

## INVESTIGAÇÃO DA DEFICIÊNCIA DE FERRO NO TRANSTORNOS DO ESPECTRO AUTISTA

GILIANE FRAGA MONK<sup>1</sup>; JOSIANE DA CUNHA LUÇARDO<sup>2</sup>; DRIELE NESKE GARCIA<sup>2</sup>; VANDERSON DOS SANTOS NUNES<sup>2</sup>; JULIANA DOS SANTOS VAZ<sup>2</sup>; SANDRA COSTA VALLE<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas—[giliiane.monk@gmail.com](mailto:giliiane.monk@gmail.com)

<sup>2</sup> Universidade Federal de Pelotas— [josilucardo@gmail.com](mailto:josilucardo@gmail.com)

<sup>2</sup> Universidade Federal de Pelotas- [vand.snunes@gmail.com](mailto:vand.snunes@gmail.com)

<sup>2</sup> Universidade Federal de Pelotas- [drika\\_neske@yahoo.com.br](mailto:drika_neske@yahoo.com.br)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas— [juliana.vaz@gmail.com](mailto:juliana.vaz@gmail.com)

<sup>3</sup> Universidade Federal de Pelotas— [sandracostavalle@gmail.com](mailto:sandracostavalle@gmail.com)

### 1. INTRODUÇÃO

Na população pediátrica em geral a deficiência de ferro é muito frequente e ainda mais comum em transtornos do desenvolvimento infantil como o Transtorno do espectro autista (TEA) (BILGIÇ, 2014). O tempo de exposição a deficiência de ferro causa comprometimento neurológico importante, que pode ser irreversível mesmo após um tratamento adequado (TSENG, 2018).

O índice do volume corpuscular médio (VCM) é encarregado por indicar aumento ou diminuição do eritrócito, apontando possíveis condições clínicas caso seus valores estejam alterados. Na presença de deficiência de ferro o VCM fica com valor abaixo do esperado o que indica o diagnóstico de microcitose (SBP, 2018).

O ferro é um nutriente potencialmente vinculado ao TEA, sendo que sua redução no organismo tem repercussões deletérias, em especial no encéfalo, impactando de maneira negativa na mielinização da substância branca, na plasticidade sináptica e na síntese e no funcionamento de diferentes neurotransmissores (FUJIWARA, 2016).

O TEA é caracterizado por comprometimento na comunicação social e comportamento restritivo e repetitivo de interesses. Sendo a sua classificação conforme a intensidade dos sintomas: leve, moderado e grave (APA, 2013). A estimativa de sua prevalência varia muito entre os países, mas no geral todos mostram uma tendência ascendente anual (BAIO, 2018). A nível mundial foi estimado que aproximadamente 1% da população pediátrica tenha TEA, já no Brasil é possível que haja 2 milhões de pessoas com este diagnóstico (BAIO, 2018).

Presume-se que a investigação da deficiência de ferro em especial nas crianças e adolescentes com TEA mostra-se importante, visto que grande parte deles possuem comprometimento intelectual e comportamental, que pode ser agravado na condição de deficiência desse micronutriente (ALKAISSI, 2015). Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi investigar a concentração de VCM, assim como a influência de fatores relacionados em crianças e adolescentes com TEA.

### 2. METODOLOGIA

Foi realizado, estudo transversal com dados secundários de uma pesquisa maior, intitulada “Estudo PANA: Protocolo de Atendimento Nutricional a indivíduos com Transtorno do espectro Autista”, que tem como objetivo propor uma intervenção nutricional a esses indivíduos. Os participantes foram recrutados

entre outubro de 2018 a março de 2019 no Núcleo de Neurodesenvolvimento do ambulatório central da Faculdade de Medicina (Famed), da Universidade Federal de Pelotas, Pelotas-RS. No último levantamento realizado neste núcleo em julho de 2019 havia 284 pacientes cadastrados. Esse serviço realiza atendimento clínico para diversas desordens neurocomportamentais, incluindo o TEA. Durante a pesquisa foram triados 82 pacientes, destes 74 foram elegíveis para o estudo.

Fizeram parte do estudo, crianças e adolescentes com diagnóstico de TEA, de ambos os性os, com idade entre 3 e 18 anos, que consultaram no núcleo de saúde durante a coleta de dados e cujos responsáveis aceitaram em participar da pesquisa após leitura e assinatura do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Foram excluídos, aqueles com diagnóstico médico de neuropatia e cardiopatia congênita e em uso de suplementação de ferro e vitaminas que interferissem nos exames bioquímicos (ácido fólico (B9) e cobalamina (B12).

As variáveis de exposição analisadas foram as sociodemográficas (escolaridade materna (<8 e  $\geq$  9 anos de estudo); renda familiar (reais) idade da criança/adolescente (<10 e  $\geq$  10 anos); sexo (masculino e feminino), cor da pele (branca e não branca), índice de massa corporal (IMC) para idade (ausência ou presença de excesso de peso), uso de antipsicótico (sim ou não) horas de sono (<7 e  $\geq$  7 horas) que foram obtidas de um questionário geral.

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

Foi considerado variável de desfecho a concentração sérica do VCM (fL). Uma amostra de 5 mL de sangue foi coletada em laboratório de análises clínicas, por meio de punção venosa, sem jejum prévio. As amostras de sangue foram processadas e o soro imediatamente analisado pelo método de impedância conforme as instruções estabelecidas pelo fabricante (Mindray®, China) em equipamento automático para a análise hematológica do VCM (fL).

Considerou-se deficiência de ferro valores de VCM abaixo de 70fL, 77fL e 78fL, para crianças com idade igual ou inferior a 6 anos, entre 6 e 12 anos e acima de 12 anos, respectivamente. Todos os participantes da pesquisa identificados com deficiência de ferro receberam orientação nutricional.

Todos os dados foram duplamente digitados no EpiData® versão 3.1 e analisados no software Stata® versão 11. Os resultados foram apresentados como frequência absoluta e relativa, média  $\pm$  desvio padrão, mediana e intervalo interquartil (IIQ<sub>25-75</sub>). A distribuição das variáveis foi avaliada pelo teste de *Shapiro Wilk* e para comparar variáveis assimétricas entre dois ou três grupos de exposição utilizou-se os testes de *Mann-Whitney* e *Kruskal Wallis*, respectivamente. O erro alfa aceitável foi estabelecido em 5%. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, sob protocolo nº 2.835.793.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Participaram do estudo 60 crianças e adolescentes com TEA, não houve recusa, mas ocorreu 18,9%(14) de perdas devido a não realização do exame bioquímico. A média de idade correspondeu a  $8,7 \pm 3,2$  anos e renda familiar de R\$

2.397±1.629 reais. Sendo que a maioria tinha mães com nove ou mais anos de estudo 61,7%(37), a maior parte da amostra era da faixa etária menor de dez anos 52%(33), do sexo masculino 80%(48), de cor da pele branca 75%(45), em uso de antipsicótico 60%(36) e com excesso de peso 66,1%(37). A mediana (IIQ) da concentração de VCM foi 82(IIQ 80,0-84,5) fL. Sendo que a deficiência de ferro foi de 3,3% na amostra (Tabela 1).

Tabela1: Concentração sérica do volume corporcular médio (VCM) de acordo com características sociodemográficas e clínicas de crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista. Núcleo de Neurodesenvolvimento, Pelotas, 2018-2019. (n=60).

Variáveis	Distribuição amostral		VCM (fL) Mediana (IIQ)	P <sup>b</sup>
	%	(n)		
Escolaridade materna (anos)				
≤ 8	38,3	23	82(79,0-84,0)	
≥ 9	61,7	37	83(80,0-85,0)	0,6686
Idade (anos)				
≤10	71,7	43	82,0(80,0-84,0)	
>11	28,3	17	82,0(80,0-86,0)	0,4431
Sexo				
Masculino	80,0	48	82,0(80,0-84,0)	
Feminino	20,0	12	82,5(80,0-85,5)	0,6423
Cor da pele				
Branca	75,0	45	82,0(80,0-84,0)	
Não branca	25,0	15	83,0(80,0-88,0)	0,2834
Uso de antipsicótico				
Sim	60,0	36	82,0(80,0-84,0)	
Não	40,0	24	83,0(79,0-85,0)	0,7732
Excesso de peso <sup>1</sup>				
Sim	66,1	37	82,0(80,0-84,0)	
Não	33,9	19	82,0(80,0-84,0)	0,9168
Horas de sono				
≤ 7 horas	17	10	81,5(80,0-85,0)	
> 7 horas	83	49	82,0(80,0-84,0)	0,7606

<sup>1</sup>Classificada pelo escore Z do índice de massa corporal (IMC-z) para a idade, ausência: IMC-z ≤1, presença: IMC-z >1.

P valor refere-se ao teste Mann-Whitney

Assim como no presente estudo observa-se que a prevalência do TEA varia de acordo com raça e etnia, com taxas mais altas no sexo masculino e da cor de pele branca (BAIO et al., 2018).

De acordo Herguner et al. (2012), reportou valores de VCM estatística e significativamente menor nas crianças pré-escolares comparado aos escolares ( $p<0,05$ ) com TEA, já no presente estudo as concentrações mediana de VCM foi a mesma entre as faixas etárias. Um outro estudo realizado na Austrália com 122 crianças entre 1 a 11 anos de idade incompleto encontrou uma prevalência de 7,5% de deficiência de ferro em sua amostra (SIDRAK, 2013). Em nosso estudo também encontrou-se uma baixa prevalência de deficiência de ferro.

As crianças e adolescentes com TEA tem maior risco de apresentarem deficiência de ferro e anemia relacionado a uma menor ingestão de ferro dietético, resultado de suas preferências alimentares restritas. Entretanto, os determinantes do metabolismo e da deficiência de ferro especificamente no TEA não foram

estabelecidos e podem incluir um mecanismo genético subjacente ainda não identificado (HERGUNER, 2012).

O presente estudo apresenta algumas limitações, como a falta de um grupo controle para comparar a prevalência de deficiência de ferro nas crianças neurotípicas, também não foi utilizado nenhum método de avaliação da ingestão dietética de ferro nessa amostra visto que este mineral é a principal causa de deficiência de ferro. Apesar disso, ele possui alguns pontos fortes, por tratar-se de um estudo pioneiro na região com visão metodologicamente consistente dos resultados.

#### 4. CONCLUSÕES

Conclui-se que uma pequena parcela da amostra 3,3% teve deficiência de ferro, porém o VCM não teve associação estatística e significativa com os fatores sociodemográficos e clínicos.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIATION, A. P. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-V**. 5º. 2013. 948 ISBN 978-85-8271-088-3.

BAIO, J. et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. **MMWR Surveill Summ**, v. 67, n. 6, p. 1-23, Apr 27 2018. ISSN 0892-3787.

BILGIÇ, A. et al. Iron deficiency in preschool children with autistic spectrum disorders. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v. 4, n. 4, p. 639-644, 2010/10/01/ 2010. ISSN 1750-9467. Available at: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1750946709001470>>.

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

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

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

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Consenso sobre anemia ferropriva: mais que uma doença, uma emergência médica!** São Paulo: Departamento Científico de Nutrologia Hematologia-Hemoterapia; 2012.

TSENG, P. T. et al. Peripheral iron levels in children with autism spectrum disorders vs controls: a systematic review and meta-analysis. **Nutr Res**, v. 50, p. 44-52, Feb 2018. ISSN 0271-5317.

ALKAISSI, A.; GHAWADRA, S. Association between Autism Spectrum Disorder and Iron Deficiency in Children Diagnosed Autism Spectrum Disorder in the Northern West Bank. **J of Health, Medicine and Nursing**. V.16, p.1-10.