

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E  
DO ADOLESCENTE

**ASSOCIAÇÃO ENTRE AQUISIÇÃO FONOLÓGICA  
DA CRIANÇA E OS MARCADORES BIOLÓGICOS  
DA DEFICIÊNCIA DE FERRO E FATOR  
NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO  
(BDNF): UM ESTUDO POPULACIONAL**

TESE DE DOUTORADO

MARISTELA CAVALHEIRO TAMBORINDEGUY FRANÇA

Porto Alegre, Brasil, 2017.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E  
DO ADOLESCENTE

**ASSOCIAÇÃO ENTRE AQUISIÇÃO FONOLÓGICA  
DA CRIANÇA E OS MARCADORES BIOLÓGICOS  
DA DEFICIÊNCIA DE FERRO E FATOR  
NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO  
(BDNF): UM ESTUDO POPULACIONAL**

MARISTELA CAVALHEIRO TAMBORINDEGUY FRANÇA

**Orientador: Prof Dr Rudimar dos Santos Riesgo**

**Coorientador: Prof Dr Marcio Pezzini França**

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil, 2017.

#### CIP - Catalogação na Publicação

França, Maristela Cavalheiro Tamborindeguy  
ASSOCIAÇÃO ENTRE AQUISIÇÃO FONOLÓGICA DA CRIANÇA E  
OS MARCADORES BIOLÓGICOS DA DEFICIÊNCIA DE FERRO E  
FATOR NEUROTROFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF): UM  
ESTUDO POPULACIONAL / Maristela Cavalheiro  
Tamborindeguy França. -- 2017.

82 f.

Orientador: Rudimar dos Santos Riesgo.

Coorientador: Marcio Pezzini França.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto  
Alegre, BR-RS, 2017.

1. Linguagem Infantil. 2. Anemia Ferropriva. 3.  
BDNF. I. Riesgo, Rudimar dos Santos, orient. II.  
França, Marcio Pezzini, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO  
ADOLESCENTE**

ESTA TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

26 / 10 / 2017

E FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Clécio Homrich da Silva  
Departamento de Pediatria e Puericultura/PPGSCA  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profª Drª Ana Paula Rigatti Scherer  
Departamento de Odontologia Conservadora  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profª Drª Lisiane de Rosa Barbosa  
Departamento de Fonoaudiologia  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Aos meus amores, Marcio,  
Laura, Antônia e Bento.

## AGRADECIMENTOS

Sou grata a Deus pela vida, por minha grande e pequena família; sou agradecida por dormir e acordar na esperança de um dia melhor.

Ao Prof. Dr. Rudimar dos Santos Riesgo, meu orientador, pela confiança e por ter me aceitado como sua aluna nessa caminhada.

Ao Prof. Dr. Marcio Pezzini França, meu coorientador, pessoa fundamental para conclusão dessa jornada. Agradeço por estar presente em todos os momentos, por ter me emprestado, além do grande conhecimento, todo entusiasmo e crença em que tudo daria certo. Concluo essa etapa extremamente feliz por compartilharmos diariamente os sucessos, os fracassos, os sonhos, a vida.

À Prof. Dra. Liane Esteves Daudt, por sua generosidade em compartilhar o projeto de pesquisa, pela confiança e pela disponibilidade em ajudar.

À Administração Municipal de Vicente Dutra-RS, na pessoa da nutricionista Milene Urrutia de Azevedo, faço meu agradecimento extensivo às equipes de saúde e educação que contribuíram decisivamente para que essa pesquisa se concretizasse.

Aos meus pais, Eunice e Milton, pela presença constante em minha vida, exemplos de caráter, bondade e fé em Deus.

Aos meus filhos, Laura, Antônia e Bento, por me darem a oportunidade de conhecer o amor sem medidas e de me desafiarem a ser melhor.

À minha maninha, Aline, por aceitar meu treinamento de maternagem - estás sempre no meu coração.

À amiga de todas as horas, de uma atenção incondicional, Leticia Wolff Garcez, que a vida me presenteou.

Ao Grupo Hospitalar Conceição, fonte de toda minha experiência profissional, que incentivou meu aperfeiçoamento e qualificação. Meu agradecimento a todos, colegas e direção, na pessoa da Dra. Catia Soares de Soares, Chefe da Uti-Neonatal, pelo apoio e valorização dos meus pleitos.

Ao Programa de Pós Graduação da Criança e do Adolescente, na pessoa da Sra. Rosane Blanguer, pela atenção e resolução cirúrgica em todas as questões administrativas.

À CAPES, pela oportunidade de realizar o Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior e ao Prof. Dr. Jesus Martinez, meu tutor na Universidad Pontificia de Salamanca – Espanha.

*Não tenho a anatomia de uma garça para receber em mim os perfumes do azul.  
Mas eu recebo. É uma benção.  
Às vezes se tenho uma tristeza, as andorinhas me namoram mais de perto.  
Fico enamorado. É uma benção.  
Logo dou aos caracóis ornamento de ouro para que se tornem peregrinos do chão.  
Eles se tornam. É uma benção.  
Até alguém já chegou de me ver passar as mãos nos cabelos de Deus!  
Eu só queria agradecer.  
(Manoel de Barros, 1916 – As Benções)*

**Saber Viver**  
(Cora Coralina)

*Não sei ... Se a vida é curta  
Ou longa demais para nós.  
Mas sei que nada do que vivemos  
Tem sentido, se não tocarmos o coração das pessoas.*

*Muitas vezes basta ser:  
Colo que acolhe,  
Braço que envolve,  
Palavra que conforta  
Silêncio que respeita,  
Alegria que contagia,  
Lágrima que corre,  
Olhar que acaricia,  
Desejo que sacia,  
Amor que promove.*

*E isso não é coisa de outro mundo.  
É o que dá sentido à vida.  
É o que faz com que ela  
Não seja nem curta,  
Nem longa demais,  
Mas que seja intensa,  
Verdadeira, pura ... Enquanto durar.*

## RESUMO

Esta tese estuda a temática do desenvolvimento da linguagem infantil e sua relação com os marcadores biológicos deficiência de ferro e BDNF soro, numa população de 51 crianças (26 meninas, 51%), com  $5,3 \pm 0,3$  anos de idade, da cidade de Vicente Dutra-RS. Demais dados demográficos dessa população mostram que: 35 (69,6%) dessas famílias recebem até 3 salários mínimos; 21 (42,2%) das famílias vivem na aérea rural; a mediana de aleitamento materno foi 8,5 (2,3-24) meses, peso médio ( $20,7 \pm 3,7$ ); estatura média ( $112,1 \pm 6,0$ ). Quanto à linguagem oral, 34 (66,7%) já haviam completado a aquisição fonológica. No primeiro artigo, não foi encontrada associação da deficiência de ferro com aquisição da linguagem oral e escrita, contudo, ao relacionar aquisição fonológica e hipótese de escrita (pontuada pelo valor sonoro), os resultados mostraram-se significantes ( $p = 0,006$  – IC 95%). No segundo artigo, os resultados da associação entre linguagem oral e nível sérico de BDNF mostram diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,010$  – IC 95%, Teste t) e ao relacionar com a aquisição da escrita (hipótese de escrita pontuada pelo valor sonoro), o resultado não mostrou-se significativo ( $p = 0,444$  – Correlação de Spearman). Ressalta-se, contudo, que as crianças com melhor desenvolvimento da linguagem oral e escrita foram as que apresentaram menores valores de nível sérico de BDNF.

**PALAVRAS-CHAVE:** Linguagem infantil. Anemia ferropriva. BDNF.



## ABSTRACT

This thesis studies the topic of language development for children and its relationship with the biological markers of iron deficiency and BDNF, out of a population of 51 children (26 girls, 51%), with ages  $5.3 \pm 0.3$  years old, from the town of Vicente Dutra-RS. Other demographic data of this population show that: 35 (69.6%) of these families receive up to 3 minimum wages; 21 (42.2%) of the families live in the rural area; the breastfeeding median was 8.5 (2.3 -24) months, average weight ( $20.7 \pm 3.7$ ); medium height ( $112.1 \pm 6.0$ ). As for oral language, 34 (66.7%) had already completed the phonological acquisition. In the first article, it was not found an association between iron deficiency and oral and written language, however, when relating the phonological acquisition and the hypothesis of writing (punctuated by sound value), the result proved to be significant ( $p = 0.006$  - CI 95%). In the second article, the results of the association between oral language and serum levels of BDNF show statistically significant difference ( $p = 0.01$  - CI 95%, T test) and when relating to the acquisition of writing (hypothesis of writing punctuated by sound value), the result proved to be significant ( $p = 0.444$  - Spearman Correlation). It should be noted, however, that children with better development of oral and written language were those that showed smaller values of serum levels of BDNF.

PALAVRAS-CHAVE: Child Language. Iron-Deficiency . BDNF.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>QUADRO 1</b> – A linguagem como um <i>continuum</i> .....	15
<b>QUADRO 2</b> – Expectativa da aquisição fonológica na criança.....	19
<b>QUADRO 3</b> – Valores de referência para as variáveis laboratoriais.....	37

## **LISTA DE TABELAS**

### **ARTIGO A**

<b>TABELA 1</b> – Características demográficas da população estudada.....	60
<b>TABELA 2</b> – Associação da aquisição fonológica com dados antropométricos e deficiência de ferro.....	61
<b>TABELA 3</b> – Associação entre aquisição fonológica, desvio fonético e hipótese de escrita.....	61

### **ARTIGO B**

<b>TABELA 1</b> – Características demográficas da população estudada.....	74
<b>TABELA 2</b> – Associação do BDNF com características da população e linguagem.....	75

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ACS</b>	AGENTES COMUNITÁRIAS DE SAÚDE
<b>AFC</b>	AVALIAÇÃO FONOLÓGICA DA CRIANÇA
<b>BDNF</b>	FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO
<b>EHI</b>	ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA
<b>LPC-HCPA</b>	LABORATÓRIO DE PATOLOGIA CLÍNICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
<b>MS</b>	MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL
<b>NGF</b>	FATOR DE CRESCIMENTO NERVOSO ( <i>Nerve growth factor</i> )
<b>OMS</b>	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE
<b>PIM</b>	PRIMEIRA INFÂNCIA MELHOR
<b>QI</b>	QUOCIENTE DE INTELIGENCIA
<b>SNC</b>	SISTEMA NERVOSO CENTRAL
<b>TDAH</b>	TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE
<b>UAMP</b>	UNIDADE DE ANÁLISES MOLECULARES E DE PROTEÍNAS

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>15</b>
2.1 DESENVOLVIMENTO DA LINGUAGEM INFANTIL.....	15
2.1.1 Base neuroanatômica e funcional da linguagem.....	15
2.1.2 Aquisição fonológica.....	17
2.1.3 Hipóteses de escrita.....	19
2.2 DEFICIÊNCIA DE FERRO.....	22
2.2.1 Dados epidemiológicos.....	22
2.2.2 Aspectos metabólicos e estudos relacionados com linguagem.....	23
2.3 FATOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF).....	26
2.3.1 Desenvolvimento estrutural do sistema nervoso.....	26
2.3.2 Fatores neurotróficos - as neurotrofinas.....	29
2.3.3 BDNF – definição e estudos relacionados.....	29
<b>3. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>33</b>
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>34</b>
4.1 OBJETIVO GERAL.....	34
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	34
<b>5. METODOLOGIA.....</b>	<b>35</b>
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	35
5.2 CAMPO DE ESTUDO .....	35
5.3 POPULAÇÃO.....	35
5.4 COLETA DE DADOS.....	36
5.4.1 Sobre os exames laboratoriais.....	36
5.4.2 Sobre a avaliação da linguagem.....	39
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	40
5.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	41
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>42</b>
<b>7. ARTIGO A .....</b>	<b>49</b>
<b>8. ARTIGO B .....</b>	<b>62</b>
<b>9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>76</b>

**APÊNDICES**

**ANEXO**

## 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento da linguagem infantil não está restrito ao amadurecimento motor, seja dos órgãos fonoarticulatórios ou da motricidade fina das mãos, mas enseja o amadurecimento de capacidades e habilidades complexas regidas pela fluência natural do crescimento orgânico, mergulhado no espaço sócio-cultural de onde vive. Assim, a linguagem pode ser estudada numa dissecação interna, como mostram os estudos lingüísticos, ou medindo associações com variáveis de incontáveis ordens e naturezas. Essa amplitude de possibilidades permite que seja objeto constante de novos questionamentos, releituras e descobertas.

Nesta tese, encontra-se a linguagem por um lado e, por outro, material biológico extraído em exames de sangue para medições de ferro e níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF – *brain-derived neurotrophic factor*).

A abordagem da linguagem será dada especificamente sobre a etapa de conclusão da aquisição fonológica em pré-escolares, sendo este um dos aspectos apontados pelo Ministério da Saúde (MS) nas recomendações sobre o crescimento e desenvolvimento da criança (BRASIL, 2012a), que aponta que distúrbios de linguagem tem maior correlação com o progresso do desenvolvimento infantil. Portanto, não se tem como objetivo discutir as linhas teóricas que exploram e explicam a aquisição da linguagem, mas, reconhecê-la como uma das habilidades humanas que podem impactar nas relações sociais e na aprendizagem.

A deficiência de Ferro, por sua vez, é estudada há muitas décadas por estar relacionada à anemia, doença com risco de desfechos mórbidos. Essa deficiência é o déficit nutricional de maior magnitude no mundo, sendo considerada uma carência em expansão em todos os segmentos sociais, atingindo principalmente crianças menores de dois anos e gestantes. Embora ainda não haja um levantamento nacional, estudos apontam que aproximadamente metade dos pré-escolares brasileiros sejam anêmicos, cerca de 4,8 milhões de crianças (BRASIL, 2017; BRASIL, 2014). Essa deficiência pode apresentar-se em graus variáveis, que vai desde a depleção do ferro, sem comprometimentos orgânicos importantes, até a anemia, e suas consequências estão associadas a alterações no crescimento, no desenvolvimento psicossocial, motor e cognitivo (MACHADO *et al.*, 2011). Por essa razão, o MS implementou o Programa

Nacional de Suplementação de Ferro, dentro da Política Nacional de Alimentação e Nutrição (BRASIL, 2014). Recente meta-análise sobre o tema buscou preditores para o desenvolvimento da linguagem e/ou motor a partir de estudos com crianças de 18 meses de idade, residentes em países subdesenvolvidos, selecionou e examinou 42 indicadores, dos quais, apenas 6 apresentaram forte associação, entre eles, hemoglobina infantil/status de ferro (PRADO *et al.*, 2017).

Além desse marcador biológico, esta tese apresenta dados sobre o BDNF, uma proteína secretada em mamíferos, que ajuda na sobrevivência neuronal e na neurogênese, permitindo o crescimento e a diferenciação de novos neurônios e sinapses. Vários estudos foram desenvolvidos nas últimas décadas para melhor entender sua presença no organismo humano e, entre os achados, encontra-se relação com a memória, a aprendizagem e a neuroplasticidade (ARIDA, 2013; PAULSEN; SEJNOWSKI, 2000), portanto, se abre uma janela de interrogações sobre as tantas capacidades e habilidades humanas associadas às questões cognitivas e comportamentais.

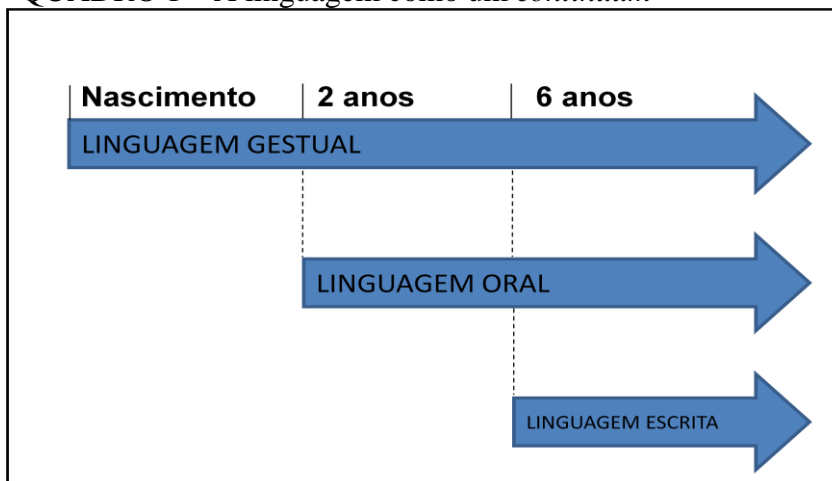
Portanto, este trabalho tem o objetivo de investigar a associação entre a aquisição fonológica e os biomarcadores deficiência de ferro e BDNF.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 DESENVOLVIMENTO DA LINGUAGEM INFANTIL

Para Castaño (2003), a linguagem é um claro exemplo de função superior do cérebro cujo desenvolvimento se sustenta, por um lado, em uma estrutura anatomofuncional geneticamente determinada e, por outro, no estímulo verbal dado pelo meio. O QUADRO 1 ilustra essa perspectiva, de onde a linguagem é um sistema de comunicação interna e externa, com modalidades que se complementam ao longo dos seis primeiros anos de vida.

QUADRO 1 – A linguagem como um *continuum*



Assim, esse subcapítulo abordará a linguagem infantil por meio de uma revisão da base neuroanatômica e funcional da linguagem oral e escrita, da aquisição fonológica no contexto da linguística e, por fim, da classificação das hipóteses de escrita no sistema alfabético.

#### 2.1.1 Base neuroanatômica e funcional da linguagem

As funções da linguagem oral e escrita são controladas por grande parte do córtex cerebral e estão centradas, na maior parte, no hemisfério esquerdo. Para Rotta e Guardiola (1996), o aprendizado da linguagem escrita vai além das capacidades perceptomotoras, mas dependerá da integridade das funções corticais gnósicas e



práticas, mediadas por áreas bem delimitadas do córtex cerebral e amplamente ligadas ao sistema nervoso central como um todo. As áreas corticais e subcorticais de destaque para o funcionamento da linguagem são as seguintes:

- I. Área de Broca – localizada no lobo frontal do hemisfério esquerdo, na região do córtex pré-motor, onde ocorre o controle da fonação para a atividade motora de expressão da linguagem oral; também de sua competência o planejamento fonético da fala, que envia informações ao córtex motor, às estruturas subcorticais e ao lobo frontal do hemisfério direito (HALDERMAN & CHIARELLO, 2005; MACHADO, 2002; ROCHA, 1999; REBOLLO & SORIA, 1988; BORDAS, 1976).
- II. Área de Wernicke – localizada no primeiro giro do lobo temporal, é responsável pela compreensão da linguagem oral, percebida através da estimulação da fala no sistema auditivo; funcionalmente, pela transformação do sinal mecânico da onda sonora em sinal elétrico, percorrendo um caminho desde o tronco cerebral até o córtex auditivo, onde o reconhecimento de palavras se torna possível (EDWARDS *et al.*, 2005; MACHADO, 2002; ROCHA, 1999; YOUNG & YOUNG, 1998; REBOLLO & SORIA, 1988; BORDAS, 1976).
- III. Fibras de associação intra-hemisféricas, responsáveis pela conexão entre as áreas de Broca e Wernicke, são elas: o Fascículo Arqueado e o Fascículo Longitudinal Superior, que ligam os lobos frontal, parietal e occipital (EDWARDS *et al.*, 2005; MACHADO, 2002; ROCHA, 1999; YOUNG & YOUNG, 1998; REBOLLO & SORIA, 1988; BORDAS, 1976).
- IV. Estruturas subcorticais, a saber: cerebelo, globo pálido, substância negra, núcleo rubro e núcleo caudado. São responsáveis pelo controle do automatismo motor dos movimentos realizados durante a articulação dos fonemas. Sem a atuação dessas estruturas, seria impossível coordenar de forma precisa a fala, posicionar mandíbula, língua, lábios, ativar pregas vocais, músculos torácicos e diafragma, no tempo perfeito, para que a fala seja fluente (GAILLARD, 2006; MACHADO, 2002; ROCHA, 1999).

- V. Para a linguagem escrita, são utilizadas as mesmas áreas corticais da linguagem oral, acrescidas da área da grafia (também descrita como pré-motora da mão, na primeira circunvolução frontal) e do córtex visual primário, no lobo occipital. A convergência das informações do sistema auditivo, visual e da fonação é realizada no Giro Angular, que também facilitará o controle da mão para a escrita (GAILLARD, 2006; HALDERMAN & CHIARELLO, 2005; MACHADO, 2002; LENT, 2001; ROCHA, 1999).
- VI. O hemisfério direito participa na linguagem com a função de perceber e analisar os modelos visuais e na memória, com as localizações espaciais, fisionomias e melodias (GUARDIOLA *et al.*, 1998). Especificamente na linguagem oral, sua participação está ligada à intenção comunicativa, com as ênfases que vão dar o sentido de uma frase afirmativa ou interrogativa, por exemplo.

### 2.1.2 Aquisição fonológica

A linguagem é por natureza um objeto de estudo multidisciplinar e permite muitos pontos de partida para sua análise, reflexão e discussão. Ao mesmo tempo, ocasiona o cruzamento de informações para um diálogo interdisciplinar, o que enobrece a cada um dos que se permitem ouvir e aprender com o outro. O que é linguagem para um profissional de saúde? E para um educador? Para um pai ou mãe? O que significa linguagem para a própria criança? Por certo, serão respostas diferentes. Possivelmente, complementares. Não equivocadas, mas, avaliadas a partir das suas experiências, das suas referências. A aquisição fonológica é apresentada nesse momento como um dos componentes da linguística (a fonologia) utilizada primeiramente pela linguagem oral, mas, posteriormente requisitada no aprendizado da linguagem escrita.

Então, do ponto de vista linguístico, a linguagem está constituída pelos seguintes componentes (FIORIN, 2007):

- Fonologia – se ocupa dos fonemas, ou seja, das unidades mínimas que podem alterar o significado das palavras e seus traços distintivos;

- Fonética – também pode ser vista como parte da fonologia, pois, estuda os sons de determinada língua. Porém, dedica-se a como são produzidos nos órgãos fonoarticulatórios, ou seja, o posicionamento motor-oral;
- Morfologia – estuda a estrutura, as partes que formam, e a classificação das palavras isoladamente, fora do contexto frasal;
- Sintaxe – conjunto de regras que regem a ordem e o modo com que se combinam as palavras para formar as frases;
- Semântica – dedica-se ao significado das palavras, como se formam, se organizam e se modificam ao longo do tempo;
- Pragmática – refere-se ao estudo dos fatores que regulam a adequação do uso da linguagem em distintos contextos sociais e interpessoais.

Ao direcionar o olhar para o desenvolvimento infantil, observa-se que por volta da 12ª semana de gestação, quando o sistema auditivo fetal está formado, o feto já é capaz de receber os primeiros estímulos sonoros, em especial, escutar e reconhecer a voz da sua progenitora. A partir do nascimento, os estímulos da língua são intensos e, *pari passu* com o amadurecimento das estruturas sensório-motoras, se iniciam vocalizações experimentais com os órgãos fonoarticulatórios, como o balbucio. Entre os 6 e 12 meses de idade, o lactente evolui significativamente na capacidade de controlar a produção de alguns fonemas, tendo formado um pequeno vocabulário expressivo estruturado em sílabas, tais como, “ma” ou “mamá”, “pa” ou “papá”. Ao completar 24 meses, espera-se que o bebê tenha ampliado o seu vocabulário, nomeando objetos do ambiente familiar, estruturando palavras em combinações de sílabas diferentes e capaz de criar pequenas frases com 2 a 3 palavras. Aos três anos de idade, a criança deve apresentar avanços evidentes na sua fala e capacidade comunicativa, com um bom vocabulário, trava diálogos, faz perguntas simples e contrações verbais. Entre os 4 e 5 anos de idade, em geral, ocorrem as finalizações da aquisição fonológica, de forma simultânea e homogênea com o desenvolvimento dos demais componentes linguísticos (ROCHA, 1999; VAN RIPPER e EMERICK, 1997; BRAZELTON, 1994).

Especificamente sobre as aquisições fonológicas da criança, o QUADRO 2, ilustra a expectativa, ano a ano, para a aquisição dos fonemas utilizados no português brasileiro falado no RS (adaptado de LAMPRETCH *et al.*, 2004; CERON *et al.*, 2017). Assim, a aquisição fonológica deve estar completa até os 5 anos de idade.

QUADRO 2 – Expectativa da aquisição fonológica na criança

Cronologia da Aquisição dos Fonemas do Português Brasileiro no RS	
<b>1 a 2 anos</b>	
Vogais: /a/, /e/, /ɛ/, /i/, /o/, /ɔ/, /u/.	Nasais: /m/, /n/, /ɲ/; e CF*
Plosivas: /p/, /b/, /t/, /d/, /k/, /g/.	Fricativas: O.A.: /f/, /v/, /z/. O.M.: /ʃ/, /ʒ/, /s/, /z/.
<b>2 a 3 anos</b>	
Plosivas: /tʃ/, /dʒ/.	Líquidas: O.A., O.M. e C.M.**: /l/
Fricativas: O.A.: /s/, /ʒ/. O.M.: /ʃ/. C.M. e C.F.: /s/.	
<b>3 a 4 anos</b>	
Fricativas: O.A.: /ʃ/. O.M.: /ʒ/.	Líquidas: O.A.: /R/. O.M.: /R/. C.M.: /r/. C.F.: /r/
<b>4 a 5 anos</b>	
Líquidas: O.M.: /r/.	ONSET COMPLEXO

Legenda	
* Realizado como ditongo nasalizado	O.A.: Onset Absoluto
** Realizado como [w]	O.M.: Onset Medial
	C.M.: Coda Medial
	C.F.: Coda Final

Portanto, concluídas as aquisições da linguagem oral, a criança lançará mão desses conhecimentos para iniciar uma nova modalidade da linguagem: a escrita.

Segundo França *et al.* (2004):

“A fala inicia um processo de organização da linguagem, ou de um sistema linguístico, que mais tarde servirá de referência para o aprendizado da escrita alfabética. Por outro lado, após reconhecer o fonema numa expressão grafêmica é possível que se exercite a própria organização gramatical da língua – dessa maneira, a escrita reforçará a consciência sobre a fala e, juntas, consolidarão o processo de estruturação da linguagem verbal. Sendo assim, poder-se-á considerar a linguagem verbal uma só, iniciada na forma oral que evolui para a escrita, como num *continuum* da organização de um modo das pessoas compreenderem a si mesmas e o meio onde vivem, expressarem seus pensamentos e, finalmente, se comunicarem.”

### 2.1.3 Hipóteses de escrita

Estudar o desenvolvimento da escrita em crianças que ainda não iniciaram o processo formal de alfabetização favorece o mapeamento da evolução, individual ou coletiva, bem como, o planejamento de estratégias que auxiliem nos objetivos propostos pelos educadores. A linguagem escrita inclui a aprendizagem de uma série de processos em nível fonêmico, tais como, a procura de sons isolados, sua contraposição, a codificação de sons separados em letras, a combinação de sons e letras isoladas em palavras completas (LURIA, 1987). Essa característica semiológica das escritas alfabéticas possibilita aos leitores aprenderem por si mesmos e, assim, ao encontrar

palavras novas, podem aplicar as regras de decodificação fonológica (ALEGRIA & MOUSTY, 1996).

A construção da escrita baseia-se, portanto, no avanço da capacidade da criança dar valor sonoro às letras. Quanto mais isso aparece na sua produção, melhor será seu estágio de evolução, conforme os modelos propostos por Ferreiro e Teberosky (1985) e Ehri (2014).

Ferreiro e Teberosky (1985) apresentaram a classificação das hipóteses de escrita mais conhecida e utilizada em nosso país. Os estágios de desenvolvimento propostos são os seguintes:

- 1) Hipótese pré-silábica: quando a criança ainda não percebe a escrita como uma representação da fala. Está dividida em dois níveis: no primeiro, faz garatujas, círculos e riscos para representar a escrita e no segundo nível, já é capaz de fazer o traçado de algumas letras ou números e acredita que é preciso uma quantidade mínima para que seja uma palavra escrita, frequentemente, utilizando letras aleatórias e presentes em seu nome.
- 2) Hipótese silábica: quando a criança começa a representar cada sílaba da palavra falada por uma letra escrita. Essa etapa também se divide em dois níveis: no primeiro, chamado “silábico sem valor sonoro”, ela representa cada sílaba por uma única letra qualquer, sem relação com os sons que ela representa (ex. PO para “casa”); no segundo, o “silábico com valor sonoro”, há um aprimoramento e cada sílaba é representada por uma vogal ou consoante que expressa o seu som correspondente na fala (ex. KA para “casa”).
- 3) Hipótese silábico-alfabética: corresponde a um período de transição no qual a criança trabalha simultaneamente com duas hipóteses: a silábica e a alfabética. Na mesma palavra a criança atribui uma letra para pelo menos a uma sílaba e em outra(s) sílaba(s) é capaz de representar um fonema para cada grafema. Ex. Kza (para “casa”)
- 4) Hipótese alfabética: ocorre quando a escrita representa cada fonema com um grafema (uma correspondência aceitável), porém, não necessariamente atende às regras ortográficas. Ex. Kaza (para “casa”)

Outra classificação, que mais recentemente começa a ser utilizada no Brasil, sobre os níveis de escrita na pré-escola, foi proposta pela pesquisadora norte-americana Ehri (2014), conforme descrição exemplificada por Sargiani e Albuquerque (2016):

- 1) Estratégia pré-alfabética: as produções escritas não revelam correspondência fonológica entre as letras na escrita e os sons na pronúncia. Consideram-se garatujas ou grafias em que todas as letras não possuem correspondência fonológica com a palavra ou que usam números ou letras inventadas (ex. FMIOAGYZ ou 6MMW).
- 2) Estratégia silábica sem valor sonoro: as produções escritas não revelam correspondência fonológica entre as letras na escrita e os sons na pronúncia, no entanto, há correspondência entre o número de letras usadas e o número de sílabas da palavra. Consideram-se grafias em que há correspondência entre o número de letras e o número de sílabas da palavra, mas não há correspondência sonora entre todas as letras escolhidas (ex. AE para “DEDO” ou OUAN para “DETETIVE”).
- 3) Estratégia silábica com valor sonoro: as produções escritas revelam correspondência fonológica entre as letras na escrita e os sons na pronúncia e há correspondência entre o número de letras usadas e o número de sílabas da palavra. Consideram-se grafias em que há correspondência entre o número de letras e o número de sílabas com correspondência sonora entre todas as letras. As letras deveriam estar na ordem correta (ex. AAUA para “TARTARUGA”).
- 4) Estratégia alfabética parcial: as produções escritas revelam correspondência fonológica parcial entre as letras na escrita e os sons na pronúncia e não há correspondência entre o número de letras usadas e o número de sílabas da palavra. Consideram-se grafias em que há uma letra isolada correta (a primeira consoante ou vogal) ou grafias em que a maioria das letras estão corretas fonológica ou ortograficamente. Aceita-se que as letras estejam fora da ordem correta ou que exista troca de fonemas semelhantes (ex. DTO para “DEDO” ou KBLO para “CABELO”). Não se consideram escritas silábicas como alfabéticas parciais (ex. KAO para “CAVALO” não é silábica, pois K representa

dois fonemas /k/+a/, portanto tem 4 sons e não apenas 3 - seria como CAAO).

Portanto, mesmo com algumas diferenças, ambas manuseiam a variável “valor sonoro” como o fiel da balança na avaliação da evolução e na percepção da criança quanto a sua construção da escrita.

## 2.2 A DEFICIÊNCIA DE FERRO

Este capítulo apresenta dados epidemiológicos da deficiência de ferro, aspectos metabólicos e estudos relacionados com o desenvolvimento da linguagem.

### 2.2.1 Dados epidemiológicos

Apesar de o Ferro ser o elemento mais comum na superfície terrestre, em países subdesenvolvidos a ingestão diária costuma ser insuficiente desde a infância. Seguramente, é um dos grandes problemas de saúde pública mundial, pois, afeta mais de 25% da população, ou seja, mais de 2 bilhões de pessoas em todo o mundo. A metade dos casos é determinada por deficiência de ferro, particularmente entre as mulheres e as crianças dos países em desenvolvimento (WHO, 2001).

A Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde, realizada em 2006, mostrou que a prevalência de deficiência de ferro entre crianças menores de 5 anos no Brasil é de 20,9%, sendo 24,1% em menores de 2 anos e 29,4% em mulheres em idade fértil (BRASIL, 2012b). Outros estudos (SILVA; FERREIRA, 2010; JORDÃO, 2009; VIEIRA *et al*, 2007) encontraram mediana da prevalência de anemia em menores de 5 anos de 50%, chegando a 52% nas crianças que frequentam escolas ou creches e 60,2% nas que frequentam Unidades Básicas de Saúde.

No Estado do Rio Grande do Sul, a prevalência da anemia em crianças com idade entre 18 meses e 6 anos foi de 45,4% (IC 95% 43,3%-47,5%) e em mulheres jovens em idade fértil/não grávidas, com idade entre de 14 a 30 anos, foi de 36,4% (IC 95% 34%-38,3%). Os achados encontraram correlação da anemia com grupo socioeconômico mais baixo e com indivíduos da raça negra. Contudo, também

encontraram dados relevantes sobre anemia nas classes mais altas, chegando a 34,3% das crianças e 31,4% das mulheres (SILLA *et al.*, 2013).

### **2.2.2 Aspectos metabólicos e estudos relacionados com linguagem**

O transporte e armazenamento do ferro são realizados por três proteínas: transferrina, receptor 1 de transferrina e ferritina. O ferro é conduzido aos tecidos de receptores de transferrina, especialmente os eritoblastos da medula óssea, que incorporam o ferro na hemoglobina, posteriormente, o ferro é liberado da hemoglobina, entra no plasma e supre a maior parte do ferro da transferrina, sendo que a pequena fração restante do ferro da transferrina plasmática vem da dieta. Quase todo ferro é absorvido no duodeno e uma pequena porção no jejuno. A quantidade necessária para compensar a perda de ferro no organismo varia conforme a idade e o sexo, sendo que é máxima na gravidez, na adolescência e nas mulheres que menstruam. No caso das crianças, quando recém-nascidas têm um depósito de ferro derivado da destruição do excesso de eritrócitos, necessários na vida uterina; entre 3 e 6 meses de idade costuma haver um balanço negativo do ferro em função do crescimento; após os 6 meses, pela alteração na dieta, com introdução de alimentos enriquecidos com ferro, a deficiência tende a estar prevenida; crianças de países subdesenvolvidos também podem ter uma diminuição de ferro em função de verminoses. (HOFFBRAND; MOSS, 2013; BEARD, 2008)

No Sistema Nervoso Central (SNC), o ferro está presente em enzimas (desidrogenase succínica, nicotinamida desidrogenase e xantina oxidase) essenciais ao metabolismo oxidativo celular, o que está diretamente ligado à eficácia da energia cerebral. A deficiência de ferro também afeta processos neurobioquímicos envolvidos com a síntese e degradação de catecolamina e serotonina, que atuam como neurotransmissores; e com a monoaminoxidase envolvida no catabolismo de catecolamina e no metabolismo da noradrenalina, que promove a integração/conexão das regiões cerebrais envolvidas no processo cognitivo da atenção (BEARD, 2008; GOMES, 2004).

Segundo Chudo (2012) a criança com deficiência de ferro pode apresentar:

“...retardo do crescimento, comprometimento da capacidade de aprendizagem (desenvolvimento cognitivo), da coordenação motora e da linguagem, efeitos comportamentais como a falta de atenção, fadiga, redução



da atividade física e da afetividade, assim como uma baixa resistência a infecções.”

Existem poucos estudos relacionando deficiência de ferro e aquisição da linguagem em crianças pré-escolares. Os estudos encontrados, em geral, relacionam crianças na primeira infância e testes de escala do desenvolvimento infantil. Recentemente, apenas um autor brasileiro publicou estudos relacionando desenvolvimento da linguagem com anemia (SANTOS *et al.*, 2008; 2010).

Soewondo *et al.* (1989) realizaram estudo clínico duplo-cego na Indonésia para avaliar os efeitos da suplementação de ferro sobre o desempenho de crianças, com média de 4,5 anos de idade, anêmicas e com deficiência de ferro em tarefas de teste psicológico do desenvolvimento infantil. Metade dessas crianças receberam ferro por 8 semanas e os demais receberam um placebo. Houve mudanças significativas nas avaliações pré e pós-intervenção na ferritina, saturação de transferrina, protoporfirina livre de eritrócitos e hemoglobina entre as crianças anêmicas e com depleção de ferro. Os dados de testes psicológicos pré e pós-tratamento mostram que a deficiência de ferro/anemia produz alterações nos processos cognitivos relacionados à atenção visual e à aquisição de conceitos, alterações revertidas com tratamento de ferro.

Stoltzfus *et al.* (2001), mediram os efeitos da suplementação de ferro e tratamento antihelmíntico e desenvolvimento de crianças entre 6 e 59 meses de idade, da Comunidade da Ilha de Pemba, Zanzibar. O estudo utilizado foi um duplo cego, controlado por placebo randomizado. Foram avaliados o desenvolvimento da linguagem e habilidades motoras, antes e após o tratamento em subgrupos adequados à idade. A suplementação de ferro melhora no desenvolvimento da linguagem em 0,8 (95% de confiança - intervalo de 0,2 a 1,4), melhorou também o desenvolvimento motor ( $P = 0,015$ ); resultados de desenvolvimento aumentaram em 0,4 (- 0,3 a 1,1) pontos na escala do motor e 0,3 (- 0,3 a 0,9) pontos na escala da linguagem. Os autores concluíram que a reposição de ferro melhora as habilidades motoras e o desenvolvimento da linguagem de crianças em idade pré-escolar nessa região da África rural. O efeito nas habilidades motoras foi limitado em crianças com anemia grave (concentração basal de hemoglobina  $<90 \text{ g / l}$ ); Mebendazol teve efeito positivo nas habilidades motoras e no desenvolvimento da linguagem, mas isso não foi estatisticamente significativo.

McCann e Ames (2007) realizaram uma revisão de estudos sobre a deficiência de ferro/anemia para verificar se existe uma relação causal desta condição com os déficits cognitivos e comportamentais. Os pesquisadores observaram que as relações de causalidade são parcialmente encontradas nas pesquisas com seres humanos e plenamente confirmadas somente para as habilidades motoras em modelos animais. Por fim, observaram que as pesquisas revisadas sugerem algumas evidências de déficit cognitivo e comportamental em crianças maiores de 2 anos de idade e adolescentes com deficiência de ferro/anemia, porém, também apontam que o número de trabalhos sobre essa temática é pequeno para uma avaliação definitiva da relação causal.

Carter *et al.* (2010) avaliaram os efeitos da anemia ferropriva em domínios específicos da função cognitiva infantil. Os lactentes foram recrutados durante visitas de rotina de 9 meses ao Hospital Infantil de Michigan. 28 lactentes preencheram critérios para anemia ferropriva e 49 serviram de grupo controle. Nos seus resultados, bebês com anemia ferropriva e baixo nível de hemoglobina mostraram memória de reconhecimento mais pobre, portanto, dados que indicam uma menor permanência do objeto e codificação e/ou recuperação de memória de curto prazo.

O objetivo do estudo de Navarro *et al.* (2012) foi avaliar os efeitos da deficiência de ferro crônica em traços neuropsicológicos de lactentes. Foram avaliados o ferro nutricional e as características neuropsicológicas de 58 crianças, entre 14 a 18 meses de idade média. Para os dados da linguagem, seis domínios neuropsicológicos diferentes, foi utilizada a Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil. Os achados mostraram que o grupo de deficiência de ferro crônico mostrou escores significativamente menores em linguagem, percepção de som ambiental e medidas motoras, quando comparados com lactentes com estado de ferro nutricional normal aos 6 e 14 a 18 meses. Portanto, concluíram que o desenvolvimento da linguagem e habilidades motoras demonstra ser sensível aos efeitos da deficiência crônica de ferro em lactentes.

Santos *et al.* (2010) desenvolveu estudo longitudinal para avaliar a repercussão da anemia ferropriva no desenvolvimento da linguagem de crianças, no Estado de Minas Gerais – Brasil. Sua amostra foi de 14 crianças anêmicas e 22 crianças no grupo controle, com idade entre 2 e 7 anos, acompanhadas no período de 12 meses (sob tratamento, no caso das crianças anêmicas). A linguagem de crianças com e sem anemia diferiu de maneira significativa antes do tratamento. Transcorridos 12 meses da terapêutica com ferro, as crianças anêmicas mantiveram baixos índices de desempenho

nos aspectos de recepção da linguagem. Portanto, os resultados sugerem que alterações de linguagem podem ser permanentes em crianças anêmicas mesmo submetidas à terapêutica à base de sais ferrosos, como preconizado pela literatura.

Santos *et al.* (2008) desenvolveram estudo para comparar o desenvolvimento auditivo e de linguagem de crianças anêmicas e não anêmicas entre 3 e 6 anos de idade de uma creche pública de Belo Horizonte. O grupo caso foi constituído de 19 crianças anêmicas e o controle de 38 crianças saudáveis, selecionadas por amostragem aleatória pareada. A audição das crianças foi avaliada com emissões otoacústicas, imitanciometria e avaliação simplificada do processamento auditivo. O desenvolvimento de linguagem de cada participante foi observado, utilizando o roteiro de observação de comportamentos de crianças de zero a seis anos. Os resultados mostraram que as variáveis que apresentaram diferenças estatisticamente significativas ao comparar os grupos foram: valores de hemoglobina (10,6g/dL, 12,6g/dL); presença do reflexo acústico (63%, 92%); índices de desempenho de recepção (72,8 - 90,1), emissão (50,6 - 80,6) e aspectos cognitivos da linguagem (47,8 - 76,0) nas crianças anêmicas e não anêmicas, respectivamente. Portanto, as crianças anêmicas diferiram estatisticamente das crianças não anêmicas no que diz respeito às alterações do reflexo acústico e dos índices de desempenho de linguagem, e apresentaram maior prevalência de alterações na avaliação auditiva periférica.

### 2.3 FATOR NEUROTROFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF)

A revisão da literatura deste capítulo está organizada a partir do desenvolvimento estrutural do Sistema Nervoso, da função das neurotrofinas e, posteriormente, apresenta a definição do BDNF e os estudos relacionados.

#### 2.3.1 Desenvolvimento estrutural do sistema nervoso

O desenvolvimento do sistema nervoso central começa na etapa embrionária quando surgem as primeiras células epidérmicas e nervosas. Essas primeiras células, precursoras de futuras células nervosas dão lugar ao tubo neural na 3ª semana de gestação, que formará o cérebro e a medula espinhal. Da 4ª a 8ª semana de gestação, parte do tubo neural se expande e forma três vesículas cerebrais: o rombencéfalo, que gerará o bulbo raquídeo, a protuberância e o cerebelo; o mesencéfalo, que dará lugar a

estrutura do mesmo nome; e o prosencéfalo, que será o precursor das estruturas do diencéfalo e do telencéfalo. A partir da 9ª semana de gestação, a morfologia do cérebro fetal irá mudar de forma, pois, passará a ser uma estrutura lisencefálica e mostrará, aos poucos, um padrão de circunvoluções e sulcos. Primeiro, se observará a fissura longitudinal, separando os hemisférios cerebrais, para aparecer posteriormente as demais fissuras, silviana, cingular, calcarina, entre outras. (MOSQUERA; SERRANO, 2015; STILES; JERNIGAN, 2010).

Essas marcantes mudanças que ocorrem na anatomia do cérebro durante o desenvolvimento embrionário e fetal refletem as fascinantes evoluções produzidas em nível celular, onde se observam fases distintas: neurogênese e migração, diferenciação e maturação das conexões, mielinização, poda sináptica e morte neuronal. A neurogênese começa com a formação do tubo neural e finaliza-se aproximadamente na metade do período gestacional, ocupando principalmente a fase embrionária, enquanto a migração se estenderá também durante a fase fetal. Os neuroblastos produzirão neurônios e glioblastos, que geram células gliais. A maior proliferação de neurônios se produzirá na zona ventricular do tubo neural, de onde começam a deslocar-se, seguindo um padrão radial até a zona externa do tubo. A migração, propriamente dita, começa com a aparição dos primeiros neurônios, os quais são guiados por glias radiais até o seu lugar de destino. Na medida em que os neurônios vão chegando à parte mais externa do tubo, formam-se as seis camadas do futuro córtex cerebral, de dentro para fora, ou seja, os primeiros neurônios que chegam darão lugar às camadas mais profundas, enquanto os últimos, às camadas mais superficiais. Durante a etapa fetal, as estruturas seguem crescendo em tamanho e começa a fase de diferenciação e maturação, assim, os neurônios vão se diversificando e alterando sua forma, conforme o lugar onde irão permanecer, além de produzir neurotransmissores e fatores neurotróficos. Também, os axônios começam a crescer por um processo de afinidade química entre o terminal axonal e o neurônio alvo, se dirigem a zonas subcorticais, outras áreas corticais, ou atravessam a linha média para formar as comissuras inter-hemisféricas. Durante o primeiro trimestre gestacional, o fascículo longitudinal inferior e o corpo caloso desenvolvem-se para a emergência de processos básicos como o processamento visual, a memória e a comunicação inter-hemisférica, fundamental para o desenvolvimento sensorio-motor. Na sequência, se desenvolve a comissura anterior, que conecta os lobos frontais, seguida pelo trato córtico-espinhal. Por fim, começam a surgir as conexões

fronto-temporais, ou seja, o cíngulo, o fascículo uncinado e o fascículo longitudinal superior. Estes tratos, assim como o corpo caloso, amadurecem de forma mais lenta, uma maturação que continua depois do nascimento até a juventude (LEBEL *ET LA.*, 2012; SEMRUD-CLIKEMAN; TEETER, 2009).

Posteriormente, já no seu lugar de destino, os neurônios começam a estabelecer conexões com aqueles que os rodeiam, então se produz uma árvore dendrítica. Esse amadurecimento se inicia antes do nascimento e segue em etapas pós-natais, o que permite a sinaptogênese. Nesse contexto, o neurônio alvo gera fatores neurotróficos que guiam o crescimento dos axônios, que passarão a competir por esses recursos neuroquímicos. Assim, os neurônios que conseguem estabelecer conexões tem mais probabilidade de obter fatores neurotróficos e sobreviver. A formação de sinapses é influenciada por mecanismos expectantes e dependentes de uma experiência. Os expectantes referem-se a certas experiências sensoriais comuns a toda espécie humana, tais como, exposição à luz, cores ou movimentos, enquanto os dependentes relacionam-se a experiências únicas para cada indivíduo, como por exemplo, a fonética de sua língua materna, crescer numa comunidade tropical ou num território polar (MOSQUERA; SERRANO, 2015).

O recém-nascido nasce com mais neurônios e sinapses do que vai necessitar, dessa forma, os processos de poda sináptica ou apoptose e a morte neuronal permitirão o aperfeiçoamento e refinamento das conexões funcionais, ao passo que as demais serão desativadas ou eliminadas. Existem três momentos de poda: a primeira, por volta dos dois anos de idade, quando as sinapses se reduzem em 50%; a segunda ocorre na adolescência; e a terceira na senilidade. Uma maior densidade de sinapses resulta na diminuição das habilidades cognitivas, enquanto a poda favorece o aperfeiçoamento dos circuitos, eliminando células que exerceram função pontual no desenvolvimento, corrigindo erros nas fases de migração e diferenciação neuronal e, sobretudo, refinando a seleção das conexões funcionalmente mais efetivas (KOLB; FANTIE, 2009).

Por fim, cabe destacar que o desenvolvimento da estrutura cerebral se encontra irremediavelmente relacionado ao desenvolvimento cognitivo, emocional e comportamental do indivíduo. Portanto, deve-se partir da ideia de que esse desenvolvimento estrutural e funcional segue um padrão organizado que permite ao ser humano sobreviver e adaptar-se de forma adequada ao contexto em que nasce. Por essa razão, primeiro amadurecem as estruturas mais primitivas do ponto de vista

filogenético, depois, as estruturas sensoriais, motoras, de aprendizagem e emocionais, até chegar nas áreas de associação parietal e frontal. A maturidade das habilidades de interação com o mundo se encontra diretamente relacionada com o desenvolvimento das funções cognitivas superiores mais complexas, as funções executivas, que permitem planejar, programar e resolver dificuldades de forma efetiva (MOSQUERA; SERRANO, 2015; SEMRUDE-CLIKEMAN; TEETER, 2009).

### **2.3.2 Fatores neurotróficos - as neurotrofinas**

A família das neurotrofinas está presente no sistema nervoso central e sistema nervoso periférico e são responsáveis pela nutrição, desenvolvimento e conservação desses sistemas, bem como, pela plasticidade neuronal (HUAG; REICHARDT, 2001). Em mamíferos destacam-se quatro diferentes neurotrofinas, o fator de crescimento do nervo (NGF, *nerve growth factor*), a primeira neurotrofina a ser descoberta por Cohen e Levi-Montalcini (1987); Barde *et al* (1982) isolaram o fator neurotrófico derivado do cérebro de suínos. Mais adiante novas neurotrofinas foram identificadas, a NT3, a NT4/5, a NT6 e a NT7 (LESMANN *et al*, 2003).

As neurotrofinas exercem seus efeitos de sobrevivência de modo seletivo em subgrupos particulares de neurônios e apresentam um papel de destaque no sistema nervoso, na medida em que são mediadoras de diversas funções incluindo a regulação do crescimento axonal, modulação da atividade sináptica, diferenciação, mielinização, promoção de sobrevivência e regulação de morte neuronal. Cada uma das neurotrofinas se une a um receptor. O receptor tirosina-quinase, específico e de alta afinidade, identificado como Trks - TrkA, TrkB e TrkC . O segundo receptor é denominado p75<sup>NTR</sup> e se liga a todas as neurotrofinas com afinidade menor. (BARTKOWSKA K *et al*, 2010; ARÉVALO; WU, 2006).

### **2.3.3 BDNF – definição e estudos relacionados**

O fator neurotrófico derivado do cérebro é, entre as neurotrofinas, a mais estudada. Maisonpierre *et al*. (1990) demonstraram que a forma madura dessa proteína é igual em todos os mamíferos e está amplamente distribuída no sistema nervoso central, concentrando-se nos corpos mamilares, protuberância, colículos, hipocampo, córtex frontal e trato olfatório. Este fator neurotrófico interage mais especificamente com

receptores tirosina quinase (TrkB), em nível pré e pós-sináptico. O BDNF tem recebido destaque por apresentar-se associado ao desenvolvimento e manutenção de funções normais do cérebro, por ser um importante mediador da eficácia sináptica, conectividade neuronal e plasticidade, além disso, parece estar implicado na base fisiopatológica de diversas doenças neurodegenerativas e psiquiátricas (ADACHI *et al.*, 2014).

A investigação dos níveis de BDNF pode ser por meio do soro (que foi a utilizada neste trabalho), do plasma e do gene. No sangue periférico pode ser avaliado no soro e no plasma através de uma venopunção. O BDNF atravessa a barreira hematoencefálica e os seus níveis no soro e plasma têm uma alta correlação com o BDNF no líquido cefalorraquidiano ( $r = 0,8$ ), portanto, os níveis de BDNF periféricos seriam como uma “janela para o cérebro” (KAREGE *et al.*, 2005; PAN *et al.*, 1998). Quanto ao gene *BDNF*, está localizado no cromossoma 11 pode conter o polimorfismo localizado na região codificadora do BDNF, que ocasiona a substituição do aminoácido valina por metionina no códon 66 da proteína (polimorfismo Val66Met) tem sido também objeto de investigação científica (EGAN *et al.*, 2003).

A maior parte dos estudos com BDNF são realizados com população adulta e, em pouco mais de uma década, formou extensa produção científica associada à doença de Alzheimer, depressão, autismo, Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), Parkinson, entre outras, tornando-se um biomarcador para doenças psiquiátricas (MITCHELMOREA; GEDE, 2014). Contudo, considerando as características deste trabalho, serão apresentados somente estudos com população infantil.

Os estudos de Scassellati *et al.* (2014) com 45 crianças diagnosticadas com TDAH, pareadas por sexo e idade, encontraram resultados que mostram que os níveis séricos de BDNF em pacientes com TDAH não foram diferentes dos controles. Os autores consideram que uma estratificação adicional para cognitivo, avaliação neuropsicológica e psicopatológica, em uma amostra maior, poderia ser útil para esclarecer o papel do BDNF na caracterização do endofenótipo do TDAH. Shim *et al.* (2008) analisou 41 pacientes com TDAH sem tratamento medicamentoso e 107 controles, onde os resultados dos níveis séricos médios de BDNF foram significativamente maiores nos pacientes com TDAH do que nos controles ( $F = 16,968$ ,  $p < 0,001$ ); os autores concluem que seus achados sugerem um aumento nos níveis

plasmáticos de BDNF em pacientes com TDAH não tratados e que os níveis de BDNF apresentaram significativa correlação positiva com a gravidade dos sintomas de desatenção, por fim, entendem que são necessários mais estudos para elucidar a origem e o papel do BDNF no TDAH. Já o estudo de revisão, desenvolvido por Tsai (2007), conclui que fatores clínicos associados à diminuição do BDNF podem desempenhar um importante papel na patogênese do TDAH e esta hipótese pode ajudar a melhorar o entendimento e fornecer novas estratégias de tratamento para este transtorno.

Zhang *et al.* (2014) estudou 60 crianças com diagnóstico de autismo (48 meninos) e um grupo controle pareado por sexo e idade. Os resultados indicaram que os níveis médios de BDNF no soro foram significativamente maior ( $P < 0,0001$ ) em crianças com espectro autista em comparação com os controles. Concluíram que esses resultados indicam que níveis séricos de BDNF podem estar associados à gravidade de transtornos do espectro autista entre os pacientes chineses e que os níveis mais elevados de BDNF no soro podem ser considerados como fatores de risco independentes. Em outro estudo, desenvolvido na Noruega, Bryn *et al.* (2015) avaliaram 65 crianças autistas (51 meninos, com idade de média 11,7 anos) e 30 controles (14 meninos, com idade de média 11,3 anos). Os resultados apresentaram moderada associação com o espectro autismo. Qin *et al.* (2016) realizaram metanálise de estudos que relacionassem BDNF periférico com crianças autistas e seus controles. Foram selecionados 19 estudos, com 2896 participantes, e os resultados mostraram que crianças com espectro autista tinham significativamente aumento nos níveis sanguíneos periféricos de BDNF em comparação com controles (Hedges  $g$ , 0.490; IC 95%, 0,185-0,794;  $P = 0,002$ ). Os autores concluíram que crianças com espectro autista têm os níveis sanguíneos periféricos de BDNF elevados, fortalecendo a evidência clínica de um perfil de fator neurotrófico anormal nesta população.

Ghassabian *et al.* (2017) avaliaram a relação do BDNF com desenvolvimento infantil em crianças acompanhadas até os 3 anos de idade. Os achados mostraram que fumar e beber durante a gravidez, etnia não-branca e obesidade antes da gravidez, foram variáveis associadas a níveis inferiores de BDNF no período neonatal. Os resultados do BDNF neonatal não foram associados a falhas em domínios do desenvolvimento. No entanto, houve uma associação entre BDNF e parto prematuro, sendo que níveis elevados de BDNF foram associados com menores probabilidades de falhar em quaisquer domínios do desenvolvimento, após ajuste para fatores de confusão. Os



autores concluem que os níveis de BDNF em neonatos podem ser afetados pelas características do estilo de vida materno e, mais especificamente, o BDNF neonatal mais baixo pode ser um biomarcador de alterações futuras no neurodesenvolvimento em recém-nascidos prematuros.

Hadjiu (2011) desenvolveu estudo em 182 bebês, entre 7 dias e 12 meses de idade, com diferentes graus de encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) perinatal, utilizando nível sérico de BDNF, no período de recuperação. Um nível mais alto de BDNF foi associado a melhor proteção do cérebro. Por outro lado, baixos níveis de BDNF soro de recém-nascidos com EHI perinatal constituíram num critério objetivo de prognóstico para alterações neuropsiquicomotoras.

Somente um estudo foi encontrado para cotejar dados de BDNF com população de pré-escolares. Essa pesquisa foi desenvolvida por Yeom *et al.* (2016) com 28 crianças coreanas, idade média de  $6,16 \pm 0,6$  anos, utilizando níveis séricos de BDNF e provas psicométricas. Os resultados mostraram que os níveis séricos de BDNF foram negativamente correlacionados com o Quociente de Inteligência (QI) da escala completa KEDI-WISC (FSIQ,  $r = -0,39$ ,  $p = 0,04$ ) e IQ verbal (VIQ,  $r = -0,05$ ,  $p = 0,01$ ). Portanto, os resultados sugerem que elevados níveis de BDNF periférico podem estar correlacionados negativamente com inteligência, problemas comportamentais e deficiência intelectual na pré-escola. Os autores propõem que se esses achados forem replicados em outras amostras dessa população, uma concentração elevada de BDNF periférico pode revelar-se como biomarcador para tais problemas em pré-escolares.

### 3. JUSTIFICATIVA

As pesquisas que envolvem a temática da aquisição da linguagem oral e escrita são amplamente estudadas na sua relação com variáveis observacionais de questões do desenvolvimento e da neuropsicologia. No entanto, carecem de investigações que possam oferecer à comunidade científica marcadores biológicos, oriundos de exames laboratoriais. Isso se explica, em primeiro lugar, pela dificuldade natural na adesão de famílias com crianças em desenvolvimento típico/normal para submetê-las a exames que envolvam coleta de sangue. Além do que, pesquisas com essas metas são custosas e apresentam desafios de logística importantes.

Assim, a parceria encontrada nesta Universidade e na Prefeitura de Vicente Dutra para realizar o desenho proposto, de associar os marcadores biológicos da deficiência de ferro e do BDNF soro, tornaram este trabalho possível e original tanto em publicações nacionais quanto estrangeiras, além de uma oportunidade de colaboração com pesquisadores e profissionais da saúde infantil.

#### 4. OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo foi analisar a relação da aquisição da linguagem infantil com biomarcadores.

Os objetivos específicos foram:

- Identificar as características demográficas da população estudada;
- Analisar a associação entre deficiência de ferro, características da população e aquisição da linguagem infantil;
- Analisar a associação entre níveis séricos de BDNF, características da população e aquisição da linguagem infantil.

## 5. METODOLOGIA

A seguir serão apresentadas as estratégias utilizadas para o desenvolvimento do estudo, com as seguintes classificações: delineamento do estudo, campo de estudo, população, coleta de dados, análise estatística e considerações éticas.

### 5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Desenvolveu-se um estudo populacional, transversal, observacional, e quantitativo.

### 5.2 CAMPO DE ESTUDO

A pesquisa realizou-se no município de Vicente Dutra, que está situado ao norte do Rio Grande do Sul, Brasil, e possui uma população de 5.285 habitantes (IBGE, 2010), sendo que, 2.934 pessoas residem na área rural e 2.351 na área urbana, dos quais, 784 compreende a população de crianças de 0 a 9 anos de idade residente no município. No ano de 2014, dados das Secretarias de Saúde e de Educação, referiram um total de 60 crianças matriculadas na Rede de Educação Infantil Municipal, que se encontravam na faixa de 5 anos de idade, sendo essa a população alvo do estudo.

### 5.3 POPULAÇÃO

Foi realizada busca ativa das crianças através da divulgação do projeto em reuniões nas Escolas de Educação Infantil, visitas domiciliares das Agentes Comunitárias de Saúde – ACSs e Visitadoras do Programa Primeira Infância Melhor – PIM.

Incluiu-se no estudo a população de crianças que completavam 5 anos em 2014, sendo critério de exclusão, crianças portadoras de doenças crônicas que afetassem o desenvolvimento neuropsicomotor.

## 5.4 COLETA DE DADOS

O estudo desenvolveu-se no mês de dezembro de 2014. Previamente, foram realizadas reuniões com a gestão municipal e visitas domiciliares para a busca ativa das crianças e a realização de um cadastro. A etapa de exames laboratoriais foi organizada e coletada pela equipe de saúde do município, liderados pela nutricionista Milene Urrutia de Azevedo, que forneceu os dados para relacionar com os achados sobre o desenvolvimento da linguagem.

### 5.4.1 Sobre os exames laboratoriais

As avaliações laboratoriais foram agendadas por meio de ligações telefônicas e diretamente com os Agentes Comunitários de Saúde (ACS). No dia programado era realizada a entrevista, a coleta de dados antropométricos e o exame de sangue. A avaliação era realizada pelo período da manhã, com exigência de 8 horas de jejum e a presença do responsável legal portando um documento da criança. A coleta de dados laboratoriais ocorreu em Unidade de Saúde da Secretaria de Saúde Municipal, onde havia quatro ambientes, sendo uma sala de recreação, sala de coleta de sangue climatizada, sala da entrevista e da avaliação antropométrica, também climatizada e sala do lanche. O sangue era coletado por profissional habilitado para esse fim em condições adequadas de assepsia. Ao término das coletas, em laboratório credenciado, era realizada a análise do hemograma e a separação do soro para a análise do BDNF e demais parâmetros. Na ausência da criança que já estava agendada, era realizado um contato para organizar nova data para coleta e demais esclarecimentos.

Para a avaliação nutricional (peso e estatura) das crianças utilizou-se balança digital com capacidade de 200Kg e sensibilidade de 50g, com estadiômetro vertical acoplado com verificação inicial de 100 cm e capacidade de verificação de 200 cm e fita métrica inelástica fixada na parede com verificação de 150 cm para as crianças com dificuldade de manter postura ereta. Observaram-se todas as normas técnicas necessárias para as aferições, tais como a cabeça em posição de Frankfurt, braços estendidos ao longo do corpo, posição ereta, calcanhares unidos, e plano vertical sem rodapés. Adotou-se como cuidados o mínimo de roupas possível, os pés descalços, ambientes climatizados e a retirada de adereços dos cabelos. Utilizaram-se como referenciais as curvas de crescimentos propostas pela Organização Mundial da Saúde

(OMS) em 2006 e 2007. Classificou-se o índice de massa corpórea, o peso para a idade, o peso para a altura e altura para a idade através dos escores Z.

Nas amostras de sangue, foram analisadas as seguintes variáveis: Hemograma completo (hemoglobina, hematócrito, VCM, RDW), ferro, ferritina, transferrina, capacidade ferropéxica, saturação da transferrina e dosagem de BDNF. Adotaram-se como pontos de corte indicativos de ferropenia, as referências segundo a OMS, como mostra a QUADRO 3, abaixo.

**QUADRO 3: Valores de referência para as variáveis laboratoriais**

MARCADOR	REFERÊNCIA
Hemoglobina	11,5g/dl
Hematócrito	33%
VCM	70 mc <sup>3</sup>
RDW	14%
Ferro	30 µg/dl
Ferritina	12 mg/l
Transferrina	200 mg/l
Saturação da Transferrina	16%
Capacidade ferropéxica	250 µg/dl.

Fonte: WHO (2001)

Para este estudo, resultados de hemoglobina abaixo de 11,5g/dl e/ou ferritina abaixo de 12 mg/l foram classificados como anemia ferropriva/depleção de ferro.

Os resultados dos exames de sangue eram entregues de forma impressa, para posterior devolutiva às famílias e acompanhamento de saúde pela equipe multidisciplinar. O responsável pela criança retornava ao serviço, conforme orientações, num período de 30 dias após a coleta para receber informações, orientações nutricionais e agendamento com a pediatra para a realização da puericultura e, se necessário, tratamento medicamentoso.

Quanto à análise laboratorial, o exame de sangue periférico deu-se por punção de 10 ml de sangue com seringa e agulha 0.25mm. Para a análise do hemograma utilizou-se automação em hematologia, ABX, micros 60. A análise da ferritina foi realizada no equipamento Centaur XP da SIEMENS por meio de quimioluminescência; o equipamento Advia 1800 da SIEMENS foi utilizado para as análises de: ferro através do teste Ferrozina colorimétrico, para transferrina no teste por imunoturbidimetria, na saturação da transferrina e a capacidade ferropéxica que foram testadas por Ferrozina colorimétrico.

O hemograma completo foi analisado no laboratório de referência do Município e os demais (ferro, ferritina, transferrina, saturação da transferrina e capacidade ferropéxica) no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (LPC-HCPA). O soro para as análises era separado e identificado no Município, acondicionado a -20 °C por um período máximo de 15 dias e transportado por veículo do serviço de saúde, devidamente resfriado e protegido por caixa térmica. O material biológico era recebido, identificado e encaminhado para LPC-HCPA e as amostras para análise do BDNF, eram acondicionadas a -80°C na UAMP do HCPA, até o final das coletas.

Os níveis de BDNF soro foram medidos utilizando kit BDNF *especific sandwich* ELISA, de acordo com o protocolo do fabricante (Chemikine™, Milipore, EUA). As placas de microtitulação (96 poços, de fundo plano) foram revestidas durante 24 horas com amostras de soro diluído a 1:75 em diluente de amostra; a curva padrão variou de 7,8 a 500 ng / ml de BDNF. As placas foram lavadas quatro vezes com tampão de lavagem e foram incubadas com anticorpo monoclonal de coelho anti-FNEC anticorpo primário (1: 1000) durante 3 horas à temperatura ambiente. Em seguida, as placas foram incubadas com um anticorpo secundário anti-coelho *peroxidase conjugated* (1: 1000) durante 1 hora à temperatura ambiente. Após a adição de uma enzima streptavidina, substrato e solução de paragem, a quantidade de BDNF (450 nm) foi determinada. A curva padrão demonstra uma relação direta entre a absorvância e a concentração de BDNF. As análises nas amostras descritas acima foram realizadas no LPC-HCPA.

#### 5.4.2 Sobre a avaliação da linguagem

A avaliação da linguagem se deu nas escolas de educação infantil do município, nos turnos da manhã e da tarde, em datas pré-agendadas, na semana de 8 a 12/12/2014. As crianças foram avaliadas por fonoaudiólogo quanto à audição (triagem auditiva), linguagem oral e hipótese de escrita, em ambiente silencioso designado pela direção da escola.

A triagem auditiva foi um pré-requisito para a avaliação da linguagem, portanto, teve objetivo específico de garantir a integridade da audição, condição fundamental para o desenvolvimento da oralidade. Foi realizada uma meatoscopia por meio do otoscópio de marca OMNI 3000 MD para identificar cerúmen em excesso ou outro componente que impedisse a realização da triagem auditiva. A avaliação prosseguiu com medidas de imitânciometria acústica, por meio de Imitânciometro marca *Interacoustics*, modelo AT235, onde foram realizadas as provas de timpanometria e pesquisa do Reflexo Acústico, com tom de sonda de 226 Hz. Os reflexos acústicos pesquisados foram: ipsilateral, para as frequências de 1000 e 2000 Hz; e contralateral para as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz. A intensidade máxima do reflexo acústico foi de 120 dB. Nenhuma das crianças apresentou alteração que tivesse como consequência a sua exclusão do estudo.

Para investigar a linguagem oral foi utilizado o protocolo de Avaliação Fonológica da Criança – AFC (YAVAS *et al.*, 1992) e os resultados foram classificados em Aquisição Fonológica Completa e Incompleta (FRANÇA *et al.*, 2004). Na sequência, as crianças receberam uma folha de autoditado, com sete desenhos, para que representasse graficamente o nome de cada um deles a fim de analisar a hipótese de escrita. Os desenhos a serem escritos eram: faca, uva, flor, carro, sapo, bola e igreja (APÊNDICE 1). A estratégia de investigar a hipótese de escrita por meio de um autoditado é utilizada rotineiramente no ambiente escolar e em investigações (AMARAL *et al.*, 2011; ETTORE *et al.*, 2008; BARRERA e MALUF, 2003) que buscam identificar o desenvolvimento da escrita infantil, tais como pressupostos da teoria da psicogênese da escrita (FERREIRO e TEBEROSKY, 1985) e da teoria de desenvolvimento da leitura (EHRI, 2014). Nesta pesquisa, o resultado da avaliação visou especificamente verificar a existência de alguma representação sonora, ou escrita com valor sonoro convencional (relação fonema-grafema), nas hipóteses de escrita de cada figura (BARRERA e MALUF, 2003). Para esse julgamento, cada palavra foi



analisada por dois fonoaudiólogos a fim de identificar a presença de pelo menos uma representação sonora em cada palavra. Quando havia essa concordância, a palavra recebia 1 ponto, portanto, os dados resultantes do autotestado de cada criança foram apresentados em uma escala de 0 a 7, sendo 0 (zero) quando nenhuma palavra teve representação sonora e 7 (sete) quando todas as palavras apresentaram pelo menos uma representação fonema-grafema.

Os dados da avaliação auditiva, da linguagem oral e da hipótese de escrita foram transcritos diretamente no Protocolo de Avaliação Fonoaudiológica (APÊNDICE 2)

Todos os resultados das avaliações fonoaudiológicas foram entregues de forma impressa para as Secretarias da Saúde e da Educação, para fins de inclusão nos respectivos prontuários das crianças. Nos casos de alterações fonoaudiológicas, foram dadas devolutivas às famílias, com encaminhamentos e orientações, sempre acompanhados de um médico pertencente à equipe multidisciplinar da Unidade de Saúde.

Ao final, das 60 crianças que completavam 5 anos de idade em 2014, houve a perda de 9 crianças (15%), que as famílias não levaram para os exames laboratoriais. Portanto, a população deste trabalho foi de 51 crianças.

## 5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram avaliados através do programa estatístico SPSS versão 21.0. As variáveis categóricas foram representadas pela frequência absoluta e relativa. Para as variáveis quantitativas foi realizado o teste de normalidade para verificar as distribuições. As variáveis com distribuição normal foram representadas por média e desvio padrão. Já as com distribuição assimétrica foram representadas pela mediana e amplitude entre quartis. Foram realizados testes bivariados para as variáveis quantitativas (teste t ou Mann-Whitney, ANOVA, correlação de Pearson ou Spearman) e para as variáveis categóricas (teste de qui-quadrado). O nível de significância utilizado foi de 0,05.

## 5.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O referido projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA através da submissão à Plataforma Brasil, com aprovação CAAE: 23517313.0.0000.5327. Durante a realização da pesquisa, foram obedecidos todos os preceitos éticos constantes na Resolução 466/12 do Ministério da Saúde, do Conselho Nacional de Pesquisas em saúde com Seres Humanos. A utilização dos dados relacionados aos exames laboratoriais foram autorizados pela Secretaria de Saúde do município (ANEXO), as direções das escolas de educação infantil consentiram com documento de Autorização da Instituição de Ensino (APÊNDICE 3) e os responsáveis pelas crianças assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme (APÊNDICE 4).

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADACHI, N *et al.* New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brainrelated diseases. **World J Biol Chem.** 2014; 5(4): 409-28

ALEGRIA, J; MOUSTY, P. The development of spelling procedures in french-speaking, normal and readingdisabled children: effects os frequency and lexicality. **Journal of Exceptional Children.**1996;63:312-38

AMARAL, AS *et al.*. Omissão de grafemas e características da sílaba na escrita infantil. **Rev. CEFAC.** 2011; 13(5):846-55

ARÉVALO, JC; WU, SH. Neurotrophin signaling: many exciting surprises! **Cell Mol Life Sci.** 2006;63(13):1523-37.

ARIDA, RM; SCORZA, FA; CAVALHEIRO, EA. Role of physical exercise as complementary treatment for epilepsy and other brain disorders. **Curr Farm Des,** 2013; 19(38): 6720-5.

BARDE, YA *et al.*. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. **The EMBO Journal.** 1982; I(5):549-553 Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC553086/pdf/emboj00297-0025.pdf>  
Acessado em 27/08/2017.

BARRERA, SD; MALUF, MR. Consciência metalingüística e alfabetização: um estudo com crianças da primeira série do Ensino Fundamental. **Psicologia: Reflexão e Crítica,** 2003, 16(3):491-502

BARTKOWSKA K, TURLEJSKI K, DJAVADIAN RL. Neurotrophins and their receptors in early development of the mammalian nervous system. **Acta Neurobiol Exp (Wars).** 2010;70(4):454-67.

BEARD JL. Why iron deficiency is important in infant development. **J Nutr.** 2008;138(12):2534-6.

BORDAS, LB. **Afásias, apraxias, agnosias.** Barcelona: Ediciones Toray, 1976.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento (Cadernos de Atenção Básica, nº 33).** Brasília: Ministério da Saúde, 2012a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Alimentação e Nutrição**. In: Básica. DdA, editor.: Ministério da Saúde. Brasília – DF, 2012b

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.977/ 2014. Atualiza diretrizes nacionais do Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF) da Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN)**. Brasília, 12 de set. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Geral da Política de Alimentação e Nutrição. **Informações Gerais sobre o Ferro e a Anemia por Deficiência de Ferro do Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF) da Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN)**. Disponível em: [http://nutricao.saude.gov.br/mn/ferro/ferro\\_programa\\_info\\_geral.php](http://nutricao.saude.gov.br/mn/ferro/ferro_programa_info_geral.php) Acesso em: 30/08/2017.

BRAZELTON, TB. **Momentos decisivos do desenvolvimento infantil**. São Paulo: Martins Fontes, 1994.

BRYN, V *et al.* Brain derived neurotrophic factor (BDNF) and autism spectrum disorders (ASD) in childhood. **Eur J Paediatr Neurol**. 2015;19(4):411-4.

CARTER RC *et al.* Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. **Pediatrics**. 2010; 126: 427-434.

CASTAÑO J. Bases neurobiológicas del lenguaje y sus alteraciones. **Rev Neurol** 2003;36:781-85.

CERON, MI *et al.* Factors Influencing Consonant Acquisition in Brazilian Portuguese–Speaking Children. **Journal of Speech, Language, and Hearing Research**, 2017, 60:759–71

CHANG, S *et al.* Iron-Deficiency Anemia in Infancy and Social Emotional Development in Preschool-Aged Chinese Children. **Pediatrics**. 2011; 127(4) On line: <http://pediatrics.aappublications.org/content/127/4/e927> Acessado 23/8/2017

CHUDO, ML. **Atenção à saúde infantil**. Curitiba: IESDE BRASIL S/A, 2012.

COHEN, S E LEVI-MONTALCINI, R. **Essays of an Information Scientist**,1987;10: 106-12. Link: <http://www.garfield.library.upenn.edu/essays/v10p106y1987.pdf> Acessado em: 30/08/2017.

EDWARDS, JD *et al.* An fMRI investigation of strategies for word recognition. **Cognitive Brain Research**.2005;24:648– 62.

EGAN MF *et al.* The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. **Cell**. 2003;112(2):257-69.

EHRI, LC. Orthographic Mapping in the Acquisition of Sight Word Reading, Spelling Memory, and Vocabulary Learning. **Scientific Studies of Reading**, 2014 18(1): 5–21.

ERIC J HUANG, EJ; REICHARDT, LF. Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function. **Annu. Rev. Neurosci.** 2001;24:677–736

ETTORE, B *et al.* Relação entre Consciência Fonológica e os Níveis de Escrita de escolares da 1ª série do Ensino Fundamental de escola pública do Município de Porto Real - RJ. **Rev. CEFAC**. 2008; 10(2): 149-57.

FERREIRO, E; TEBEROSKY, A. **Psicogênese da linguagem escrita**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1985.

FIORIN, JL (org). **Introdução à lingüística II: princípios de análise**. 4ed. São Paulo: Contexto, 2007.

FRANÇA, MP *et al.* Aquisição da linguagem oral: Relação e risco para a linguagem escrita. **Arq Neuropsiquiatr** 2004;62(2-B):469-72.

GAILLARD, R *et al.* Direct Intracranial, fMRI, and Lesion Evidence for the Causal Role of Left Inferotemporal Cortex in Reading. **Neuron** 2006;50:191–204.

GHASSABIAN, A *et al.* Determinants of neonatal brain-derived neurotrophic factor and association with child development. **Development and Psychopathology**. 2017;29:1499–511.

GOMES, AL. O cérebro e o ferro. **Acta Pediatr Port**. 2004: 35(2);129-33

GUARDIOLA, A; FERREIRA, LTC; ROTTA NT. Associação entre desempenho das funções corticais e alfabetização em uma amostra de escolares de primeira série de Porto Alegre. **Arq Neuropsiquiatr** 1998;56(2):281-88

HADJIU, S. **The role of the neurotrophic factor BDNF in perinatal hypoxicischemic encephalopathy**. Physilgical regulating medicine. 2011.

Disponível em: <https://guna.com/product/physiological-regulating-medicine-2011/attachment/theroleoftheneurotrophicfactorbdnfinperinatalhypoxicischemicencephalopathy>  
Acessado em 12/09/2017.

HALDERMAN, K; CHIARELLO, C. Cerebral asymmetries in early orthographic and phonological reading processes: Evidence from backward masking. **Brain and Language**.2005;95:342–52.

HOFFBRAND, AV; MOSS, PAH. **Fundamentos em hematologia**. 6ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

HUANG, EJ1; REICHARDT, LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. **Annu Rev Neurosci**. 2001;24:677-736.

JACOBSON, JL *et al*. Iron Deficiency Anemia and Cognitive Function in Infancy. **Pediatrics**. 2010; 126(2): e427-34. doi: [10.1542/peds.2009-2097](https://doi.org/10.1542/peds.2009-2097) Acessado em 23/08/2017

JORDÃO, RE; BERNARDI, JL; BARROS FILHO, ADA. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. **Rev Paul Pediatr**. 2009;27(1):90-8.

KAREGE F *et al*. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. **Biol Psychiatry**. 2005; 57: 1068–1072.

KOLB, B; FANTIE, BD. **Development of child's brain and behavior**. In. REYNOLDS, CR; FLETCHER-JANZEN, E. Hand-book of clinical child neuropsychology. New York: Springer Science and Business Media, 2009.

LAMPRECHT, RR (org). **Aquisição fonológica do Português: Perfil de desenvolvimento e subsídios para terapia**. Porto Alegre: Artmed, 2004.

LEBEL, C *et al*. Diffusion tensor imaging of White matter tract evolution over the lifespan. **Neuroimage**. 2012; 60:340-52.

LENT, R. **Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociências**. São Paulo: Editora Atheneu, 2001.

LESSMANN, V1; GOTTMANN, K; MALCANGIO, M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. **Prog Neurobiol**. 2003;69(5):341-74.

LURIA, AR. **Pensamento e linguagem: as últimas conferências de Lúria**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1987.

- MACHADO, A. **Neuroanatomia funcional**. São Paulo: Ed. Atheneu, 2002.
- MACHADO, EHS; LEONE, C; SZARFARC, SC. Deficiência de ferro e desenvolvimento cognitivo. **Rev Bras Cresc e Desenv Hum** 2011; 21(2): 368-373.
- MAISONPIERRE, PC *et al.* NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: Parallel as well as reciprocal patterns of expression. **Neuron**. 1990; 5(4);501–9
- McCANN, JC; AMES, BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. **Am J Clin Nutr**. 2007;85:931–45.
- MITCHELMOREA, C; GEDE, L. Brain derived neurotrophic factor: Epigenetic regulation in psychiatric disorders. **Brain Research**. 2014; 1586(24):162-72.
- NAGAHARA, AH *et al.* Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer’s disease. **Nat Med**. 2009; 15(3): 331–37
- NAVARRO, BB *et al.* Effect of Chronic Iron Deficiency on Neuropsychological Domains in Infants. **Journal of Child Neurology**. 2012;27(3):297-303.
- PAN, W1 *et al.* Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. **Neuropharmacology**. 1998;37(12):1553-61.
- PAULSEN, O; SEJNOWSKI, TJ. Natural patterns of activity and long-term synaptic plasticity. **Curr Opin Neurobiol**, 2000; 10(2): 172-9.
- PRADO, EL *et al.*. Predictors and pathways of language and motor development in four prospective cohorts of Young children in Ghana, Malawi, and Burkina Faso. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**. 2017
- QIN, XY *et al.* Association of Peripheral Blood Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor With Autism Spectrum Disorder in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Pediatrics**. 2016;170(11):1079-86
- REBOLLO, MA; SORIA, VR. **Neuroanatomia**. Buenos Aires: Ed. Inter-Médica, 1988.
- ROCHA, AF. **O cérebro: um breve relato de seu funcionamento**. Jundiaí, SP: CMYK Design, 1999.
- ROTTA, NT; GUARDIOLA, A. **Distúrbios de aprendizagem**. In: DIAMENT, A; CYPEL, S. **Neurologia Infantil**. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 1996.

SANTOS, JN *et al.* Habilidades auditivas e desenvolvimento de linguagem em crianças. **Pró-Fono**. 2008;20(4):255-60.

SANTOS, JN *et al.* Repercussões da anemia no desenvolvimento da linguagem em crianças: estudo longitudinal prospectivo. **Rev Med Minas Gerais** 2010; 20(4): 519-27.

SARGIANI, A; ALBUQUERQUE, A. Análise das Estratégias de Escrita de Crianças Pré-Escolares em Português do Brasil. **Psicologia Escolar e Educacional**. 2016; 20(3):591-600.

SCASSELLATI, C *et al.* Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in attention deficit–hyperactivity disorder (ADHD). **Eur Child Adolesc Psychiatry**. 2014; 23:173–77.

SEMRUD-CLICKEMAN, M; TEETER, PA. **Child Neuropsychology**. New York: Springer Science and Business Media, 2009.

SHIM, SH1 *et al.* Increased levels of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**. 2008;32(8):1824-8.

SILLA, LM *et al.* High Prevalence of Anemia in Children and Adult Women in an Urban Population in Southern Brazil. **PLoS ONE**. 2013 8(7): e68805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068805> Acessado em 17/09/2017.

SILVA, RC; FERREIRA, HDS. Prevalência da anemia em crianças brasileiras, segundo diferentes cenários epidemiológicos. **Rev Nutr Campinas**. 2010;23(3):433-44.

SOEWONDO, S *et al.* Effects of iron deficiency on attention and learning processes in preschool children: Bandung, Indonesia. **Am J Clin Nutr**. 1989;50(3 Suppl):667-73.

STILES, J; JERNIGAN, TL. The Basics of Brain Development. **Neuropsychol Rev**. 2010; 20(4): 327–348.

STOLTZFUS, RJ *et al.* Effects of iron supplementation and anthelmintic treatment on motor and language development of preschool children in Zanzibar: double blind, placebo controlled study. **BMJ**. 2001;323(15) On line: <http://www.bmj.com/content/bmj/323/7326/1389.full.pdf> Acessado em 23/08/2017.



TRIVIÑO MOSQUERA, M; BEMBIBRE SERRANO, J. **Desarrollo ontogenético Del sistema nervioso central**. In Arnedo *et al.* Neuropsicología Infantil. Madrid: Panamericana, 2015.

TSAI, SJ. Attention-deficit hyperactivity disorder may be associated with decreased central brain-derived neurotrophic factor activity: Clinical and therapeutic implications. **Medical Hypotheses**.2007;68:896–99

VAN RIPPER, C; EMERICK, L. **Correção da linguagem**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.

VIEIRA, ACF *et al.* Nutritional assessment of iron status and anemia in children under 5 years old at public day care centers. **J Pediatric** (Rio J). 2007;83(4):370-6.

WHO - World Health Organisation. **Iron Deficiency Anaemia - Assessment, Prevention and Control. A guide for programme managers**. World Health Organisation: WHO/NHD/01.3; 2001.

YAVAS, MS; HERNANDORENA, CL; LAMPRECHT, RR. **Avaliação Fonológica da Criança – reeducação e terapia**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1992.

YEOM, CW *et al.* Association of peripheral BDNF level with cognition, attention and behavior in preschool children. **Child Adolesc Psychiatry Ment Health**. 2016;10:10. Published online 2016 May 19. doi: 10.1186/s13034-016-0097-4 Acessado em 28/09/2017

YOUNG, PA; YOUNG, PH. **Bases da neuroanatomia clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

ZHANG, QB *et al.* Serum Brain-derived neurotrophic factor levels in Chinese children with autism spectrum disorders: A pilot study. **Int J Devl Neuroscience**. 2014; 37:65

## **7. A R T I G O A**

Título:

**AQUISIÇÃO FONOLÓGICA EM PRÉ-ESCOLARES E  
DEFICIÊNCIA DE FERRO NÃO-ANÊMICA: UM ESTUDO  
POPULACIONAL**

## **ABSTRACT**

**Introduction** - This research aimed to analyze the phonological acquisition and its relationship with demographic data and iron deficiency in preschool children from the town of Vicente Dutra-RS.

**Method** - It was performed a cross-sectional study, using hemogram data (hemoglobin, ferritin and transferrin saturation), and data on acquisition of oral and written language in a population of 51 children (26 girls, 51%), with  $5.3 \pm 0.3$  years of age.

**Results** - It was not found an association between iron deficiency and acquisition of oral and written language. However, it was observed an association between the variables phonological acquisition and chance of writing (value),  $p = 0.006$ , and phonological acquisition and phonetic deviations ( $p = 0.012$ ).

**Conclusions** - The data found in this research suggest that it should be incorporated protocols on language development in longitudinal studies, with biomarkers and larger samples, in order to better understand the relationship of non-anemic iron deficiency with language issues in preschoolers.

**Keywords:** Iron deficiency anemia. Chil language. Chil Preschool.

## RESUMO

**Introdução** – Esta pesquisa teve o objetivo de analisar a aquisição fonológica e sua relação com dados demográficos e a deficiência de ferro em pré-escolares da cidade de Vicente Dutra-RS.

**Método** – Foi realizado estudo transversal, utilizando dados de hemograma (hemoglobina, ferritina e saturação transferrina) e dados sobre a aquisição da linguagem oral e da escrita numa população de 51 crianças (26 meninas, 51%), com  $5,3 \pm 0,3$  anos de idade.

**Resultados** – Não foi encontrada associação da deficiência de ferro com aquisição da linguagem oral e escrita. Contudo, foi observada associação entre as variáveis aquisição fonológica e hipótese de escrita (valor sonoro),  $p=0,006$ , e aquisição fonológica e desvios fonéticos ( $p=0,012$ ).

**Conclusões** – Os dados encontrados nesta pesquisa sugerem que sejam incorporados protocolos sobre o desenvolvimento da linguagem em estudos longitudinais, com biomarcadores e amostras maiores, de forma a melhor compreender a relação da deficiência de ferro não-anêmica com questões de linguagem em pré-escolares.

**Palavras-chave:** Anemia Ferropriva. Linguagem infantil. Pré-escolar.

## **Introdução**

A deficiência de ferro é estudada há muitas décadas por estar relacionada à anemia, doença com risco de desfechos mórbidos. Essa deficiência é o déficit nutricional de maior magnitude no mundo, sendo considerada uma carência em expansão em todos os segmentos sociais, atingindo principalmente crianças menores de dois anos e gestantes. Embora ainda não haja um levantamento nacional, estudos apontam que aproximadamente metade dos pré-escolares brasileiros sejam anêmicos, portanto, cerca de 4,8 milhões de crianças<sup>1</sup>.

O ferro é importante para o Sistema Nervoso Central, pois está presente em enzimas (desidrogenase succínica, nicotinamida desidrogenase e xantina oxidase) essenciais ao metabolismo oxidativo celular, o que está diretamente ligado à eficácia da energia cerebral. A deficiência de ferro também afeta processos neurobioquímicos envolvidos com a síntese e degradação de catecolamina e serotonina, que atuam como neurotransmissores; e com a monoaminoxidase envolvida no catabolismo de catecolamina e no metabolismo da noradrenalina, que promove a integração/conexão das regiões cerebrais envolvidas no processo cognitivo da atenção<sup>2</sup>. Segundo Chudo<sup>3</sup>, a criança com deficiência de ferro pode apresentar “...retardo do crescimento, comprometimento da capacidade de aprendizagem (desenvolvimento cognitivo), da coordenação motora e da linguagem, efeitos comportamentais como a falta de atenção, fadiga, redução da atividade física e da afetividade, assim como uma baixa resistência a infecções.”

No Brasil e no exterior, poucos estudos relacionam especificamente o desenvolvimento da linguagem com a deficiência de ferro, o que motivou a elaboração desta pesquisa, mais especificamente na população de pré-escolares.

## **Método**

Foi desenvolvido um estudo transversal, observacional, e quantitativo, em uma população de crianças com  $5,3 \pm 0,3$  anos de idade, todas pré-escolares na cidade de Vicente Dutra-RS. Segundo dados do IBGE 2010, havia 784 crianças de 0 a 9 anos de idade residentes no município. Foi realizada busca ativa das crianças através da divulgação do projeto em reuniões nas Escolas de Educação Infantil, visitas domiciliares das Agentes Comunitárias de Saúde e Visitadoras do Programa Primeira

Infância Melhor. Foram incluídas no estudo crianças que completavam 5 anos em 2014, sendo excluídas crianças portadoras de doenças crônicas que afetassem o desenvolvimento neuropsicomotor, segundo informações da Secretaria Municipal de Saúde. A coleta de dados ocorreu no período de junho a dezembro de 2014, inicialmente com a coleta dos exames laboratoriais e dados antropométricos, organizada e coletada pela equipe de saúde do município. Na ausência da criança que já estava agendada, era realizado um contato para organizar nova data para coleta e demais esclarecimentos. Após, as amostras foram enviadas para o laboratório de análises clínicas de referência do município, onde foram medidas: hemoglobina, ferritina, transferrina, saturação da transferrina, capacidade ferropéxica, hematócrito, VCM e RDW. Foram considerados com deficiência de ferro, os que apresentassem hemoglobina < 11,5g/dl e/ou ferritina < 12mg/l, conforme recomenda a Organização Mundial de Saúde<sup>4</sup>. Posteriormente, para investigar a linguagem oral foi utilizado o protocolo de Avaliação Fonológica da Criança – AFC<sup>5</sup> e os resultados foram classificados em Aquisição Fonológica Completa e Incompleta<sup>6</sup>. Na sequência, as crianças receberam uma folha de autoditado, com sete desenhos, para que representasse graficamente o nome de cada um deles a fim de analisar a hipótese de escrita. Os desenhos a serem escritos eram: faca, uva, flor, carro, sapo, bola e igreja. A estratégia de investigar a hipótese de escrita por meio de um autoditado é utilizada rotineiramente no ambiente escolar e em investigações que buscam identificar o desenvolvimento da escrita infantil<sup>7-9</sup>, tais como observam os pressupostos do modelo teórico de desenvolvimento de Ehri<sup>10</sup>. Nesta pesquisa, o resultado da avaliação visou especificamente verificar a existência de alguma representação sonora, ou escrita com valor sonoro convencional (relação fonema-grafema), nas hipóteses de escrita de cada figura<sup>9,10</sup>. Para esse julgamento, cada palavra foi analisada por dois fonoaudiólogos a fim de identificar a presença de pelo menos uma representação sonora em cada palavra. Quando havia essa concordância, a palavra recebia 1 ponto, portanto, os dados resultantes do autoditado de cada criança foram apresentados em uma escala de 0 a 7, sendo 0 (zero) quando nenhuma palavra teve representação sonora e 7 (sete) quando todas as palavras apresentaram pelo menos uma representação fonema-grafema. A avaliação da linguagem foi precedida por uma triagem auditiva, a fim de garantir a integridade da acuidade auditiva e a exclusão dessa variável como causa de atrasos de linguagem. Foi realizada uma meatoscopia para identificar cerúmen em excesso ou outro componente que impedisse a realização da triagem auditiva. A avaliação prosseguiu com medidas de imitânciometria acústica, por

meio de Imitanciometro marca *Interacoustics*, modelo AT235, onde foram realizadas as provas de timpanometria e pesquisa do Reflexo Acústico, com tom de sonda de 226 Hz. Os reflexos acústicos pesquisados foram: ipsilateral, para as frequências de 1000 e 2000 Hz; e contralateral para as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz. A intensidade máxima do reflexo acústico foi de 120 dB. Nenhuma das crianças apresentou alteração que tivesse como consequência a sua exclusão do estudo.

Ao final, das 60 crianças que completavam 5 anos de idade em 2014, matriculadas na educação infantil do município, 9 não compareceram para os exames laboratoriais. Portanto, a população deste trabalho foi de 51 crianças. Os resultados foram analisados através do programa estatístico SPSS versão 21.0.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre através da submissão à Plataforma Brasil, conforme CAAE: 23517313.0.0000.5327 e os responsáveis pelas crianças assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## **Resultados**

A Tabela 1 apresenta as características da população estudada, considerando que a população de 51 crianças corresponde a 85% dos estudantes de 5 anos de idade matriculados na rede de educação infantil do município.

A Tabela 2 apresenta os dados da aquisição fonológica e sua associação com dados antropométricos e deficiência de ferro. Foram encontradas 15 (29,4%) crianças com ferropenia na população estudada e associação estatisticamente significativa entre aquisição de linguagem e IMC (Índice de Massa Corporal).

A Tabela 3 apresenta especificamente dados da associação entre aquisição fonológica, desvios fonéticos e hipótese de escrita com valor sonoro.

## **Discussão**

A deficiência de ferro é um problema reconhecido na população brasileira e está ligada a diversos aspectos do desenvolvimento infantil, entre eles, memória e aprendizagem. Ao mesmo tempo, a linguagem é uma função cortical associada à memória e utilizada no ato de aprender. Sendo assim, este estudo justifica-se pelo seu

diferencial metodológico, primeiramente, por tratar-se de um estudo populacional e, em segundo lugar, porque é pouco frequente encontrar trabalhos de investigação que associam dados oriundos de exame de sangue com protocolos de linguagem na população infantil.

A análise dos dados da Tabela 2 mostra que não houve associação entre aquisição fonológica e deficiência de ferro. Ao revisar a literatura são encontrados diversos estudos realizados com população de crianças<sup>11-15</sup>, relacionando deficiência de ferro com alterações cognitivas ou testes neuropsicológicos, em amostras com idades variadas, entre recém-nascidos e pré-escolares, os quais sugerem certas evidências de déficit cognitivo e comportamental em suas conclusões. Especificamente sobre o desenvolvimento da linguagem e a anemia ferropriva, foram encontrados apenas dois estudos desenvolvidos no Brasil<sup>16,17</sup>, que apontaram uma associação significativa entre anemia ferropriva e linguagem, ressaltando, porém, que a reposição de ferro foi eficaz para o reequilíbrio dessa relação, portanto, não se estabeleceram consequências crônicas na maioria dos casos.

Contudo, cabe também observar que outros estudos corroboram com os achados sem significância estatística. Pratt e Khan<sup>18</sup> realizaram metanálise em 21 pesquisas recentes, desenvolvidas sobre a deficiência de ferro não-anêmica e os principais desfechos para a saúde e/ou o desenvolvimento humano, entre eles, questões cognitivas, de escolaridade e de linguagem. Em nenhum dos casos estudados foi encontrada significância estatística, porém, os autores reconhecem que existem muitos indicativos para que sejam produzidas mais pesquisas sobre essa doença. Da mesma forma McCann e Ames<sup>13</sup> apontam que o número de trabalhos sobre essa temática é pequeno para uma avaliação definitiva da relação causal.

Quanto aos resultados encontrados na Tabela 3, que apontam significância estatística entre aquisição fonológica incompleta e desvios fonéticos, os achados corroboram com estudos que investigam atraso/desordem na linguagem oral, alterações de motricidade orofacial e dificuldades de consciência fonoarticulatória<sup>19-23</sup>. Conclui-se que mesmo a fonologia estando ligada aos processos cognitivos da linguagem, a sua expressão se dá no nível motor oral (fonético). São elementos distintos, mas correlacionados, que possivelmente se entrelaçam, numa colaboração direta no amadurecimento um do outro, tal como propõem as estratégias terapêuticas não-verbais,



onde exercício de oropráxis estão sendo utilizados como facilitadores na reabilitação dos desvios fonéticos e dos desvios fonológicos<sup>24-26</sup>.

Da mesma forma, a associação encontrada entre aquisição fonológica e sua repercussão na aquisição da escrita alfabética, pontuada pela capacidade em relacionar pelo menos um fonema a um grafema, pressupõe que a organização do arcabouço fonológico terá implicações diretas sobre a aquisição da linguagem escrita, em total acordo com os dados cotejados na literatura<sup>6,27-30</sup>.

Já sobre a associação significativa entre IMC e aquisição fonológica, descrito na Tabela 2, não foi encontrado na literatura nenhum indício que pudesse sustentar essa relação. De modo que, até o momento, demonstra ser apenas uma casualidade.

Por fim, os dados encontrados nesta pesquisa sugerem que a incorporação de protocolos sobre o desenvolvimento da linguagem em estudos longitudinais, com biomarcadores e amostras maiores, contribuirão para o melhor entendimento da relação entre deficiência de ferro não-anêmica e questões de linguagem.

## **Bibliografia**

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Informações Gerais sobre o Ferro e a Anemia por Deficiência de Ferro do Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF) da Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN).
2. GOMES AL. O cérebro e o ferro. *Acta Pediatr Port*. 2004; 35(2); 129-133.
3. CHUDO ML. Atenção à saúde infantil. Curitiba: IESDE BRASIL S/A, 2012.
4. WORLD HEALTH ORGANISATION. IRON DEFICIENCY ANAEMIA - ASSESSMENT, PREVENTION AND CONTROL. A guide for programme managers. World Health Organisation: WHO/NHD/01.3; 2001.
5. YAVAS MS; HERNANDORENA CL; LAMPRECHT RR. Avaliação Fonológica da Criança – reeducação e terapia. Porto Alegre: Artes Médicas, 1992.
6. FRANÇA MP et al. Aquisição da linguagem oral: Relação e risco para a linguagem escrita. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2004; 62(2-B): 469-472.

7. AMARAL AS et al.. Omissão de grafemas e características da sílaba na escrita infantil. *Rev. CEFAC*. 2011; 13(5): 846-855.
8. ETTORE B et al. Relação entre Consciência Fonológica e os Níveis de Escrita de escolares da 1ª série do Ensino Fundamental de escola pública do Município de Porto Real - RJ. *Rev. CEFAC*. 2008; 10(2): 149-157.
9. BARRERA SD; MALUF MR. Consciência metalingüística e alfabetização: um estudo com crianças da primeira série do Ensino Fundamental. *Psicologia: Reflexão e Crítica*. 2003; 16(3): 491-502.
10. EHRI LC. Orthographic Mapping in the Acquisition of Sight Word Reading, Spelling Memory, and Vocabulary Learning. *Scientific Studies of Reading*, 2014 18(1): 5–21.
11. NAVARRO BB et al. Effect of Chronic Iron Deficiency on Neuropsychological Domains in Infants. *Journal of Child Neurology*. 2012; 27(3): 297-303.
12. CARTER RC et al. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. *Pediatrics*. 2010; 126: 427-434.
13. McCANN JC; AMES BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 931–945.
14. STOLTZFUS RJ et al. Effects of iron supplementation and anthelmintic treatment on motor and language development of preschool children in Zanzibar: double blind, placebo controlled study. *BMJ*. 2001; 323(15).
15. SOEWONDO S et al. Effects of iron deficiency on attention and learning processes in preschool children: Bandung, Indonesia. *Am J Clin Nutr*. 1989; 50(3): 667-673.
16. SANTOS JN et al. . Favorable factors for recovering clinical features of anemic children: an exploratory study. *Rev. CEFAC*. 2011; (13): 4.
17. SANTOS JN et al. Anemia em crianças de uma creche pública e as repercussões sobre o desenvolvimento de linguagem. *Rev Paul Pediatr* 2009; 27: 67-73.

18. PRATT JJ, KHAN KS. Non-anaemic iron deficiency - a disease looking for recognition of diagnosis: a systematic review. *Eur J Haematol*. 2016; 96(6): 618-628. doi: 10.1111/ejh.12645
19. GUBIANI MB et al. Desvio fonológica e alteração praxicas orofaciais e do sistema estomatognático. *Rev. CEFAC* 2015; 17(1): 134-142.
20. RABELO ATV et al. Alterações de fala em escolares na cidade de Belo Horizonte. *J. Soc. Bras. Fonoaudiol*. 2011; 23(4): 344-350.
21. VIDOR-SOUZA D et al. A consciência fonoarticulatória em crianças com desvio fonológico. *Rev. CEFAC*. 2011;13(2): 196-204.
22. RVACHEW S et al. Characteristics of speech errors produced by children with and without delayed phonological awareness skills. *Lang Speech Hear Serv Schools*. 2007; 38(1): 60-71.
23. RVACHEW S; GRAWBURG M. Correlates of phonological awareness in preschoolers with speech sound disorders. *J Speech Lang Hear Res*. 2006; 49: 74-87.
24. KRISHNAN S. Fractionating nonword repetition: The contributions of short-term memory and oromotor praxis are different. *PLoS ONE*. 2017; 12(7): e0178356.
25. COADY JA, EVANS J. Uses and interpretations of non-word repetition tasks in children with and without specific language impairments (SLI). *International Journal of Language & Communication Disorders*. 2008; 43: 1-40.
26. GRAF EK et al. Differences in the nonword repetition performance of children with and without specific language impairment: a meta-analysis. *J Speech Lang Hear Res*. 2007; 50: 177-195.
27. FERRONI M et al. Desarrollo de la lectura y la escritura de palabras con ortografía compleja: sus predictores. *Av. Psicol. Latinoam.*[online]. 2016; 34(2): 253-271.
28. ROSAL AGC et al. Consciencia Fonologica e o Desenvolvimento do Sistema Fonologico em Crianças de Escolas Publicas e Particulares *Rev CEFAC*. 2013; 15(4): 837-846.

29. SOARES M. Letramento e Alfabetizaco: as muitas facetas. Rev. Bras. Educ. 2005; 25: 5-17.
30. MALUF MR, Habilidades Metalinguisticas e Linguagem Escrita nas Pesquisas Brasileiras. Rev. Bol. Psicol. 2006; 56(124): 67-92.

**Tabela 1: Características demográficas da população estudada**

Variáveis		n (%)
Sexo	Masculino	25 (49%)
	Feminino	26 (51%)
Faixa Etária	Anos (média)	5,3 ±0,3
Renda Familiar	Menos de 1 salário	15 (29,4%)
	2 – 3	20 (39,2%)
	3 – 4	9(17,6%)
	Mais de 4 salários	7(13,7%)
Moradia	Rural	21(41,2%)
	Urbana	30(58,8%)
Responsável	Mãe	48(94%)
	Pai	1(2%)
	Avós	1(2%)
	Padrasto	1(2%)
Duração do aleitamento	Meses mediana (P25-P75)	8,5(2,3-24)
Uso de chupeta	Sim	6 (11,8%)
	Não	45 (88,2%)
Uso de mamadeira	Sim	19(37,3%)
	Não	32(62,7%)
Desvio fonético	Sim	13 (25,5%)
	Não	38 (74,5%)
Aquisição fonológica	Completa	34(66,7%)
	Incompleta	17(33,3%)
Peso	Kg (média)	20,7±3,7
Estatura	Cm (média)	112,1±6,0

**Tabela 2 – Associação da aquisição fonológica com dados antropométricos e deficiência de ferro**

VARIÁVEIS	CATEGORIAS	AQUISIÇÃO FONOLÓGICA		P
		COMPLETA	INCOMPLETA	
Sexo	Masculino	14(41,2%)	11(64,7%)	0,198 <sup>a</sup>
	Feminino	20(58,8)	6(35,3%)	
Idade	Anos (média)	5,4±0,4	5,2±0,3	0,301 <sup>b</sup>
IMC	Kg/m <sup>2</sup> (média)	16,8±2,1	15,6±0,9	0,006 <sup>b*</sup>
Deficiência de Ferro	Sim	10(29,4%)	5(29,4%)	1,000 <sup>a</sup>
	Não	24(70,6%)	12(70,6%)	

IMC = Índice de Massa Corporal; a = Teste t; b = Correlação de Pearson; \* p<0,05; Intervalo de Confiança 95%.

**Tabela 3 – Associação entre aquisição fonológica, desvio fonético e hipótese de escrita**

		AQUISIÇÃO FONOLÓGICA		valor p
		COMPLETA	INCOMPLETA	
Hipótese de escrita com valor sonoro	Mediana (percentil)	3 (2-6)	1(0-4)	0,006 <sup>a*</sup>
Desvio Fonético	Sim n(%)	5 (14,7%)	8 (47%)	0,012 <sup>b*</sup>
	Não n(%)	29 (85,3%)	9 (53%)	

a = Correlação de Spearman; b = Qui-quadrado; \* p<0,05; Intervalo de Confiança 95%.

## **8. A R T I G O B**

Título:

**ASSOCIAÇÃO ENTRE BDNF E AQUISIÇÃO FONOLÓGICA: UM  
ESTUDO POPULACIONAL EM CRIANÇAS DE 5 ANOS DE  
IDADE**

**TÍTULO**

BDNF AND PHONOLOGICAL ACQUISITION: A POPULATION STUDY IN CHILDREN 5 YEARS OF AGE

BDNF E AQUISIÇÃO FONOLÓGICA: UM ESTUDO POPULACIONAL EM CRIANÇAS DE 5 ANOS DE IDADE

**AUTORES**

França, Maristela C T<sup>1</sup>; Azevedo, Milene U<sup>2</sup>; França, Marcio P<sup>3</sup>; Daudt, Liane E<sup>4</sup>; Riesgo, Rudimar S<sup>5</sup>.

**Grau/Cargo dos autores:**

1. Doutora, Fonoaudióloga do Hospital Nossa Senhora da Conceição 2. Mestre, Nutricionista do Município de Vicente Dutra 3. Doutor, Fonoaudiólogo, Professor da Universidade Federal do Rio Grande do Sul 4. Doutora, Hematologista, Professora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul 5. Doutor, Neuropediatra, Professor da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Instituição:**

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

**AGENCIA FINANCIADORA**

A primeira autora foi bolsista CAPES, doutorado sanduiche, na Universidad Pontificia de Salamanca – Espanha, durante o desenvolvimento deste projeto de pesquisa.

**END POSTAL E ELETRONICO**

End.: Av Mariland, 1730/402, Porto Alegre-RS, CEP 90.440-190

E-mail: maristela@franca.bio.br



## ABSTRACT

Introduction - This research aimed to analyze the children's language components and its relationship with the biological marker serum BDNF, in a population of 51 children under 5 years of age, from the town of Vicente Dutra-RS.

Method - Cross-sectional study, using data from the serum BDNF level of the studied children and data about the oral language acquisition and verification of the existence of sound value in the letters of the alphabet.

Results - The findings showed statistically significant difference, where children with complete phonological acquisition presented lower serum BDNF levels than children with language delay ( $p = 0.01$  - CI 95%), and when relating to the acquisition of writing (hypothesis of writing punctuated by sound value), the result proved not to be significant ( $p = 0.444$  - CI 95%).

Discussion - These findings suggest that the delay in phonological acquisition is associated with increased serum BDNF levels when compared to typical language development.

Keywords: BDNF. Child language. Preschool.

## RESUMO

**Introdução** – Esta pesquisa teve o objetivo de analisar componentes da linguagem infantil e sua relação com o marcador biológico BDNF sérico, numa população de 51 crianças com 5 anos de idade, da cidade de Vicente Dutra-RS.

**Método** –Estudo transversal, utilizando dados do nível sérico do BDNF das crianças estudadas e dados sobre a aquisição da linguagem oral e verificação da existência de valor sonoro nas letras.

**Resultados** – Os achados mostraram diferença estatística significativa, onde crianças com aquisição fonológica completa apresentaram nível sérico de BDNF inferior ao das crianças com atraso na linguagem ( $p = 0,010$  – IC 95%) e ao relacionar com a aquisição da escrita (hipótese de escrita pontuada pelo valor sonoro), o resultado não mostrou significância ( $p = 0,444$  – IC 95%).

**Discussão** – Esses achados sugerem que o atraso na aquisição fonológica esteja associado ao aumento do nível sérico do BDNF quando comparado ao desenvolvimento típico da linguagem.

**Palavras-chave:** BDNF. Linguagem infantil. Pré-escolar.

## **Introdução**

A linguagem infantil necessita do amadurecimento de capacidades e habilidades complexas regidas pela fluência natural do crescimento orgânico, mergulhado no espaço sócio-cultural-emocional onde a criança se desenvolve. A linguagem é mediada por áreas delimitadas do córtex cerebral e amplamente ligadas ao sistema nervoso central como um todo<sup>1</sup>, resultando num sistema de comunicação interno e externo. É possível observar que a linguagem evolui como num processo contínuo desde o nascimento até completar a aquisição fonológica, que será requisitada para o aprendizado da linguagem escrita<sup>2</sup>. O desenvolvimento da estrutura cerebral encontra-se irremediavelmente relacionado ao desenvolvimento cognitivo, emocional e comportamental do indivíduo. A família das neurotrofinas é amplamente estudada por sua ligação com o desenvolvimento cognitivo. Estão presentes no sistema nervoso central e no sistema nervoso periférico e são responsáveis pela nutrição, desenvolvimento e conservação desses sistemas, bem como, pela plasticidade neuronal<sup>3</sup>.

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é, entre as neurotrofinas, a mais estudada nos dias de hoje. Maisonpierre e colaboradores<sup>4</sup> demonstraram que a forma madura dessa proteína é igual em todos os mamíferos e está amplamente distribuída no sistema nervoso central, concentrando-se nos corpos mamilares, protuberância, colículos, hipocampo, córtex frontal e trato olfatório. O BDNF tem recebido destaque por apresentar-se associado ao desenvolvimento e manutenção de funções normais do cérebro; e por ser um importante mediador da eficácia sináptica, conectividade neuronal e plasticidade<sup>5</sup>.

Este estudo teve o objetivo de investigar a relação dos níveis séricos de BDNF com a aquisição da linguagem oral e com o nível de desenvolvimento da escrita em pré-escolares; foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre através da submissão à Plataforma Brasil, conforme CAAE: 23517313.0.0000.5327, e os responsáveis pelas crianças assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## **Método**

Foi desenvolvido um estudo transversal, observacional, e quantitativo, em uma população de crianças com  $5,3 \pm 0,3$  anos de idade, todas pré-escolares da cidade de

Vicente Dutra-RS. Segundo dados do IBGE 2010, havia 784 crianças de 0 a 9 anos de idade residentes no município. Foi realizada busca ativa por meio de divulgação do projeto em reuniões nas Escolas de Educação Infantil, visitas domiciliares das Agentes Comunitárias de Saúde e Visitadoras do Programa Primeira Infância Melhor. Foram incluídas no estudo crianças que completavam 5 anos em 2014, sendo excluídas crianças portadoras de doenças crônicas que afetassem o desenvolvimento neuropsicomotor, segundo informações da Secretaria Municipal de Saúde. A coleta de dados ocorreu no período de junho a dezembro de 2014, inicialmente com a coleta dos exames laboratoriais e dados antropométricos, organizada e coletada pela equipe de saúde do município, que nos casos de ausência da criança, era reagendada para nova coleta. Após, as amostras foram enviadas para o Laboratório de Psiquiatria Molecular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde foram medidos os níveis de BDNF soro utilizando um *kit BDNF specific sandwich ELISA*. Posteriormente, para investigar a linguagem oral foi utilizado o protocolo de Avaliação Fonológica da Criança – AFC<sup>6</sup> e os resultados foram classificados em Aquisição Fonológica Completa e Incompleta<sup>2</sup>. Na sequência, as crianças receberam uma folha de autoditado, com sete desenhos, para que representasse graficamente o nome de cada um deles a fim de analisar a hipótese de escrita. Os desenhos a serem escritos eram: faca, uva, flor, carro, sapo, bola e igreja. A estratégia de investigar a hipótese de escrita por meio de um autoditado é utilizada rotineiramente no ambiente escolar e em investigações que buscam identificar o desenvolvimento da escrita infantil<sup>7-9</sup>, tais como observam os pressupostos do modelo teórico de desenvolvimento de Ehri<sup>10</sup>. Nesta pesquisa, o resultado da avaliação visou especificamente verificar a existência de alguma representação sonora, ou escrita com valor sonoro convencional (relação fonema-grafema), nas hipóteses de escrita de cada figura<sup>9,10</sup>. Para esse julgamento, cada palavra foi analisada por dois fonoaudiólogos a fim de identificar a presença de pelo menos uma representação sonora em cada palavra. Quando havia essa concordância, a palavra recebia 1 ponto, portanto, os dados resultantes do autoditado de cada criança foram apresentados em uma escala de 0 a 7, sendo 0 (zero) quando nenhuma palavra teve representação sonora e 7 (sete) quando todas as palavras apresentaram pelo menos uma representação fonema-grafema. A avaliação da linguagem foi precedida por uma triagem auditiva, a fim de garantir integridade da acuidade auditiva e a exclusão dessa variável como causa de atrasos de linguagem. Foi realizada uma meatoscopia para identificar cerúmen em excesso ou outro componente que impedisse a realização da triagem auditiva. A avaliação

prosseguiu com medidas de imitânciometria acústica, utilizando Imitanciómetro marca Interacoustics, modelo AT235, onde foram realizadas as provas de timpanometria e pesquisa do Reflexo Acústico, com tom de sonda de 226 Hz. Os reflexos acústicos pesquisados foram: ipsilateral, para as frequências de 1000 e 2000 Hz; e contralateral para as frequências de 500, 1000, 2000 e 4000 Hz. A intensidade máxima do reflexo acústico foi de 120 dB. Nenhuma das crianças apresentou alteração que tivesse como consequência a sua exclusão do estudo.

Ao final, das 60 crianças que completavam 5 anos de idade em 2014, matriculadas na educação infantil do município, 9 não compareceram para os exames laboratoriais. Portanto, a população deste trabalho foi de 51 crianças.

Os resultados foram avaliados através do programa estatístico SPSS versão 21.0. As variáveis categóricas foram representadas pela frequência absoluta e relativa. Para as variáveis quantitativas foi realizado o teste de normalidade para verificar as distribuições. As variáveis com distribuição normal foram representadas por média e desvio padrão. Já as com distribuição assimétrica foram representadas pela mediana e amplitude entre quartis. Foram realizados testes bivariados para as variáveis quantitativas (teste t ou Mann-Whitney, ANOVA, correlação de Pearson ou Spearman) e para as variáveis categóricas (teste de qui-quadrado). O nível de significância utilizado foi de 0,05.

## **Resultados**

A Tabela 1 apresenta as características demográficas da população estudada, considerando que a população de 51 crianças corresponde a 85% dos estudantes de 5 anos de idade matriculados na rede de educação infantil do município.

A tabela 2 apresenta os níveis de BDNF soro e sua associação com as características da população e desenvolvimento da linguagem oral. Destaque para a significância estatística na relação entre aquisição fonológica e níveis de BDNF ( $p = 0,010 - IC 95\%$ ), sendo que as crianças com aquisição fonológica completa apresentaram níveis mais baixos de BDNF ( $0,020 \pm 0,008$ ).

Além desses achados, foi observada associação entre as variáveis aquisição fonológica e hipótese de escrita com valor sonoro,  $p=0,006$  (IC 95% – Teste de M-W), onde a mediana (P25-75) das crianças com aquisição fonológica completa e incompleta foram, respectivamente, 3(2-6) e 1(0-4).

## **Discussão**

BDNF é uma proteína secretada que ajuda na sobrevivência neuronal e na neurogênese, permitindo o crescimento e a diferenciação de novos neurônios e sinapses, com achados que se relacionam com memória, aprendizagem e neuroplasticidade. Cabe ressaltar, que a maior parte dos estudos com BDNF soro são realizados com população adulta e, na última década, formou extensa produção científica associada à doença de Alzheimer, depressão, autismo, Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), Parkinson, entre outras, tornando-se um biomarcador para doenças psiquiátricas<sup>11</sup>. Sendo assim, este estudo justifica-se pelo seu diferencial metodológico, primeiramente, por tratar-se de um estudo populacional e, em segundo lugar, porque é pouco frequente encontrar trabalhos de investigação que associam dados oriundos de exame de sangue com protocolos de linguagem na população infantil.

Somente um estudo foi encontrado para cotejar dados de BDNF com população de pré-escolares. Esta pesquisa foi desenvolvida por Yeom *et al.*<sup>12</sup> com 28 crianças coreanas, idade média de  $6,16 \pm 0,6$  anos, utilizando níveis séricos de BDNF e provas psicométricas. Os resultados mostraram que os níveis séricos de BDNF foram negativamente correlacionados com o Quociente de Inteligência (QI) da escala completa KEDI-WISC (FSIQ,  $r = -0,39$ ,  $p = 0,04$ ) e IQ verbal (VIQ,  $r = -0,05$ ,  $p = 0,01$ ). Portanto, os resultados sugerem que elevados níveis de BDNF periférico podem estar correlacionados negativamente com inteligência, problemas comportamentais e deficiência intelectual na pré-escola. Esses dados corroboram com os achados de que o atraso na aquisição fonológica esteja associado ao aumento do nível sérico quando comparado ao desenvolvimento típico ( $p=0,10$  – IC 95%). Portanto, existem indicativos para propor estudos semelhantes em outras amostras dessa população, a fim de melhor

compreender essa relação e confirmar se uma concentração elevada de BDNF soro pode revelar-se como biomarcador para tais problemas em pré-escolares.

Quanto aos estudos com população infantil, Scassellati *et al.*<sup>13</sup> investigaram 45 crianças diagnosticadas com TDAH, pareadas por sexo e idade e encontraram resultados que mostram que os níveis séricos de BDNF em pacientes com TDAH não foram diferentes dos controles. Outro estudo, de Shim *et al.*<sup>14</sup>, analisaram 41 crianças com TDAH sem tratamento medicamentoso e 107 controles, onde os resultados dos níveis séricos médios de BDNF foram significativamente maiores nos pacientes com TDAH do que nos controles ( $F = 16,968$ ,  $p < 0,001$ ). Já o estudo de revisão, desenvolvido por Tsai<sup>15</sup>, conclui que fatores clínicos associados à diminuição do BDNF podem desempenhar um importante papel na patogênese do TDAH e esta hipótese pode ajudar a melhorar o entendimento e fornecer novas estratégias de tratamento para este transtorno.

Zhang *et al.*<sup>16</sup> estudaram 60 crianças com diagnóstico de autismo (48 meninos) e um grupo controle pareado por sexo e idade. Os resultados indicaram que os níveis médios de BDNF no soro foram significativamente maiores ( $P < 0,0001$ ) em crianças com espectro autista em comparação com os controles. Em outro estudo, desenvolvido na Noruega, Bryn *et al.*<sup>17</sup> avaliaram 65 crianças autistas (51 meninos, com idade de média 11,7 anos) e 30 controles (14 meninos, com idade de média 11,3 anos). Os resultados apresentaram moderada associação com o espectro autismo. Qin<sup>18</sup> et al. realizaram metanálise de estudos que relacionassem BDNF periférico com crianças autistas e seus controles. Foram selecionados 19 estudos, com 2896 participantes, e os resultados mostraram que crianças com espectro autista tinham aumento significativo dos níveis sanguíneos periféricos de BDNF em comparação com controles (Hedges  $g$ , 0.490; IC 95%, 0,185-0,794;  $P = 0,002$ ). Os autores concluíram que crianças com espectro autista têm os níveis sanguíneos periféricos de BDNF elevados, fortalecendo a evidência clínica de um perfil de fator neurotrófico anormal nesta população.

Hadjiu<sup>19</sup> desenvolveu estudo em 182 bebês, entre 7 dias e 12 meses de idade, com diferentes graus de encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) perinatal, utilizando nível sérico de BDNF, no período de recuperação. Um nível mais alto de BDNF foi associado a melhor proteção do cérebro. Por outro lado, baixos níveis de BDNF soro de recém-nascidos com EHI perinatal constituíram-se num critério objetivo de prognóstico para alterações neuropsiquicomotoras.

Ghassabian *et al.*<sup>20</sup> avaliaram a relação do BDNF com desenvolvimento infantil em crianças acompanhadas até os 3 anos de idade. Os autores concluem que os níveis de BDNF em neonatos podem ser afetados pelas características do estilo de vida materno e, mais especificamente, o BDNF neonatal mais baixo pode ser um biomarcador de alterações futuras no neurodesenvolvimento em recém-nascidos prematuros.

Sobre os achados que associam BDNF às variáveis peso e IMC em crianças, não foram encontrados dados para cotejar. Somente um estudo numa amostra de adultos diabéticos, tratando do poliformismo *BDNF* Val66Met.

Por fim, mesmo reconhecendo que o desenvolvimento infantil é influenciado por múltiplos fatores, os dados obtidos neste estudo oferecem uma associação original para a literatura científica, especialmente, ao apontar níveis mais elevados de BDNF em crianças com atraso na aquisição da linguagem. Trata-se de um estudo complexo, que merece ser replicado em amostras maiores e em populações diferentes, para cotejar com estes achados.

## **Bibliografia**

1. ROTTA NT; GUARDIOLA A. Distúrbios de aprendizagem. In: DIAMENT, A; CYPEL, S. Neurologia Infantil. 3° ed. São Paulo: Atheneu, 1996.
2. FRANÇA MP et al. Aquisição da linguagem oral: Relação e risco para a linguagem escrita. Arquivos de Neuropsiquiatria. 2004; 62(2-B): 469-472.
3. HUANG EJ; REICHARDT LF. Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function. Annu. Rev. Neurosci. 2001; 24:4677–4736.
4. MAISONPIERRE PC et al. NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: Parallel as well as reciprocal patterns of expression. Neuron. 1990; 5(4); 501–509.
5. ADACHI N et al. New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brainrelated diseases. World J Biol Chem. 2014; 5(4): 409-428.



6. YAVAS MS; HERNANDORENA CL; LAMPRECHT RR. Avaliação Fonológica da Criança – reeducação e terapia. Porto Alegre: Artes Médicas, 1992.
7. AMARAL AS et al. Omissão de grafemas e características da sílaba na escrita infantil. Rev. CEFAC. 2011; 13(5): 846-855.
8. ETTORE B et al. Relação entre Consciência Fonológica e os Níveis de Escrita de escolares da 1ª série do Ensino Fundamental de escola pública do Município de Porto Real - RJ. Rev. CEFAC. 2008; 10(2): 149-157.
9. BARRERA SD; MALUF MR. Consciência metalingüística e alfabetização: um estudo com crianças da primeira série do Ensino Fundamental. Psicologia: Reflexão e Crítica. 2003, 16(3): 491-502.
10. EHRI LC. Orthographic Mapping in the Acquisition of Sight Word Reading, Spelling Memory, and Vocabulary Learning. Scientific Studies of Reading. 2014; 18(1): 5–21.
11. MITCHELMOREA C; GEDE L. Brain derived neurotrophic factor: Epigenetic regulation in psychiatric disorders. Brain Research. 2014; 1586(24): 162-172.
12. YEOM CW et al. Association of peripheral BDNF level with cognition, attention and behavior in preschool children. Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2016; 10:10. doi: [10.1186/s13034-016-0097-4](https://doi.org/10.1186/s13034-016-0097-4)
13. SCASSELLATI C et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in attention deficit–hyperactivity disorder (ADHD). Eur Child Adolesc Psychiatry. 2014; 23: 173-177.
14. SHIM SH et al. Increased levels of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008;12; 32(8): 1824-8.
15. TSAI SJ. Attention-deficit hyperactivity disorder may be associated with decreased central brain-derived neurotrophic factor activity: Clinical and therapeutic implications. Medical Hypotheses. 2007; 68: 896-899.
16. ZHANG QB et al. Serum Brain-derived neurotrophic factor levels in Chinese children with autism spectrum disorders: A pilot study. Int J Devl Neuroscience. 2014; 37: 65-68.

17. BRYN V et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) and autism spectrum disorders (ASD) in childhood. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015; 19(4): 411-414.
18. QIN XY et al. Association of Peripheral Blood Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor With Autism Spectrum Disorder in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*. 2016; 170(11): 1079-1086.
19. HADJIU S. The role of the neurotrophic factor bdnf in perinatal hypoxicischemic encephalopathy. *Physilgical regulating medicine*. 2011. Disponível em: <https://guna.com/product/physiological-regulating-medicine-2011/attachment/theroleoftheneurotrophicfactorbdnfinperinatalhypoxicischemicencephalopathy>
20. GHASSABIAN A et al. Determinants of neonatal brain-derived neurotrophic factor and association with child development. 2017; 29(4): 1499-1511.

**Tabela 1: Características demográficas da população estudada**

Variáveis		n (%)
Sexo	Masculino	25 (49%)
	Feminino	26 (51%)
Faixa Etária	Anos (média)	5,3 ±0,3
Renda Familiar	Menos de 1 salário	15 (29,4%)
	2 – 3	20 (39,2%)
	3 – 4	9(17,6%)
	Mais de 4 salários	7(13,7%)
Moradia	Rural	21(41,2%)
	Urbana	30(58,8%)
Responsável	Mãe	48(94%)
	Pai	1(2%)
	Avós	1(2%)
	Padrasto	1(2%)
Duração do aleitamento	Meses Mediana (P25-P75)	8,5(2,3-24)
Peso	Kg (média)	20,7±3,7
Estatura	Cm (média)	112,1±6,0
Aquisição Fonológica	Completa	34(66,7%)
	Incompleta	17(33,3%)

**Tabela 2 – Associação do BDNF com características da população e linguagem**

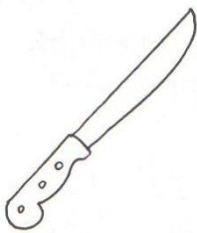
VARIÁVEIS		Níveis de BDNF	p
Sexo	Masculino	0,021±0,009	0,611 <sup>a</sup>
	Feminino	0,023±0,008	
Faixa Etária	Anos	r = -0,003	0,983 <sup>b</sup>
Moradia	Rural	0,024±0,009	0,276 <sup>a</sup>
	Urbana	0,021±0,009	
Aleitamento Materno	Meses (mediana)	r <sub>s</sub> = -0,019	0,907 <sup>c</sup>
Peso	Kg (média)	r = -0,286	0,046 <sup>b*</sup>
Estatura	Cm (média)	r = -0,116	0,428 <sup>b</sup>
IMC	Kg/m <sup>2</sup> (média)	r = -0,316	0,027 <sup>b*</sup>
Aquisição Fonológica	Completa	0,020±0,008	0,010 <sup>a*</sup>
	Incompleta	0,027±0,009	
Hipótese de Escrita (Valor Sonoro)	Escala de 1 – 7	r <sub>s</sub> = -0,112	0,444 <sup>c</sup>

IMC = Índice de Massa Corporal; a = Teste t; b = Correlação de Pearson; c = Correlação de Spearman  
 \* p<0,05; Intervalo de Confiança 95%.

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- I. Diante dos programas e dos esforços políticos para o controle da anemia, creio que a deficiência de ferro não-anêmica passa para um status mais importante no cenário epidemiológico, a priori, em países como o Brasil. Devendo ser estudada com mais atenção, a fim de se entender melhor seu efeito, crônico ou agudo, sobre o desenvolvimento da linguagem e da aprendizagem.
- II. O BDNF, por sua vez, já se apresenta como um biomarcador na epidemiologia clínica da saúde da criança. Os estudos vêm mostrando que os **níveis estão aumentados** nos casos de autismo, TDAH, e em pré-escolares está associado ao Coeficiente de Inteligência diminuído e ao atraso da aquisição fonológica; por outro lado, mostram-se protetivos para leucemia, prematuridade e hemorragia hipóxico-isquêmica. Contudo, o número de pesquisas em crianças ainda é pequeno.
- III. A relação entre linguagem oral e escrita no sistema alfabético é indissociável e a repercussão negativa dos atrasos na aquisição fonológica merece especial atenção também para sofrimentos escolares, no processo de alfabetização. Diante da vasta literatura científica, tratar e orientar crianças com atraso na aquisição da linguagem, bem como, estimular a consciência fonológica desde a educação infantil, deveriam ser medidas protocolares para os profissionais da educação e saúde.
- IV. O avanço da ciência nos desafia olhar além dos muros do cotidiano e pisar em terrenos dos quais não dominamos. Assim me senti ao encarar a temática dos biomarcadores, da hematologia e da fisiologia.

Nº \_\_\_\_\_

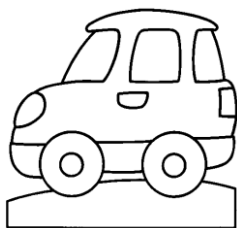


---

---



---



---



---



---



---

Nº \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Sexo: M F

Escola: \_\_\_\_\_ Turma: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA**

Imitanciometro AT235

<b>OD</b>
Curva: _____
Reflexos:
IpsiLat 1000Hz = _____
IpsiLat 2000Hz = _____
ContraLat 500Hz = _____
ContraLat 1000Hz = _____
ContraLat 2000Hz = _____
ContraLat 4000Hz = _____

<b>OE</b>
Curva: _____
Reflexos:
IpsiLat 1000Hz = _____
IpsiLat 2000Hz = _____
ContraLat 500Hz = _____
ContraLat 1000Hz = _____
ContraLat 2000Hz = _____
ContraLat 4000Hz = _____

Meatoscopia:

Obs.:

**AVALIAÇÃO DA LINGUAGEM**

LINGUAGEM ORAL

Aquisição fonológica: ( ) completa ( ) incompleta

Apresenta desvios fonológicos? ( ) não ( ) sim, quais?

Apresenta desvios fonéticos? ( ) não ( ) sim, quais?

Faz uso de bico: ( ) não ( ) sim

Faz uso de mamadeira: ( ) não ( ) sim

LINGUAGEM ESCRITA

Desenvolvimento de escrita (hipóteses com valor sonoro):

Obs.:

Prezado(a) Diretor(a).

Estamos desenvolvendo uma pesquisa com o objetivo de analisar o desenvolvimento da linguagem infantil e sua relação com anemia ferropriva e níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), por essa razão, convidamos sua escola a participar deste projeto.

Seguem informações sobre a pesquisa:

**1. NATUREZA DA PESQUISA:** Esta é uma pesquisa que tem como finalidade identificar a relação entre o desenvolvimento da linguagem, anemia ferropriva e possíveis alterações nos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em crianças do município de Vicente Dutra-RS.

**2. PARTICIPANTES DA PESQUISA:** Serão convidadas nesta pesquisa, somente crianças de 5 e 6 anos de idade do Município de Vicente Dutra-RS, cujos pais autorizarem a participação dos filhos por meio de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

**3. ENVOLVIMENTO NA PESQUISA:** Ao participar deste estudo será realizada uma avaliação da linguagem oral e da audição da criança, com a pesquisadora Fonoaudióloga Maristela C. T. França, no próprio ambiente escolar, em sala/local, data e horário previamente combinados com a direção da escola. A avaliação é individual e o tempo estimado para essas avaliações é de 20 minutos para cada criança.

**4. RISCOS E DESCONFORTO:** A participação nesta pesquisa não traz maiores desconfortos e é considerada de risco mínimo, conforme a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

**5. CONFIDENCIALIDADE:** Todas as informações coletadas nesta investigação são estritamente confidenciais. Acima de tudo interessam os dados coletivos e não aspectos particulares de cada entrevistado. As informações individuais serão fornecidas somente aos responsáveis, se assim desejarem.

**6. BENEFÍCIOS:** Ao participar desta pesquisa, a criança que apresentar alterações na linguagem e/ou audição será automaticamente encaminhada aos serviços de saúde do Município para as orientações necessárias. Esperamos que futuramente os resultados deste estudo sejam usados em benefício de outras crianças.

**7. PAGAMENTO:** Você não terá nenhum tipo de despesa por participar deste estudo, bem como não receberá nenhum tipo de pagamento por sua participação.

No entanto, solicitamos sua colaboração para que possamos obter melhores resultados nesta investigação. Sempre que quiser mais informações, pode entrar em contato com a pesquisadora Maristela França pelo telefone (51) 9196.4448 ou pelo e-mail: [maristela@franca.bio.br](mailto:maristela@franca.bio.br).

Após estes esclarecimentos, solicitamos sua autorização para que a escola sob sua direção participe da pesquisa.

### AUTORIZAÇÃO

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, diretor(a) da \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_,  
autorizo a realização da pesquisa com nossos alunos.

\_\_\_\_\_  
Assinatura  
Maristela C T França

\_\_\_\_\_  
Assinatura do diretor(a)

Vicente Dutra, RS, \_\_\_\_/\_\_\_\_/2014.

Agradecemos a sua autorização e colocamo-nos à disposição para esclarecimentos adicionais com o responsável pela pesquisa Prof. Dr. Marcio Pezzini França do Curso de Graduação em Fonoaudiologia / Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (51) 3308.5601. Outras informações, no Comitê de Ética em Pesquisa UFRGS (51) 3308.3629.



Estamos convidando a criança através do consentimento de seu responsável a participar, como voluntária, da pesquisa citada abaixo:

**PESQUISA:** ANEMIA FERROPRIVA E NÍVEIS DO FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) E SEU EFEITO SOBRE O DESENVOLVIMENTO DA LINGUAGEM INFANTIL

**1. NATUREZA DA PESQUISA:** Esta é uma pesquisa que tem como finalidade identificar a relação entre o desenvolvimento da linguagem, anemia ferropriva e possíveis alterações nos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em crianças do município de Vicente Dutra-RS.

**2. PARTICIPANTES DA PESQUISA:** Serão convidadas nesta pesquisa, crianças de 5 e 6 anos de idade do Município de Vicente Dutra-RS.

**3. ENVOLVIMENTO NA PESQUISA:** Ao participar deste estudo será realizada uma avaliação da linguagem oral e da audição da criança, com a pesquisadora Fonoaudióloga Maristela C. T. França, no próprio ambiente escolar, sem prejuízo às atividades pedagógicas, em data e horário previamente combinado com a direção da escola em que a criança estuda. O tempo estimado para essas avaliações é de 20 minutos. Você tem a liberdade de se recusar a participar e tem a liberdade de desistir de participar em qualquer momento que decida sem qualquer prejuízo. No entanto, solicitamos sua colaboração para que possamos obter melhores resultados da pesquisa. Sempre que você queira mais informações sobre este estudo podem entrar em contato com a pesquisadora Maristela França pelos telefones (51) 9196.4448.

**4. RISCOS E DESCONFORTO:** A participação nesta pesquisa não traz maiores desconfortos e é considerada de risco mínimo, conforme a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

**5. CONFIDENCIALIDADE:** Todas as informações coletadas nesta investigação são estritamente confidenciais. Acima de tudo interessam os dados coletivos e não aspectos particulares de cada entrevistado. As informações individuais serão fornecidas somente aos responsáveis, se assim desejarem.

**6. BENEFÍCIOS:** Ao participar desta pesquisa, a criança que apresentar alterações na linguagem e/ou audição será automaticamente encaminhada aos serviços de saúde do Município para as orientações necessárias. Esperamos que futuramente os resultados deste estudo sejam usados em benefício de outras crianças.

**7. PAGAMENTO:** Você não terá nenhum tipo de despesa por participar deste estudo, bem como não receberá nenhum tipo de pagamento por sua participação.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para que seu(sua) filho(a) participe desta pesquisa.

#### CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, aceito participar desta pesquisa.

Assinatura

Maristela C T França

Pesquisadora

Assinatura

Nome da criança:

Nome do responsável:

Vicente Dutra, RS, \_\_\_\_/\_\_\_\_/2014.

Agradecemos a sua autorização e colocamo-nos à disposição para esclarecimentos adicionais com o responsável pela pesquisa Prof. Dr. Marcio Pezzini França do Curso de Graduação em Fonoaudiologia / Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (51) 3308.5601. Outras informações, no Comitê de Ética em Pesquisa UFRGS (51) 3308.3629.




Estado do Rio Grande do Sul  
**Prefeitura Municipal de Vicente Dutra**  
CNPJ: 87.612.883/0001-79



**AUTORIZAÇÃO PARA PESQUISA**

Autorizo o Prof Marcio P. França a utilizar os dados de protocolo das crianças de 5 anos de idade, coletados no Município de Vicente Dutra-RS, para a pesquisa sobre Anemia Ferropriva, BDNF e desenvolvimento da linguagem infantil (audição, linguagem oral e escrita).

Vicente Dutra, 3 de dezembro de 2014.

  
**Claudia Bohrer**  
Secretária Municipal de Saúde  
Vicente Dutra-RS