] Grupo 9 – Não classificada

Exame físico ao nascer

Peso (g):	Estatura (cm):	Perímetro cefálico:	Classificação: AIG [] PIG [] GIG []

D1 (12 a 24h de vida) : PC _____ (xx,x cm)

Presença de malformações: [] Sim [] Não - Se sim, especificar:

[] Aparelho cardiocirculatório [] Aparelho respiratório [] Aparelho digestivo [] Aparelho osteomuscular

[] Órgãos genitais [] Sistema nervoso central

Descreva a malformação encontrada:

Houve outros achados clínicos? [] Sim [] Não

Se

sim, especificar: _____

Distúrbios infecciosos : [] Sim [] Não **Registrar sorologias maternas em observações**

[] Sepsis neonatal [] Meningite [] Outros :

[] TORCH . Especificar : _____ [] Hepatite B (Hbs Ag _____)

- Rubéola (IgM:___IgG:___) CMV (IgM:___IgG:___) Herpes (IgM:___IgG:___)
 HIV (anti HIV:___) Toxoplasmose (IgM:___IgG:___) Parvovírus B19 (IgM:___IgG:___)
 Sífilis: VDRL (VDRL (LCR)_____) FTAAbs_____ (Sangue):_____
 Zika (_____) Dengue (_____) Chikungunya (_____)
 RX ossos longos:_____

Distúrbios hematológicos : Sim Não

- Anemia - valor mínimo da hemoglobina_____ Icterícia - valor máximo da BT _____
 Incompatibilidade ABO Incompatibilidade Rh Exsanguineotransusão
 Policitemia Plaquetopenia Leucopenia
 Outros : _____

Distúrbios endócrinometabólicos : Sim Não

- Hipoglicemia neonatal Erro inato do metabolismo Hipotireoidismo congênito
 Hiperglicemia neonatal Distúrbio eletrolítico. Especificar: _____
 Outros : _____

Distúrbios respiratórios: Sim Não

- Taquipneia transitória Doença de membrana hialina Displasia broncopulmonar
 Síndrome de aspiração meconial Pneumonia
 Hipertensão pulmonar (HPPRN) Pneumotórax Hemorragia pulmonar
 Ventilação mecânica invasiva Ventilação mecânica não-invasiva

Distúrbios neurológicos : Sim Não

- Encefalopatia hipóxico-isquêmica Hemorragia intracraniana Convulsão neonatal
 Leucomalácia periventricular Outros : _____

Distúrbios gastrointestinais : Sim Não

- Enterocolite necrosante Hemorragia digestiva Colestase
 Outros : _____

Distúrbios cardiocirculatório : Sim Não

- Parada cardiorrespiratória Choque com uso de aminas PCA

[] Cardiopatia Congênita. Especificar : _____

[] Outros : _____

Exames de imagem significativos : [] Sim [] Não

Tipo de exame: _____ data da realização: ___/___/___

Resultado: _____

Tipo de exame: _____ data da realização: ___/___/___

Resultado: _____

Triagem neonatal :

Teste do Reflexo Vermelho: normal duvidoso alterado Conduta: _____

Triagem para Cardiopatia Congênita Crítica (SpO2): normal alterado

Conduta: _____

Triagem Auditiva (EOA): normal alterado Conduta: _____

Triagem Metabólica: ambulatorial colhido Data: _____

EXAME FÍSICO COMPLETO

ANTROPOMETRIA	Peso: _____ g Estatura: _____ cm Perímetro Cefálico: _____ cm Classificação: <input type="checkbox"/> AIG <input type="checkbox"/> PIG <input type="checkbox"/> GIG
PELE E MUCOSAS	COR: <input type="checkbox"/> Corado <input type="checkbox"/> Pálido <input type="checkbox"/> Pletórico CIANOSE: <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Periférica <input type="checkbox"/> Central ICTERÍCIA: <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Presente LESÕES/SINAIS CUTÂNEOS:
CABEÇA E PESCOÇO	<input type="checkbox"/> Bossa serossanguínea <input type="checkbox"/> Cefalohematoma Local: SUTURAS: <input type="checkbox"/> Normais <input type="checkbox"/> Cavalgamento <input type="checkbox"/> Diastase FONT. ANTERIOR: <input type="checkbox"/> Plana <input type="checkbox"/> Abaulada <input type="checkbox"/> Deprimida Medida: FONT. POSTERIOR: <input type="checkbox"/> Palpável <input type="checkbox"/> Não palpável Medida: PALATO ÍNTEGRO: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não ORELHAS NORMOIMPLANTADAS: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não CLAVÍCULAS ÍNTEGRAS: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não OUTROS:
APARELHO RESPIRATÓRIO	RITMO: <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Irregular Frequência: _____ irpm DESCONFORTO: <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Intenso AUSCULTA: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal: _____

APARELHO CARDIOVASCULAR	RITMO: <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Irregular Frequência: _____ bpm AUSCULTA: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal: _____ PULSOS FEMURAIS: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal:			
ABDOME	ASPECTO: <input type="checkbox"/> Plano <input type="checkbox"/> Globoso <input type="checkbox"/> Distendido <input type="checkbox"/> Escavado COTO UMBILICAL: <input type="checkbox"/> 2A+1V <input type="checkbox"/> 1A+1V <input type="checkbox"/> Outros: OUTROS:			
GENITOURINÁRIO	GENITÁLIA: <input type="checkbox"/> Masculina <input type="checkbox"/> Feminina <input type="checkbox"/> Indiferenciada TESTÍCULOS TÓPICOS: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não: ÂNUS PERFURADO: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não MECÔNIO: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não DIURESE: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não OUTROS:			
OSTEOARTICULAR	COLUNA ÍNTEGRA: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não: BARLOW: <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Positivo ORTOLANI: <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Positivo MEMBROS: normais <input type="checkbox"/> alterados <input type="checkbox"/>			
NEUROLÓGICO	ATTITUDE: <input type="checkbox"/> Flexão dos 4 membros <input type="checkbox"/> Extensão dos 4 membros <input type="checkbox"/> Outros: MOTILIDADE: <input type="checkbox"/> Hipoativo <input type="checkbox"/> Tremores/Abalos <input type="checkbox"/> Convulsões <input type="checkbox"/> Paralisias TÔNUS: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Hipotonia <input type="checkbox"/> Hipertonia			
	REFLEXOS:	PRESENTE	ESBOÇADO	AUSENTE
	Moro			
	Preensão palmo-plantar			
	Busca			
Sucção				
MALFORMAÇÕES	[] Sim [] Não			
Data: ____ / ____ / ____	Responsável (assinatura e carimbo):			

OBSERVAÇÕES:

ANEXO D – HISTÓRIA FAMILIAR DIRIGIDA DE SIFILINISMO

HISTÓRIA FAMILIAR DIRIGIDA DE SIFILINISMO

DOENÇA	PAI	MÃE	AVÔ PATERNO	AVÓ PATERNA	AVÔ MATERNO	AVÓ MATERNA
Parkinson						
Alzheimer						
Demência						
Epilepsia						
Hepatite						
Cirrose						
Drogadição						
Sífilis						
D. Chagas						
D. Desmielinizante						
Autismo						
TDAH						
Retardo mental						
Esquizofrenia						

DOENÇA	IRMÃOS	IRMÃS	TIOS PATERNOS	TIAS PATERNAS	TIOS MATERNOS	TIAS MATERNAS
Parkinson						
Alzheimer						
Demência						
Epilepsia						
Hepatite						
Cirrose						
Drogadição						
Sífilis						
D. Chagas						
D. Desmielinizante						
Autismo						
TDAH						
Retardo mental						
Esquizofrenia						