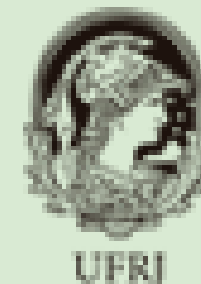




UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO



MATERNIDADE ESCOLA
Universidade Federal do Rio de Janeiro



12^a SIAC

EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL À MISTURAS METÁLICAS E NEURODESENVOLVIMENTO

Faculdade de Fisioterapia da Universidade Federal do Rio de Janeiro
Projeto Infância e Poluentes Ambientais (PIPA) - Maternidade Escola

Nathália Ribeiro Siqueira
Andrea Cardoso Silva dos Santos

Orientadora: Dra. Carmen Ildes Rodrigues Fróes Asmus
Coorientadora: Doutoranda Mônica Seefelder de Assis Araújo

Sumário

1

INTRODUÇÃO

4

RESULTADOS

2

OBJETIVO

5

CONCLUSÃO

3

METODOLOGIA

6

REFERENCIAS

1 Introdução

Existem diferentes janelas críticas de tempo nos primeiros anos de vida, em que diversos fatores podem influenciar o neurodesenvolvimento (ENGSTER & MOORE, 2018; JOHNSON, 2005).

Susceptibilidade infantil à poluentes ambientais:

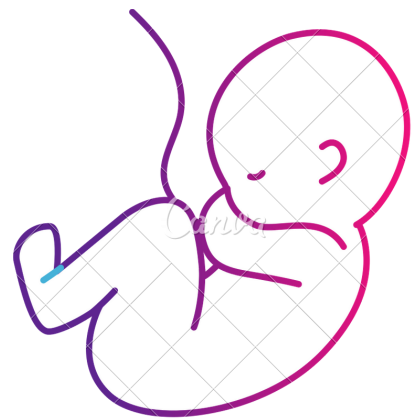
- Características fisiológicas
- Características comportamentais
- Características metabólicas
- Processos celulares

(U.S. EPA, 2008; WHO, 2005)

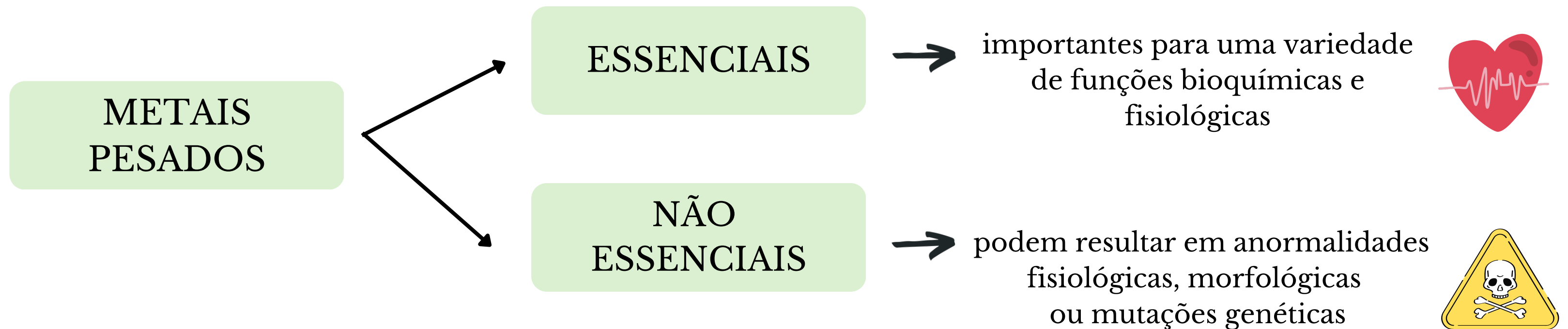
- As misturas metálicas estão presentes no meio ambiente com frequência; essas substâncias quando ingeridas ou inaladas, podem se bioacumular no organismo, apresentando interações sinérgicas ou antagônicas, o que pode provocar alterações cerebrais e desfechos como função cognitiva alterada (KARRI et al 2016; TCHOUNWOU et al, 2012).



1 Introdução



Os metais pesados interagem com o tecido placentário afetando sua funcionalidade, além de serem transferidos através da placenta por diferentes mecanismos, caracterizando exposição intra-uterina ao feto (GUNDACKER & HENGSTSCHLAGER, 2012; CASERTA et al, 2013).



1 Introdução

MERCÚRIO

A exposição pré-natal a esse metal é tóxico para o desenvolvimento, produzindo alterações cognitivas, de atenção, comportamentais e motoras para os seres humanos (MATTISON, 2010).

ARSÊNIO

Estudos com arsênio demonstraram associação à problemas de saúde infantil como comprometimento do neurodesenvolvimento, alterações nas funções imunológicas e efeitos cardiovasculares (WANG et al, 2018; TOLINS, et al 2014)

CHUMBO

A exposição a esse metal pode induzir ao atraso no neurodesenvolvimento, alterações das funções cognitivas, comprometimento da função renal, hipertensão e mortalidade (WHO, 2011; PARAJULI et al; 2013; ATSDR, 2007).

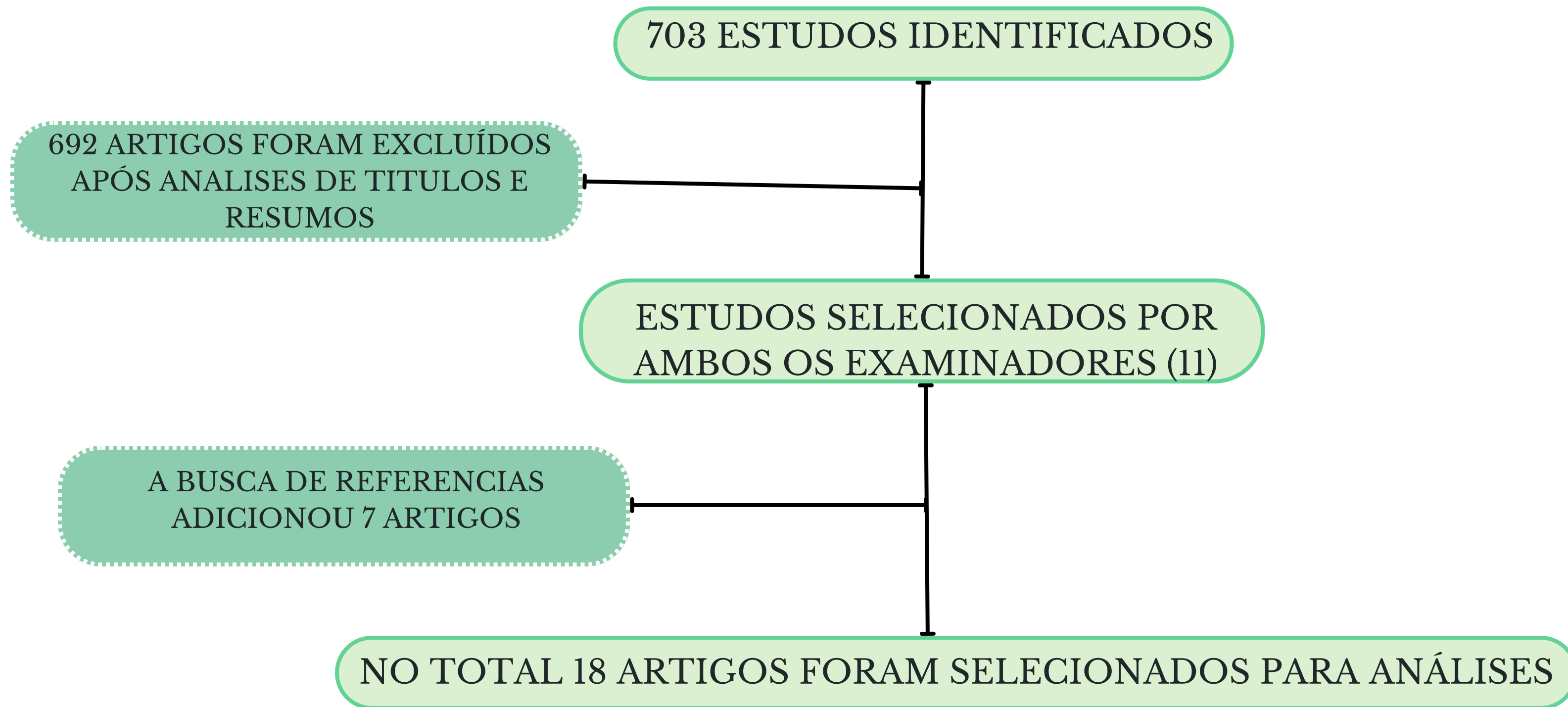
CÁDMIO

Alguns estudos apontam associações inversas da exposição ao Cd ao neurodesenvolvimento, mas são necessárias mais pesquisas para explorar os efeitos desse metal (KIPPLER et al, 2016; WANG, et al, 2016; MA, et al 2021).

2 Objetivo

Explorar os efeitos da exposição pré-natal à misturas metálicas no neurodesenvolvimento de crianças através de uma revisão de literatura.

3 Metodologia: Revisão Bibliográfica



4 Resultados



Quanto à localização:

Europa (2)

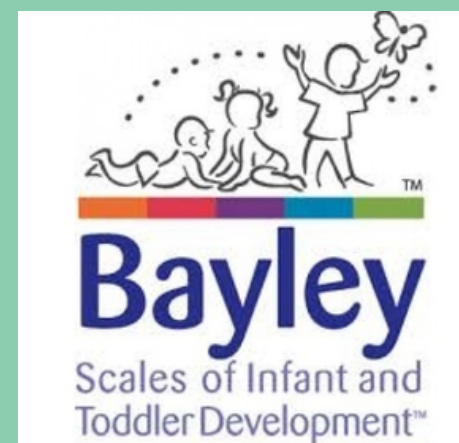
Ásia (7)

América do Norte (9)

*Estados Unidos (5) e México (4), Coreia do Sul (3)

Quanto às medidas de resultado:

Há grande variedade de instrumentos para avaliação do neurodesenvolvimento



Quanto às medidas de exposição à misturas metálicas:

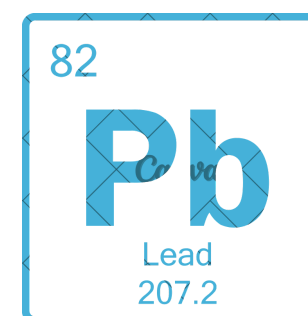


amostras do sangue do cordão umbilical

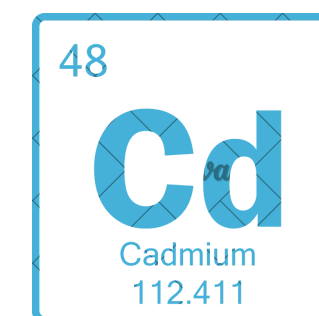


amostras de urina materna durante a gestação.

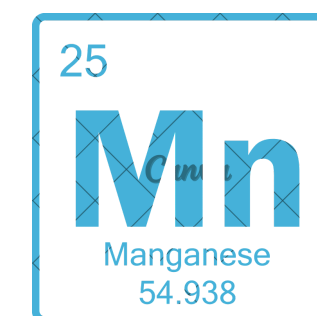
Quanto aos metais incluídos nas misturas:



15 artigos incluíram o chumbo.



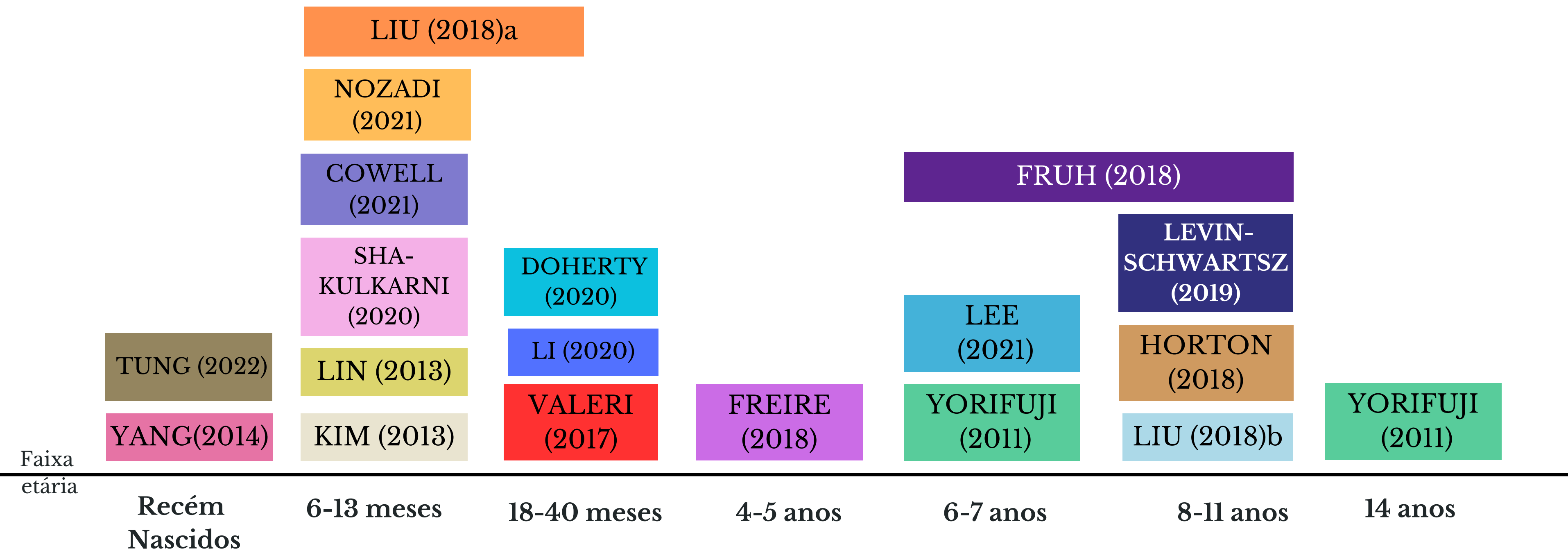
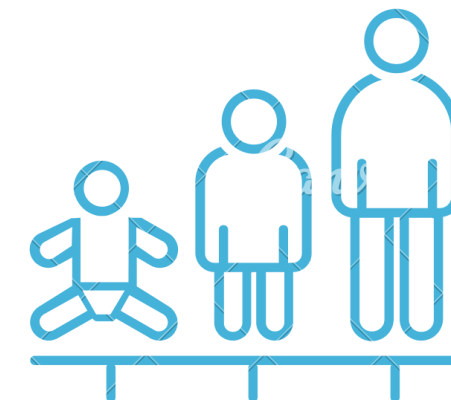
13 artigos incluíram o cádmio.



10 artigos incluíram o manganês.

4 Resultados

O neurodesenvolvimento foi avaliado em diferentes faixas etárias pelos estudos incluídos nesta revisão.



4 Resultados

O Pb foi associado a efeitos negativos no neurodesenvolvimento como componente em misturas metálicas em diversos artigos.

82

Pb
Lead
207.2

Os níveis mais altos de Pb diminuíram o efeito do cobre, nutriente essencial, no neurodesenvolvimento (LIU et al, 2018)

Associação adversa do Mn e Pb com neurodesenvolvimento, na qual a interação desses dois metais agravou os efeitos. (LIN et al, 2013)

Interação antagônica do Pb e metilmercúrio na função cognitiva (YORIFUJI et al, 2011)

Pb e Hg afetou o neurodesenvolvimento de bebês de 6 meses, sendo os efeitos tóxicos do Pb potencializados pelo Hg (SHA-KULKARNI et al, 2020)

Efeito sinérgico do Pb com o As em relação ao escore cognitivo geral de crianças de idade pré-escolar. (FREIRE et al, 2018)

Não encontrou associação significativa entre Pb e Cd no neurodesenvolvimento, (KIM et al, 2018)

Interação sinérgica e negativa do Pb e Cd na função cognitiva de crianças de 9 anos. (LEVIN-SCHWARTZS et al, 2019)

Também apresentou efeitos adversos no neurodesenvolvimento em outras misturas (HORTON et al, 2018; FRUH et al, 2021; LEE et al, 2021; NOZADI et al, 2021; TUNG et al, 2022).

4 Resultados

O Mn, além da interação observada com Pb já relatada, apresentou interações com outros metais no desfecho neurodesenvolvimento.



Se teve efeito protetor à neurotoxicidade do Mn em recém-nascidos na China (YANG et al, 2014; LI et al, 2020).

As potencializa os efeitos tóxicos do Mn (VALERI et al, 2017)

Efeito antagônico entre o Mn e o Hg no neurodesenvolvimento (FREIRE et al, 2018)

Mistura de Mn e As foi associada ao neurodesenvolvimento (DOHERTY et al, 2020)

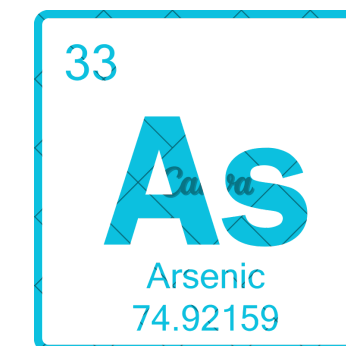
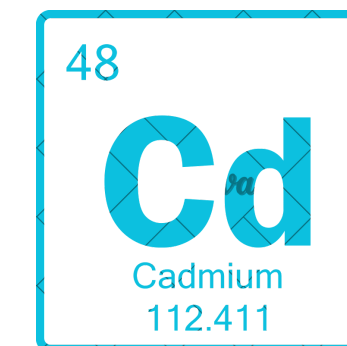
Quando o Zn apresentou-se em baixos níveis, a exposição ao Mn foi positivamente associada ao neurodesenvolvimento (LIU et al, 2018b)

Mistura de Mn, Se e Sr foram associadas à melhor desenvolvimento mental em seus resultados (LI et al, 2020).

Mn apresentou efeito adverso no neurodesenvolvimento em misturas mais complexas (HORTON et al, 2018; LEE et al, 2021; FRUH et al, 2021; TUNG et al, 2022).

*Mn: Manganês
As: Arsênio
Hg: Mercúrio
Zn: Zinco
Se: Selênio
Sr: Estrôncio

4 Resultados



O As e o Cd também se destacaram nas interações com outros metais associados ao desfecho neurodesenvolvimento.

o As combinado ao Hg foi associado a pior desempenho cognitivo em crianças de idade pré-escolar (FREIRE et al, 2018)

As foi citado em outros artigos interagindo com outras substâncias com efeito adverso no neurodesenvolvimento (TUNG et al, 2022).

Sb e Cd associados a efeito prejudicial do hipocampo (LEVIN-SCHWARTZS et al, 2019)

As-Sb-Mo comprometeu o aspecto cognitivo, já a interação do As e Sb afetou negativamente o escore de resolução de problemas, enquanto As, Pb, Cu, Ba, Mo, e Sb afetou negativamente pelo menos um dos domínios da escala de neurodesenvolvimento. (NOZADI et al, 2021)

Associação da mistura de As, Ba e Cs com pontuação significativamente aumentadas do domínio temperamental do medo em bebês. (COWELL et al, 2021)

O Cd também apresentou efeitos adversos no neurodesenvolvimento em outras misturas (LEE et al, 2021; TUNG et al, 2022).

*As: arsênio; Mo: Molibdênio; Sb: antimônio; Ba: bário; Cu: cobre; Ce: céσιο; Cd: cádmio.

5 Conclusão

Embora alguns estudos já explorem os efeitos adversos das misturas metálicas no neurodesenvolvimento são necessários mais pesquisas para elucidar os principais fatores de risco, as janelas mais críticas de exposição, a interação entre as substâncias e o perfil de exposição de diferentes regiões. Essas informações serão importantes para elaboração de políticas com finalidade de promoção e prevenção em saúde ambiental.

Um estudo de coorte de nascimentos com previsão de duração de 4 anos, o Projeto Infância e Poluentes Ambientais foi iniciado em 7 de junho de 2021 na cidade do Rio de Janeiro com objetivo de investigar os efeitos da exposição pré-natal a poluentes ambientais na saúde materno-infantil.



MATERNIDADE ESCOLA
Universidade Federal do Rio de Janeiro



Referências

ENGSTER, D. & MOORE, Q. "Better Brains, Better Futures: Evidence-Based Policies for Supporting Children's Early Brain Development." James A. Baker III Institute for Public Policy of Rice University. 2018. Disponível em: <https://www.bakerinstitute.org/research/better-brains-better-futures/>. Acesso em outubro de 2022.

JOHNSON, M.H. Sensitive periods in functional brain development: problems and prospects. *Dev Psychobiol*, 46(3):287-92. 2005. doi: 10.1002/dev.20057.

U.S. EPA. Child-Specific Exposure Factors Handbook (2008, Final Report). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-06/096F, 2008. Disponível em: <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=199243>. Acesso em outubro de 2022.

WHO. Children 's health and the environment: a global perspective: a resource manual for the health sector. World Health Organization. J. Pronczuk-Garbino, MD Editor-in-Chief. Geneva, 2005, p.3-4.

KARRI, V., SCHUHMACHER, M., KUMAR, V. Heavy metals (Pb, Cd, As and MeHg) as risk factors for cognitive dysfunction: A general review of metal mixture mechanism in brain. *Environ Toxicol Pharmacol*, 48:203-213. Dezembro, 2016. doi: 10.1016/j.etap.2016.09.016.

TCHOUNWOU, P.B., YEDJOU, C.G., PATLOLLA, A.K., SUTTON, D.J. Heavy metal toxicity and the environment. *Exp Suppl*. 2012;101:133-64. doi: 10.1007/978-3-7643-8340-4_6. PMID: 22945569; PMCID: PMC4144270.

GUNDAKER, C. & HENGSTSCHLAGER, M. The role of the placenta in fetal exposure to heavy metals. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)* Áustria, vol. 162, 9-10, p. 201-206. Maio, 2012.

CASERTA, D., et al. Heavy metals and placental fetal-maternal barrier: a mini-review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Itália, v. 17 (16), p. 2198-2206. Agosto, 2013

Referências

- ZHENLI L. HE, XIAO E. YANG, PETER J. STOFFELLA. Trace elements in agroecosystems and impacts on the environment, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, Volume 19, Issues 2–3, 2005, Pages 125-140. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2005.02.010>.
- YANG, X., BAO, Y., FU, H., LI, L., REN, T., YU, X. Selenium protects neonates against neurotoxicity from prenatal exposure to manganese. *PLoS One*. 2014 Jan 22;9(1):e86611. doi: 10.1371/journal.pone.0086611.
- MATTISON, D. R. Environmental exposures and development. *Current Opinion in Pediatrics*, v. 22, n. 2, p. 208, 2010.
- WANG, B., et al. Prenatal exposure to arsenic and neurobehavioral development of newborns in China. *Environment International*, Holanda, v.121, n. 1, p. 421-427, dez. 2018.
- TOLINS, M., RUCHIRAWAT, M., LANDRIGAN, P. The developmental neurotoxicity of arsenic: cognitive and behavioral consequences of early life exposure. *Ann Glob Health*, Estados Unidos, v.37, n.1, Jul 2014.
- PARAJULI, R. P. et al. Association of cord blood levels of lead, arsenic, and zinc with neurodevelopmental indicators in newborns: a birth cohort study in Chitwan Valley, Nepal. *Environmental Research*, v. 121, p. 45-51, 2013. ISSN 0013-9351.
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR). *Toxguide for lead*. Atlanta, GA: ATSDR, 2007b. Disponível em: www.atsdr.cdc.gov. Acesso em: 30 set. 2018.
- KIPPLER, M., BOTTAI, M., GEORGIU, V. et al. Impacto da exposição pré-natal ao cádmio no desenvolvimento cognitivo na idade pré-escolar e a importância do selênio e do iodo. *Eur J Epidemiol* 31, 1123–1134 Maio, 2016.
- WANG, Y., CHEN, L., GAO, Y., ZHANG, Y., WANG, C., ZHOU, Y., et al. Effects of prenatal exposure to cadmium on neurodevelopment of infants in Shandong, China. *Environmental Pollution*, vol. 211, p. 67-73. Abril, 2016.

Referências

MA, C., IWAI-SHIMADA, M., NAKAYAMA, S.F., et al. Association of prenatal exposure to cadmium with neurodevelopment in children at 2 years of age: The Japan Environment and Children's Study. *Environ Int.*156:106762. Novembro, 2021.

VALERI, L., MAZUMDAR, M.M., BOBB, J.F., CLAUS HENN, B., et al. The Joint Effect of Prenatal Exposure to Metal Mixtures on Neurodevelopmental Outcomes at 20-40 Months of Age: Evidence from Rural Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2017 Jun 26;125(6):067015. doi: 10.1289/EHP614.

YORIFUJI, T., DEBES, F., WEIHE, P., GRANDJEAN, P. Prenatal exposure to lead and cognitive deficit in 7- and 14-year-old children in the presence of concomitant exposure to similar molar concentration of methylmercury. *Neurotoxicol Teratol.* 2011 Mar-Apr;33(2):205-11. doi: 10.1016/j.ntt.2010.09.004

YANG, X., BAO, Y., FU, H., LI, L., REN, T., YU, X. Selenium protects neonates against neurotoxicity from prenatal exposure to manganese. *PLoS One.* 2014 Jan 22;9(1):e86611. doi: 10.1371/journal.pone.0086611.

TUNG, P.W., BURT, A., KARAGAS, M., JACKSON, B.P., PUNSHON, T., LESTER, B., MARSIT, C.J. Prenatal exposure to metal mixtures and newborn neurobehavior in the Rhode Island Child Health Study. *Environ Epidemiol.* 2022 Jan 28;6(1):e194. doi: 10.1097/EE9.00000000000000194

SHAH-KULKARNI, S., LEE, S., JEONG, K.S, HONG, Y.C, PARK, H., HA, M. Ha, et al. Prenatal exposure to mixtures of heavy metals and neurodevelopment in infants at 6 months, *Environmental Research*, vol. 182, p. 109122. Março, 2020.

NOZADI, S.S., LI, L., LUO, L., MACKENZIE, D., ERDEI, E., DU, R., ROMAN, C.W., HOOVER, J., O'DONALD, E., BURNETTE, C., LEWIS, J. Prenatal Metal Exposures and Infants' Developmental Outcomes in a Navajo Population. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Dec 31;19(1):425. doi: 10.3390/ijerph19010425. PMID: 35010683; PMCID: PMC8744969.

Referências

LIU, S.H., BOBB, J.F. CLAUS HENN, B., GENNINGS, C. et al. Bayesian varying coefficient kernel machine regression to assess neurodevelopmental trajectories associated with exposure to complex mixtures. *Stat Med* ; 37(30): 4680-4694. Setembro, 2018. <https://doi.org/10.1002/sim.7947> (A)

LIU,S.H.; BOBB, J.F. LEE, K.H., GENNINGS, C.; CLAUS HENN, B.; BELLINGER, D. AUSTIN, C.; SCHNAAS, L.; et al. Lagged kernel machine regression for identifying time windows of susceptibility to exposures of complex mixtures. *Biostatistics* ; 19(3): 325-341, 2018. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxx036> (B)

LEVIN-SCHWARTZ, Y., GENNINGS, C., SCHNAAS, L., DEL CARMEN, M., BELLINGER, D.C, TÉLLEZ-ROJO, M.M., BACCARELLI, A.A, WRIGHT, R.O. Time-varying associations between prenatal metal mixtures and rapid visual processing in children. *Environ Health*. 2019 Oct 30;18(1):92. doi: 10.1186/s12940-019-0526-y.

LIN, C.C., CHEN, Y.C., SU, F.C., LIN, C.M., LIAO, H.F., HWANG, Y.H., HSIEH, W.S., JENG, S.F., SU, Y.N., CHEN, P. C. In utero exposure to environmental lead and manganese and neurodevelopment at 2 years of age. *Environ Res*. 2013 May;123:52-7. doi: 10.1016/j.envres.2013.03.003.

KIM, Y., HA, E.H., PARK, H., HA, M., KIM, Y., HONG, Y.C., KIM, E.J., KIM, B.N. Prenatal lead and cadmium co-exposure and infant neurodevelopment at 6 months of age: the Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Neurotoxicology*. 2013 Mar;35:15-22. doi: 10.1016/j.neuro.2012.11.006.

LEE, K.S., KIM, K.N., AHN, Y.D., CHOI, Y.J., CHO, J., JANG, Y., LIM, Y.H., KIM, J.I., SHIN, C.H., LEE, Y.A., KIM, B.N., HONG, Y.C. Prenatal and postnatal exposures to four metals mixture and IQ in 6-year-old children: A prospective cohort study in South Korea. *Environ Int*. 2021 Dec;157:106798. doi: 10.1016/j.envint.2021.106798

Referências

HORTON, M.K., HSU, L., CLAUS HENN, B., MARGOLIS, A., AUSTIN, C., SVENSSON, K., SCHNAAS, L., GENNINGS, C., HU, H., WRIGHT, R., ROJO, M.M.T., ARORA, M. Dentine biomarkers of prenatal and early childhood exposure to manganese, zinc and lead and childhood behavior. *Environ Int.* 2018 Dec;121(Pt 1):148-158. doi: 10.1016/j.envint.2018.08.045.

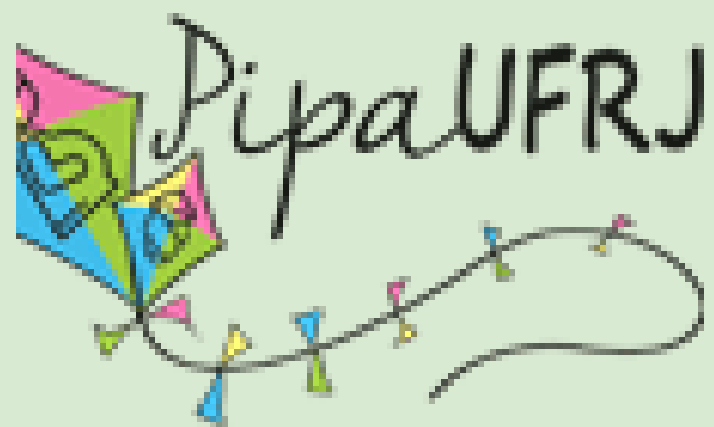
FRUH, V., RIFAS-SHIMAN, S.L., COULL, B.A., DEVICK, K.L., AMARASIRIWARDENA, C., CARDENAS, A., BELLINGER, D.C., WISE, L.A., WHITE, R.F., WRIGHT, R.O., OKEN, E., CLAUS HENN, B. Prenatal exposure to a mixture of elements and neurobehavioral outcomes in mid-childhood: Results from Project Viva. *Environ Res.* 2021 Oct;201:111540. doi: 10.1016/j.envres.2021.111540.

FREIRE, C., AMAYA, E., GIL, F., FERNÁNDEZ, M.F., MURCIA, M., LLOP, S., ANDIARENA, A., AURREKOETXE, J., BUSTAMANTE, M., GUXENS, M., EZAMA, E., FERNÁNDEZ-TARDÓN, G., OLEA, N.; INMA Project. Prenatal co-exposure to neurotoxic metals and neurodevelopment in preschool children: The Environment and Childhood (INMA) Project. *Sci Total Environ.* 2018 Apr 15;621:340-351. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.11.273.

COWELL, W., COLICINO, E., LEVIN-SHWARTZ, Y., ENLOW, M.B., AMARASIRIWARDENA, C., ANDRA, S.S., et al. Prenatal metal mixtures and sex-specific infant negative affectivity. *Environmental epidemiology (Philadelphia, Pa.)* vol, 5(2), e147. Abril, 2021.

DOHERTY, B.T., ROMANO, M.E., GUI, J., PUNSHON, T., JACKSON, B.P., KARAGAS, M.R., KORRICK, S.A. Periconceptional and prenatal exposure to metal mixtures in relation to behavioral development at 3 years of age. *Environ Epidemiol.*, n.4, vol.4, p.e0106. Julho, 2020.

Obrigada!



PIPA UFRJ - Projeto Infância e Poluentes Ambientais
Estudo coordenado pela Faculdade de Medicina da UFRJ para avaliar os efeitos dos poluentes ambientais



@pipaufrj

<https://pipaufrj.me.ufrj.br/>