

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ISIS MATIAS EING CUSTÓDIO**

**FRAQUITALQUINA COMO BIOMARCADOR SÉRICO DE  
DEFICIÊNCIA INTELECTUAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

**CRICIÚMA**

**2019**

**ISIS MATIAS EING CUSTÓDIO**

**FRAQUITALQUINA COMO BIOMARCADOR SÉRICO DE  
DEFICIÊNCIA INTELECTUAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde para  
obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Pastoris Muller

**CRICIÚMA  
SETEMBRO 2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

C987f Custódio, Isis Matias Eing.

Fraquitalquina como biomarcador sérico de  
deficiência intelectual em crianças e adolescentes  
/ Isis Matias Eing Custódio. - 2019.

63 p. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do  
Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação  
em Ciências da Saúde, Criciúma, 2019.

Orientação: Alexandre Pastoris Muller.

1. Deficiência Intelectual - Tratamento. 2.  
Deficiência Intelectual - Diagnóstico. 3.  
Fraquitalquina. 4. Inflamação. 5. Cognição. I.  
Titulo.

CDD 23. ed. 616.858

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101  
Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC

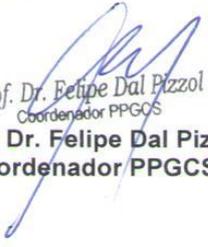


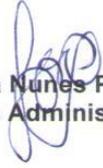
UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC  
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA - PROACAD  
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)  
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 609 de 14.03.2019

---

#### ATA DE MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – Nº 328

Com início às 13:30 (treze horas e trinta minutos) do dia dez do mês de setembro de 2019 (dois mil e dezenove), realizou-se, na sala 304, do Bloco R2 do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), o seminário formal de apresentação dos resultados da dissertação de Mestrado de **Isis Matias Eing** sob a orientação do Prof. Dr. Alexandre Pastoris Müller, intitulada "**FRAQUITALQUINA COMO MARCADOR SÉRICO DE DEFICIÊNCIA INTELECTUAL LEVE NÃO ESPECIFICADA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**". A dissertação foi examinada por uma banca examinadora constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. Cinara Ludvig Gonçalves (Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC) – Conceito final: Aprovada, Prof. Dr. Eduardo Pacheco Rico (Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC) – Conceito final: Aprovada e Profa. Dra. Julia Dubois Moreira (Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC) – Conceito final: Aprovada. Com o resultado final: **APROVADA**, a aluna finalizou seus estudos em nível de Mestrado, fazendo jus ao grau de MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE. Os trabalhos foram concluídos às 14:30 (quatorze horas e trinta minutos), dos quais eu, Fernanda Nunes Peruchi, Assistente Administrativo do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC lavrei a presente ata, que assino juntamente com o Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol, Coordenador do Programa. Criciúma, 10 (dez) de setembro de 2019 (dois mil e dezenove).

  
Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol  
Coordenador PPGCS

  
Fernanda Nunes Peruchi  
Assistente Administrativo

### **Folha informativa**

A dissertação foi elaborada seguindo a Resolução N.07/2015 do Colegiado do PPGCS/UNESC, que aprova elementos mínimos a constar na versão final de teses de doutorado e dissertações de mestrado. Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Biomedicina Translacional do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) em parceria com o Centro de Centro Especializado em Reabilitação II (CERII), ambos localizados na Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma/SC.

Ao meu marido Israel Suteró Custódio e minha filha Laís Matias Custódio que,  
suportaram minha ausência, traduzida em amor e incentivo.

## AGRADECIMENTOS

O sentimento de gratidão mostra que sozinhos não somos nada e que juntos vamos mais longe. Agradeço primeiramente a Deus, por sempre estar ao meu lado como amigo, consolador e orientador. Foram vários momentos de choro, conflitos, apoio e dedicação, suas palavras e oportunidades geradas fizeram toda diferença. Nada acontece por acaso, obrigada Pai por mais essa conquista.

Ao meu marido Israel e filha Laís agradeço, por assumirem esse desafio junto comigo, somos uma família e entramos juntos nesse projeto. Obrigada pelo esforço em manter a ordem da casa já que nossa rotina ficou toda bagunçada. Obrigada pelas palavras de incentivo e pelos incontáveis abraços, beijos e afagos, o amor de vocês me faz ir além das minhas forças.

Agradeço a minha grande família: mãe, irmão, cunhadas (os), sobrinhos (as), líderes da igreja, amigas (os), por manifestar apoio e incentivo em palavras e orações, fazendo eu focar no alvo e acreditar no meu potencial. Vocês são minha teia de apoio e sei que posso contar com vocês.

Minha gratidão também ao professor doutor Alexandre Pastoris Muller por me orientar durante o mestrado. Obrigada por compreender minhas dificuldades, pelas dicas, orientações e vários e-mails trocados, conduzindo a minha caminhada científica. Você com certeza faz parte do meu sucesso.

Obrigada a todos os novos e queridos amigos, pelas aulas e seminários agradáveis, risadas, confidências e troca de experiências. Nos bastidores aprendi com vocês como pesquisar artigos, como montar a qualificação, como elaborar relatório de estágio, e até um livro emprestado do SPSS. Vocês sem dúvida merecem minha gratidão, levarei um pouco de vocês para sempre.

Parabenizo e agradeço a UNESC e de maneira muito especial ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, seus mestres, doutores e colaboradores pelo comprometimento com o ensino e a pesquisa, transmitindo conhecimento científico e valores através de uma conduta humana e solidária. Agradeço em especial a Fernanda Nunes Peruchi, secretária do PPGCS pela dedicação em responder os e-mails e me auxiliar nos trâmites institucionais. Gratidão, eterna gratidão a todos que de forma direta ou indireta me ajudaram a alcançar o objetivo de ampliar o conhecimento científico, humano e profissional, conquistando o título de mestre em ciências da saúde.

*“Feliz o homem que acha a sabedoria,  
e o homem que adquire conhecimento;  
porque melhor é o lucro que ela dá do que o da prata,  
e melhor a sua renda do que o ouro mais fino.”*

**Provérbios 3:13-14 (Bíblia Sagrada)**

## RESUMO

A Deficiência Intelectual (DI) é um transtorno com início na fase de desenvolvimento e é caracterizada por déficits funcionais (intelectuais e adaptativos), nos domínios conceitual, social e prático. É um transtorno de etiologia complexa e multifatorial sendo que a inflamação periférica crônica de baixo grau pode estar relacionada com a DI. Sabe-se que a inflamação pode alterar a integridade da barreira hematoencefálica permitindo a permeabilidade de células periféricas, patógenos e fluídos no cérebro. A perda da seletividade da barreira hematoencefálica e a ativação de células microgliais e astrócitos caracterizam a neuroinflamação e esta por sua vez está associada a déficits cognitivos, quando cronicamente ativada. O presente estudo de caso-controle, busca correlacionar marcadores inflamatórios séricos e DI leve de origem não determinada em crianças e adolescentes (n=34), com idade entre 6 e 16 anos, frequentadoras do Centro Especializado em Reabilitação II (CERII), localizado na Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma / SC / Brasil. Foram estabelecidos dois grupos de estudo, grupo DI (Deficiência Intelectual leve) e grupo controle (selecionado de forma equiparada as características do grupo DI para as variáveis sócio demográficas, sexo, idade e Índice de Massa Corporal (IMC)). Todos os participantes foram submetidos a triagem padrão para DI, incluindo histórico gestacional/ perinatal; avaliação neuropsicológica (Escala Wechsler de Inteligência para Crianças, 4ª edição - WISC-IV); avaliação nutricional (IMC); e análise bioquímica (marcadores inflamatórios séricos: Interleucina 1 $\beta$  (IL-1  $\beta$ ), Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Proteína C Reativa (PCR), Interleucina 4 (IL-4), Fraquitilquina (FKN), Proteína S100 $\beta$ ; e neurotrófina: Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF)). As análises estatísticas foram realizadas através do software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 24.0, os cálculos analíticos foram realizados com nível de significância  $\alpha = 0,05$  e intervalo de confiança de 95%. Os resultados relacionados aos níveis séricos de marcadores inflamatórios revelaram diferenças significativas unicamente para a quimiocina FKN, apresentando evidências de média superior no grupo controle ( $p < 0,001$ ) comparado ao grupo DI, sendo que não foram encontradas alterações nos níveis séricos de IL1- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , PCR, IL-4, S100 $\beta$  e BDNF. Quando avaliada a correlação entre marcadores inflamatórios séricos e os escores quantitativos do teste WISC-IV foram observadas correlações positivas entre os indicadores: FKN x QIT (Quociente de Inteligência Total) e FKN x IOP (Índice de Organização Perceptual), ( $r_s = 0,671$  e  $p = 0,002$ ;  $r_s = 0,679$  e  $p = 0,003$ , respectivamente), sendo estas correlações consideradas de nível forte. Os resultados apontam para a ausência de inflamação periférica significativa, correlações positivas entre FKN e a capacidade cognitiva e a organização perceptual e ainda influência negativa do TNF- $\alpha$  na compreensão verbal. Concluímos que a quimiocina FKN pode ser um biomarcador sérico promissor no acompanhamento do neurodesenvolvimento, apontando para a função neuroprotetora da FKN no cérebro e seu déficit relacionado com dano cognitivo. Estudos ainda precisam ser realizados para melhor compreender o papel da FKN na cognição visto que o presente estudo limitou-se a marcadores séricos, não explorando o cérebro, suas células e vias de modulação da FKN. Através deste estudo, esperamos contribuir com as investigações clínicas no complexo diagnóstico da DI e abrir caminho para novas propostas e ações efetivas de tratamento, auxiliando assim o desenvolvimento e a qualidade de vida dos indivíduos com DI leve.

**Palavras Chave:** Inflamação, Cognição, Fraquitilquina, Deficiência Intelectual Leve.

## ABSTRACT

Intellectual Disability (ID) is a disorder that begins at the development stage and is characterized by functional deficits (intellectual and adaptive) in the conceptual, social and practical domains. It is a complex and multifactorial etiology disorder, and low-grade chronic peripheral inflammation may be related to ID. It is known that inflammation can alter the integrity of the blood-brain barrier allowing the permeability of peripheral cells, pathogens and fluids in the brain. Loss of blood-brain barrier selectivity and the activation of microglial cells and astrocyte characterize neuroinflammation, consequently this is associated with cognitive deficits when chronically activated. The present case-control study seeks to correlate serum inflammatory markers and mild ID of unspecified origin in children and adolescents ( $n = 34$ ), aged between 6 to 16 years old, attending the Specialized Rehabilitation Center II (CERII), located at the University of the Extreme South of Santa Catarina (UNESC), Criciúma / SC / Brazil. Two study groups were established, the DI group (mild intellectual disability) and the control group (selected with the same characteristics of the DI group for the demographic, gender, age and Body Mass Index (BMI) variables.) All participants were submitted to a standard screening for ID, including: gestational/perinatal history, neuropsychological assessment (Wechsler Children's Intelligence Scale, 4th edition - WISC-IV), nutritional assessment (Body Mass Index - BMI) and biochemical analysis (serum inflammatory markers: Interleukin  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), C-Reactive Protein (CRP), Interleukin 4 (IL-4), Fractalkine (FKN), S100 $\beta$  Protein; and neurotrophin : Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)). Statistical analyzes were performed using the Statistical Package for Social Sciences software (SPSS) version 24.0, analytical calculations were performed with a significance level of  $\alpha = 0.05$  and a confidence interval of 95%. The results regarding serum levels of inflammatory markers revealed statistical differences only for the chemokine (FKN), presenting evidences of higher average in the control group ( $p < 0.001$ ) compared to the DI group. No changes were found in serum levels of IL- $1\beta$ , TNF- $\alpha$ , PCR, IL-4, S100 $\beta$  and BDNF. When the correlation between serum inflammatory markers and quantitative scores of the WISC-IV test were evaluated, positive correlations were observed between the indicators: FKN x IQT (Total Intelligence Coefficient) and FKN x IOP (Perceptual Organization Index), ( $r_s = 0.671$  and  $p = 0.002$ ;  $r_s = 0.679$  and  $p = 0.003$  respectively), and these correlations been considered strong levels. The results point to the absence of significant peripheral inflammation, positive correlations between FKN and cognitive ability and perceptual organization, and negative influence of TNF- $\alpha$  on verbal comprehension. We conclude that FKN chemokine may be a promising serum biomarker when monitoring neurodevelopmental, pointing to the neuroprotective function of FKN in the brain and its deficit related with cognitive damage. Other studies must to be performed to better understand the role of FKN in cognition, once the present study was limited to serum markers, not exploring the brain, its cells and FKN modulation pathways. Through this study we hope to contribute to clinical investigations in the complex diagnosis of ID and open the way for new proposals and effective treatment actions, helping the development and quality of life of individuals with mild ID.

**Key-words:** Inflammation, Cognition, Fraquitalkine, Mild Intellectual Disability.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Clivagem e funções da fraquitalquina (Adaptada de Liu et al., 2016).....	23
<b>Figura 2:</b> Fraquitalquina solúvel induzindo adenosina, e as vias de ativação dos receptores de adenosina na função neuroprotetora. (Adaptada de Luo et al., 2019).....	25
<b>Figura 3:</b> <b>A.</b> Citocinas e fatores de crescimento mediando plasticidade sináptica; <b>B.</b> Poda sináptica mediada pela glia. (Adaptada de Estes e McAllister, 2015).....	26
<b>Figura 4:</b> Avaliação neuropsicológica da capacidade intelectual utilizando protocolo de testes e tarefas da Escala Wechsler de Inteligência para Crianças – 4ª edição (WISC-IV), nos grupos Controle e DI.....	36
<b>Figura 5:</b> Análises do biomarcador fraquitalquina. <b>(A)</b> Níveis séricos de FKN nos grupos controle e DI. <b>(B)</b> Correlação entre FKN e QIT; <b>(C)</b> Correlação entre FKN e IOP.....	38
<b>Figura 6:</b> Análises do biomarcador TNF- $\alpha$ . <b>(A)</b> Níveis séricos de TNF- $\alpha$ nos grupos controle e DI. <b>(B)</b> Correlação entre TNF- $\alpha$ e ICV.....	39
<b>Figura 7:</b> Correlação entre peso ao nascer e PCR.....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- A1R – Receptor de Adenosina 1
- A2AR – Receptor de Adenosina 2A
- A3R – Receptor de Adenosina 3
- ADAM – Desintegrina e Metaloproteases (termo em inglês: *A Desintegrin and Metalloprotease*)
- ADAM10 – Enzima conversora de aminoácidos 10 (termo em inglês: *Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10*)
- ADAM17 – Enzima conversora de aminoácidos 17 (termo em inglês: *Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 17*)
- AMPA – Receptor AMPA
- APPs – Proteína Precursora Amilóide (termo em inglês: *Amyloid Precursor Protein*)
- Ars – Receptor de Adenosina
- ATP – Trifosfato de Adenosina (termo em inglês: *Adenosine triphosphate*)
- BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (termo em inglês: *Brain Derived Neurotrophic Factor*)
- BHE - Barreira Hematoencefálica (termo em inglês: *Blood-brain barrier*)
- BSF-1 – Fator 1 estimulador de células B (termo em inglês: *B cell stimulator factor 1*)
- CatS – Catepsina protease lisossômica cisteína S
- CCL2 – Ligante de quimiocina 2 (termo em inglês: *C-C Motif Chemokine Ligand 2*)
- CERII – Centro Especializado em Reabilitação II
- CID-11 – Classificação Internacional de Doenças 11
- COX-2 – Ciclo-oxigenase-2
- CX3CR1 – Receptor de Fraquitalquina
- DAMP's - Padrão Molecular Associado a Dano (termo em inglês: *Damage Associated Molecular Pattern*)
- DI – Deficiência Intelectual
- DSM-5 – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
- EPSC – Corrente ossináptica excitatória (tremo em inglês: *Excitatory Ossynaptic Current*)
- FKN – Fraquitalquina / CX3CL1
- GLT-1 Transportador astrocitário de glutamato
- Glu – Glutamato

IC – Índice de Confiança  
ICV – Índice de Compreensão Verbal  
ICV – Índice de Compreensão Verbal  
IFN – Interferon  
IFN $\gamma$  – Interferon  $\gamma$   
HGF – Fator de crescimento Hepatócito  
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana  
IgE - Imunoglobulina E  
IL-10 – Interleucina 10  
IL-1 $\beta$  – Interleucina 1 $\beta$   
IL-4 – Interleucina 4  
IL-6 – Interleucina 6  
IL-8 – Interleucina 8  
IMC – Índice de Massa Corporal  
IMO – Índice de Memória Operacional  
IOP – Índice de Organização Perceptual  
IVP – Índice de Velocidade de Processamento  
Kg – Quilogramas  
LPS – Lipopolissacarídeo  
LTP – Potencial de Longa Duração (termo em inglês: *Long term Potentiation*)  
m – Metros  
mFKN – Fraquitalquina Transmembrana  
MHCII – Complexo Principal de Histocompatibilidade II  
NF $\kappa$ B - Fator Nuclear Kappa B, (termo em inglês *Factor Nuclear Kappa B*)  
NGF – Fator de Crescimento Neural (termo em inglês: *Nervous Growth Factor*)  
NK – Células Exterminadoras Naturais (termo em inglês: *Natural killer*)  
NMDA- N-metil D-Aspartato.  
NMDAr – Receptor N-metil-d-aspartato  
PCR – Proteína C Reativa, (termo em inglês: *C-Reactive Protein*)  
PNS – Pesquisa Nacional de Saúde  
QIT – Quociente de Inteligência Total  
RAGE - Receptor para Produtos Finais de Glicação Avançada (termo em inglês: *receptor of advanced glycation end-products*)  
sFKN – Fraquitalquina solúvel

SNC – Sistema Nervoso Central

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TGF $\beta$  – Fator de Transformação do Crescimento  $\beta$  (termo em inglês: *transforming growth factor beta*)

Th2 - Células T auxiliar 2 (termo em inglês: *célula T helper 2*)

TLRs – Receptores Toll-like

TNF- $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral –  $\alpha$  (termo em inglês: *Tumor Necrosis Factor-  $\alpha$* )

WISC-IV – Escala Wechsler de Inteligência para Crianças – 4ª edição

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
1.1 DEFICIÊNCIA INTELECTUAL.....	15
1.1.1 Diagnóstico .....	16
1.1.2 Etiologia.....	18
1.2 MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA DEFICIÊNCIA INTELECTUAL.....	19
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>28</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	28
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	28
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>29</b>
3.1 COLETA DE DADOS .....	29
3.1.1 Avaliação sociodemográfica, histórico gestacional e perinatal.....	30
3.1.2 Avaliação neuropsicológica .....	30
3.1.3 Avaliação do estado nutricional .....	31
3.1.4 Avaliação bioquímica .....	32
3.2 ANÁLISES ESTATÍSTICAS .....	32
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>33</b>
4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICA, HISTÓRICO GESTACIONAL, PERINATAL E NUTRICIONAL DOS INDIVÍDUOS.....	33
4.2 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA .....	35
4.3 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS SÉRICOS.....	37
4.4 CORRELAÇÃO DO TESTE WISC-IV E MARCADORES INFLAMATÓRIOS SÉRICOS.....	37
4.5 CORRELAÇÃO DO PESO AO NASCER E OS MARCADORES INFLAMATÓRIOS SÉRICOS .....	39
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>40</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>52</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>53</b>
<b>ANEXO A – Carta de Aceite .....</b>	<b>61</b>
<b>APÊNDICE A – Tabela de classificação do estado nutricional de acordo com sexo e idade (WOH, 2011).....</b>	<b>63</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 DEFICIÊNCIA INTELECTUAL

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) relata que o termo Deficiência Intelectual (DI) equivale na Classificação Internacional de Doenças (CID-11) ao termo transtorno do desenvolvimento intelectual, sendo descrito como um transtorno com início no período do desenvolvimento (até os 18 anos de idade), incluindo déficits nas funções intelectuais e adaptativas, nos domínios conceitual, social e prático (APA, 2014).

Todas as raças e culturas estão sujeitas a DI, sua prevalência na população fica entorno de 1%, variando em decorrência da idade (ATA, 2014). Existem diferentes níveis de gravidade na DI, de acordo com Patel (2010), 85% dos indivíduos com DI possuem um nível de gravidade leve, enquanto a prevalência de DI grave é observada entorno de 6 indivíduos a cada 1.000 (ATA, 2014). Famílias com uma criança acometida por DI grave correm o risco de ter um segundo filho com a doença entre 3% e 9% dos casos (Patel, 2010). A DI é relatada como duas vezes mais comum em homens do que em mulheres (Bokhoven, 2011). A prevalência de DI no sexo masculino se explica pela frequência das síndromes de retardo mental ligadas ao cromossomo X, sendo a síndrome do X frágil a mais frequente (Brust, 2011).

Na América Latina existem poucas informações sobre epidemiologia, inclusão social, condições de emprego, educação e saúde de pessoas com DI (Surjus, 2014). A organização mundial da saúde afirma que a DI é um grande problema de saúde pública, pois traz ônus para a pessoa afetada e também à sua família (Who, 2011).

No Brasil, instituições de caráter filantrópico foram as pioneiras a disponibilizar investimentos e atenção às pessoas com DI nas áreas de educação e saúde (Surjus, 2014). A organização mundial da saúde relata mudanças sociais históricas no tratamento de pessoas com DI, como o crescente desenvolvimento de políticas públicas para inclusão educacional, profissional e social, ampliando a visão segregacionista de algumas instituições de abrigo e escola especiais; mudanças também foram percebidas na medicina tradicional que tratava a DI de forma unilateral e ampliou sua atenção e cuidados através de abordagens multiprofissionais, levando em consideração fatores ambientais, sociais, emocionais e físicos do indivíduo durante a análise do diagnóstico e tratamento (Who, 2011). Dados coletados no Brasil no Censo de 2010 indicam que 1,4% da população brasileira possui DI (Tomaz, 2016), enquanto que Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) realizada entre agosto de 2013 e fevereiro de

2014, através de inquérito populacional calculou a prevalência autorreferida de deficiência intelectual em 0,8% da população (IC95% 0,7;0,8), sendo maior entre homens, sem diferenças por faixa etária, raça/cor da pele e grandes regiões (Malta et al., 2016). As divergências numéricas entre as pesquisas podem ser explicadas pelo uso de diferentes metodologias e perguntas, onde provavelmente a técnica de autorreferência subestima a DI de grau leve, já que possui características brandas e possivelmente subdiagnosticada.

### **1.1.1 Diagnóstico**

Comumente o professor da escola regular é o primeiro a detectar a incapacidade de uma criança em acompanhar o desenvolvimento dos seus pares, revelando o ambiente escolar como espaço de atenção e alerta às famílias, que ao serem comunicadas sobre a dificuldade da criança devem procurar profissionais qualificados para auxiliar em um possível diagnóstico de DI (Brust, 2011). Acredita-se que a maioria dos problemas mentais envolva uma mistura complexa de múltiplos fatores genéticos e ambientais, interagindo de maneira não linear e não aditiva (Merikangas et al., 2009).

O diagnóstico médico de DI é elaborado através de avaliação clínica e testes padronizados da função adaptativa e intelectual; Durante este processo também devem ser observadas as experiências disponíveis: funcionamento adaptativo na comunidade, antecedentes étnicos, culturais e linguísticos do indivíduo (APA, 2014). De acordo com Brust (2011) durante o diagnóstico de DI as avaliações laboratoriais de rotina geralmente são normais, a triagem neonatal deve ser verificada para fenilcetonúria e hipotireoidismo, erros inatos do metabolismo, avaliação auditiva, visual e outras doenças crônicas ou ainda deficiência nutricional que prejudique o desempenho intelectual; estudos neurorradiológicos de pacientes com DI leve através de tomografia computadorizada normalmente não apresentam anormalidades, enquanto a ressonância magnética pode apresentar anormalidades sutis do desenvolvimento como a disgenesia do corpo caloso ou em casos mais graves, podem ser detectadas malformações corticais. Caso a criança apresente comprometimento funcional sem explicação, deve ser observada a possibilidade de transtornos tratáveis, particularmente a depressão e outros transtornos comportamentais (Brust 2011).

Para conclusão do diagnóstico três critérios devem ser preenchidos: déficits em funções intelectuais, prejuízo na função adaptativa diária e o início de ambas incapacidades durante o período de desenvolvimento.

O período de desenvolvimento, se refere ao período durante a infância e a adolescência (APA, 2014). De acordo com o artigo 2º do Estatuto da Criança e do Adolescente – Considera-se criança a pessoa até doze anos incompleto e adolescente aquela entre doze e dezoito anos de idade (BRASIL, 1990), então para correta caracterização de DI os prejuízos deverão surgir antes dos 18 anos de idade. Crianças abaixo de 5 anos não podem receber diagnóstico de DI, devido a aplicabilidade comprometida dos testes de quociente de inteligência e avaliação da função adaptativa, sendo usado para esta faixa etária o termo atraso global do desenvolvimento (BOY, 2016). Os déficits em funções intelectuais incluem os domínios: compreensão verbal, memória de trabalho, raciocínio quantitativo, pensamento abstrato e eficiência cognitiva, esses domínios são expressos por exemplo: através do raciocínio, solução de problemas, planejamento, pensamento abstrato, juízo, aprendizagem acadêmica, aprendizagem pela experiência e compreensão prática (APA, 2014). Utiliza-se comumente testes de inteligência psicométricos para mensurar o funcionamento intelectual. Os prejuízos na função adaptativa diária incluem: comunicação, cuidados pessoais, atividades cotidianas, atividades sociais, vida comunitária, autocontrole, saúde, segurança, atividades acadêmicas e de lazer (BOY, 2016). São exemplos de prejuízos na função adaptativa o fracasso para atingir padrões de desenvolvimento e socioculturais relacionados a independência pessoal e responsabilidade social; incluindo também limitações nas atividades diárias, comunicação e participação social, necessidade de apoio em múltiplos ambientes - familiar, escolar, profissional e social (APA, 2014).

Os níveis de gravidade da DI são categorizados de acordo com a avaliação do funcionamento adaptativo, em conjunto com o Quociente de Inteligência, sendo classificado como: leve, moderada, grave e profunda de acordo com a independência ou o apoio necessário por parte do indivíduo com DI. Compreende-se então que a DI leve não atinge ou afeta substancialmente as atividades diárias ou cause incapacidade para o trabalho ou atividades escolares (APA, 2014).

O prognóstico para a DI leve é favorável, a maioria das pessoas acometidas consegue integrar-se com êxito ao setor produtivo da sociedade, contanto que estejam disponíveis serviços apropriados de apoio, no entanto, a expectativa de vida desses indivíduos pode ser reduzida, por causa de doenças de base ou pelo desenvolvimento de doenças não identificadas. Certamente, um ambiente favorável, rico e amplo garantirá o pleno desenvolvimento das capacidades do indivíduo com DI (Lent, 2008).

De acordo com González et al., (2013) apesar dos avanços no campo da genética, neuroimagem e doenças metabólicas, 50% das crianças com retardo mental permanece sem

diagnóstico etiológico. Entre os casos diagnosticados é estimado que 40% possuam uma base genética, 20% teratógenos ambientais e prematuridade, 1 a 5% doenças metabólicas e 3 a 12% causas multifatoriais.

### **1.1.2 Etiologia**

O desenvolvimento físico, cognitivo e emocional de uma criança saudável está relacionado ao crescimento e maturação do cérebro desde o útero materno até a infância (Malloy-Diniz, 2010). O peso do cérebro no nascimento é cerca de 25% do seu futuro peso adulto, enquanto aos 3 anos atinge 70% do seu peso final, o rápido crescimento e desenvolvimento cerebral nos primeiros anos de vida, coincidem com mudanças na função cognitiva; o processo de desenvolvimento e maturação neural é influenciado por fenômenos complexos, envolvendo neuroplasticidade, genética, fatores ambientais, nutricionais e sociais como a interação familiar, acesso à cultura e métodos de alfabetização (Malloy-Diniz, 2010). Tendo em vista a complexa interação de fatores envolvidos no desenvolvimento neuronal, Boy (2016) afirma que a DI possui origem multifatorial e também pode apresentar comorbidades ou implicações de manejo da criança e da família. Conforme Shevell (2008) a DI pode ser causada por defeitos genéticos, influências ambientais e insultos que afetam o desenvolvimento e funcionamento do sistema nervoso, pré-natal, perinatal ou pós-natal. Neste sentido as experiências da primeira infância - positivas e negativas - podem ter efeitos profundos no desenvolvimento do cérebro (Ganguly e Brenhouse, 2015). Entre os fatores de risco ambientais mais comuns na prevalência de DI leve encontram-se: desnutrição durante a gravidez, infecções pré e pós-natais, síndrome alcoólica fetal, exposição a compostos neurotóxicos, parto prematuro e asfixia peri- e pós-natal ou outro trauma (Patel, 2010). Os fatores relacionados a DI interagem de forma complexa, de maneira não linear e não aditiva (Merikangas et al., 2009).

A biologia evolutiva descreve que condições ambientais variáveis podem a partir de genótipos individuais produzir diferentes fenótipos (Brenhouse, 2018). Durante o desenvolvimento embrionário e pós-natal, os circuitos neuronais formados já são dotados da capacidade de neuroplasticidade, sendo sensíveis a modulações decorrentes do ambiente e dependente de atividade; No cérebro humano o neocórtex é a região que está envolvida nas funções cerebrais de ordem superior, como a cognição (Forrest et al., 2018). A memória e o aprendizado estão relacionadas com as espinhas dendríticas desses neurônios; as espinhas dendríticas são pequenas protusões que emergem dos troncos dendríticos, formadas por um

talo fino com extremidade esferoide; as espinhas dendríticas fazem parte das sinapses excitatórias (glutamatérgicas), são altamente instáveis e móveis, variando sua morfologia em questão de minutos, fenômeno conhecido como plasticidade sináptica, sendo esta a base da memória e, portanto, da capacidade cognitiva; crianças que apresentam DI possuem poucas espinhas dendríticas, sendo mais estáveis aquelas cuja sinapse já tenha se consolidado pelo processo de aprendizagem e memória (Lent, 2008).

## 1.2 MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA DEFICIÊNCIA INTELECTUAL

O sistema imune possui a função de detecção e regulação de agentes infecciosos, ativando a resposta inflamatória que por sua vez tem sido associada a psicopatologias (Ganguly e Brenhouse, 2015). A inflamação pode ser caracterizada como a resposta em um tecido específico, contra um dano ou trauma, incluindo efeitos localizados e sistêmicos, envolvendo padrão alterado de fluxo sanguíneo, infiltração de monócitos e outras células imunes, remoção de antígenos estranhos e cicatrização do tecido danificado (Kindt, 2008). Segundo Kumar et al., (2010) a inflamação crônica é caracterizada pela duração prolongada de um conjunto de alterações simultâneas e permanentes que envolve inflamação, tentativas de reparo e remodelamento tecidual. A inflamação crônica pode iniciar após inflamação aguda ou silenciosamente quando apresenta-se em baixo grau de forma latente, surgindo através de infecções persistentes por microrganismos (bactérias, alguns vírus, fungos e parasitas que causam reação imune), doenças inflamatórias imunomediadas (ativação excessiva ou inapropriada do sistema imune), e também através da exposição prolongada a agentes potencialmente tóxicos, exógenos ou endógenos;

Os diversos marcadores associados com a inflamação podem ser divididos nas seguintes categorias citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, adipocinas, quimocinas, marcadores de inflamação derivados de hepatócitos e enzimas (Wu, 2006). As citocinas são proteínas de baixo peso molecular, produzidas e secretadas por vários tipos celulares, a maioria das citocinas pertence a uma das seguintes famílias: hematopoietinas, interferons, quimiocinas e fatores de necrose tumoral (Kindt et al., 2008; Volp et al., 2008). As citocinas pró-inflamatórias de maior relevância são o Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8), CD40 e CD40L (Wu, 2006).

A inflamação periférica pode desencadear resposta inflamatória no cérebro, conhecida pelo termo neuroinflamação, envolvendo a barreira hematoencefálica (BHE), presença de

células periféricas no cérebro, ativação das células da glia e alteração neuronal; a neuroinflamação pode causar e acelerar doenças neurodegenerativas a longo prazo, desempenhando um papel central no desenvolvimento precoce de condições crônicas como a demência (Lyman et al., 2014). A presença de mediadores pró-inflamatórios derivados de inflamação periférica, tais como TNF, IL-1, IL-6 e outras citocinas podem alterar a integridade da BHE modulando a resistência das junções apertadas nas células endoteliais na vasculatura cerebral, tornando a BHE mais permeável e permitindo a entrada de citocinas periféricas e células periféricas como os leucócitos (células imunes periféricas) no cérebro, resultando no desequilíbrio da homeostase cerebral podendo causar comprometimento sináptico, morte neuronal e exacerbação de várias patologias no cérebro (Lyman et al., 2014). A quebra da BHE também pode ocorrer por processos inflamatórios dentro do cérebro, quando a micróglia e astrócitos liberam citocinas e quimiocinas inatas endógenas alterando a permeabilidade e assim permitindo a entrada de células imunes periféricas no sistema nervo central, podendo causar dano neuronal (Finsen e Owest, 2011).

As células microgliais desempenham o papel de macrófagos cerebrais, são as principais células imunes inatas do cérebro, essas células colonizam o cérebro no início do seu desenvolvimento durante a gestação (Lenz e Nelson, 2018). A microglia interage com quase todos os tipos de células no cérebro, sua função envolve recrutar e estimular astrócitos (Blasko et al., 2004), mediar programas de desenvolvimento, manter a homeostase, auxiliar na reparação de tecidos ou contribuir para a patologia da doença (Li e Barres, 2017). Também possui funções pró-inflamatórias como a apresentação de antígeno para células T e liberação de mediadores pró-inflamatórios induzida por estimulação através de receptores inatos, entre os quais os receptores Toll-like (sigla em inglês TLRs) (Finsen e Owest, 2011).

Os astrócitos são as células mais frequentes do cérebro, capazes de organizar a arquitetura estrutural, os caminhos de comunicação e a plasticidade, contribuem para a homeostase do SNC ao regular os níveis extracelulares de aminoácidos excitatórios, como o glutamato (Blasko et al., 2004). Os astrócitos desempenham um papel vital na regulação da inflamação do SNC, pois liberam quimiocinas que controlam a entrada de células imunes no SNC, são reconhecidos como elementos-chave no controle da integridade da BHE (Finsen e Owest, 2011). Após a ativação, os astrócitos podem liberar citocinas e substâncias tróficas, como o Fator de Crescimento Neural (sigla em inglês NGF), proteína S100 $\beta$ , BDNF, neurotrofina 3 e neurotrofina 4/5, podendo desempenhar um papel importante na solução de processos inflamatórios (Blasko et al., 2004). A S100 $\beta$  é um padrão molecular associado ao perigo, mediando a resposta a danos agudos e subsequente processos inflamatórios, através da

ativação do receptor de glicação avançada do produto final (RAGE), estudos com ratos após trauma cirúrgico, sugerem que a sinalização de S100 $\beta$  e RAGE modulam a resposta inflamatória do hipocampo e pode desempenhar papéis importantes no declínio cognitivo induzido pela cirurgia e neuroinflamação (Li et al., 2013).

A ativação crônica de micróglia e astrócitos pode levar a morte de neurônios adjacentes pela liberação de produtos potencialmente tóxicos, tais como intermediários reativos de oxigênio, óxido nítrico, citocinas inflamatórias, enzimas proteolíticas, fatores do complemento ou aminoácidos excitatórios (Blasko et al., 2004).

O TNF- $\alpha$  é uma citocina que possui papel central no desenvolvimento de inflamações crônicas, é secretado por macrófagos ativadas (incluindo células T ativas, neutrófilos, fibroblastos e células exterminadoras naturais (termo em inglês *Natural killer*, sigla NK), sendo responsável por regular o crescimento e a diferenciação de grande variedade de tipos celulares; citotóxico para muitos tipos de células transformadas; promove angiogênese, reabsorção óssea, processos trombóticos e também suprime o metabolismo lipogênético (Kindt et al., 2008). O TNF- $\alpha$  tem como alvos e efeitos nos vasos a inflamação, no fígado a indução de proteína de fase aguda, acarretando a perda muscular e de gordura corporal levando a caquexia, também a indução de morte em várias células e ativação de neutrófilos (Kindt et al., 2008).

A IL-1 $\beta$  é uma citocina pró-inflamatória que induz a ativação transcricional do gene Fator Nuclear kappa B (sigla em inglês NF- $\kappa$ B) para expressão de moléculas de adesão (Wu, 2006). A liberação de citocinas como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  induz a expressão da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) por macrófagos e células endoteliais, a COX-2 é uma enzima responsável pela produção de prostaglandinas do ácido araquidônico em células inflamatórias (Kindt et al., 2008). A liberação crônica de altas concentrações de citocinas inflamatórias como o TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 podem ser citotóxicas e também diminuem a secreção das Proteínas Precursoras Amilóide (APPs) neuroprotetoras (Blasko et al., 2004).

Durante inflamações de qualquer natureza, existe a ativação de monócitos, macrófagos e fibroblastos e consequente liberação de citocinas onde principalmente TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 regulam a transcrição do gene que codifica a síntese da Proteína C Reativa (PCR), alterando suas concentrações plasmáticas durante a inflamação, sendo um marcador de consequência da inflamação (Collares e Paulino, 2006). A PCR é uma proteína de fase aguda sintetizada pelo hepatócito que participa na via do complemento (Kindt et al., 2008), ela se liga a estruturas encontradas na superfície de muitas bactérias e fungos, marcando esses microrganismos para o ataque do sistema complemento (via alternativa de ativação) e das células fagocíticas

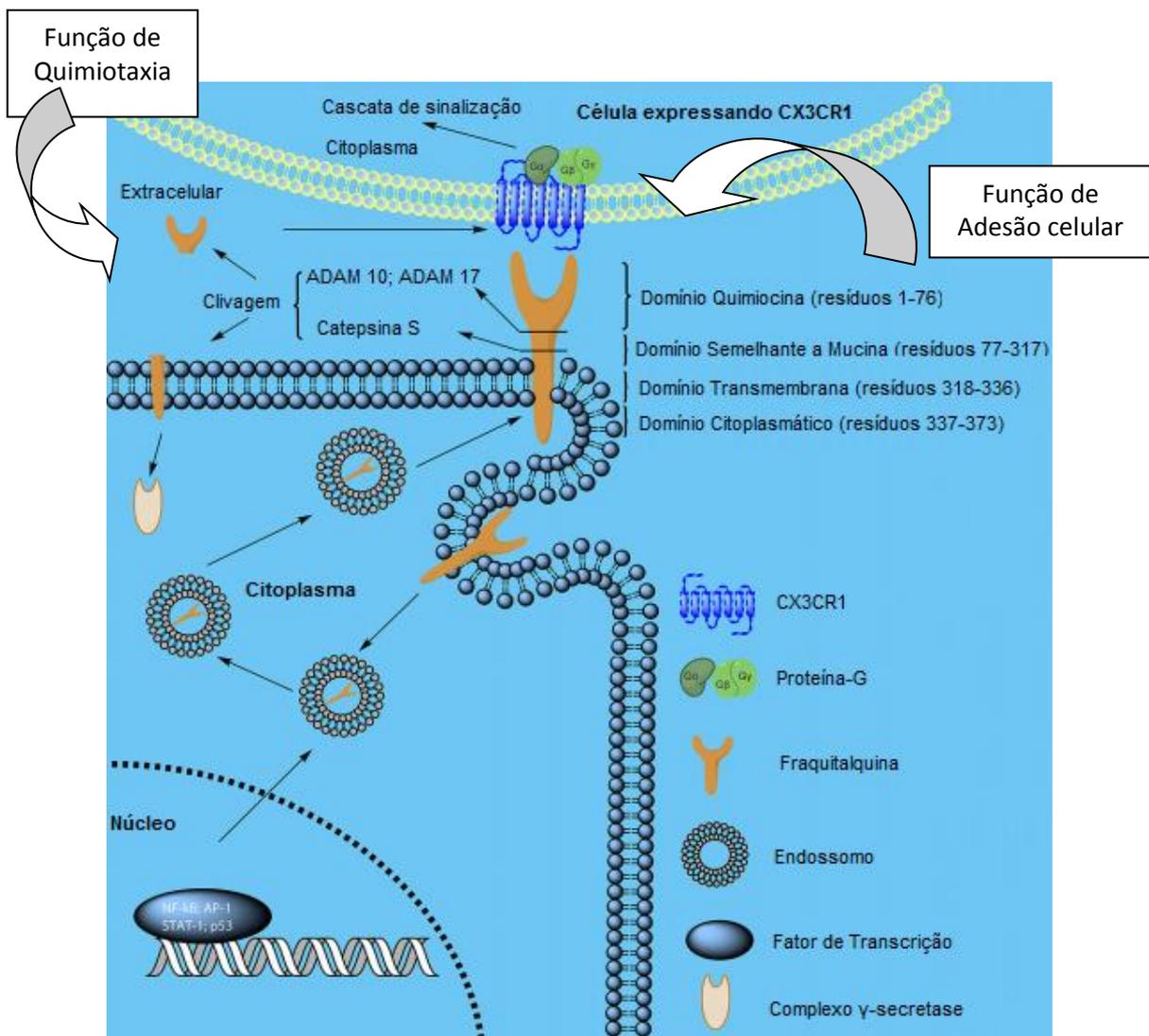
(monócitos do sangue que passam por diapedese para o tecido transformam-se em macrófagos com alta capacidade fagocitária) (Klinke et al., 2006).

A resposta imune é dinâmica e orquestrada pelos macrófagos em um espectro que foi dividido em ativação M1 e M2, onde os macrófago M1 (ativados classicamente) estimulados por interferon (IFN) e TNF- $\alpha$ , são efetores e produzem reposta imune agressiva de primeira linha, enquanto os macrófagos M2 (alternativamente ativados) são geralmente estimulados pela Interleucina-4 (IL-4) e têm papel na cicatrização de feridas e na regulação da resposta dos macrófagos (Lyman et al., 2014). A IL-4 é uma citocina anti-inflamatória, também conhecida como fator 1 estimulador de células B (BSF-1), ela é secretada principalmente por mastócitos, células T (Th2) e células estromáticas de medula óssea, possui como função promover o crescimento e desenvolvimento de células B e T e células de linhagem monocítica, afetando também células externas ao sistema imune, como por exemplo células endoteliais e fibroblastos; seu principal efeito é promover a diferenciação das células Th2 e troca de classe para Imunoglobulina E (IgE) (Kindt et al., 2008).

As neurotrofinas são proteínas que atuam como fatores neuroprotetores no cérebro, promovem crescimento e diferenciação de neurônios em desenvolvimento, regulando o crescimento axonal e dendrítico, e também apoiando a sobrevivência de neurônios maduros por todo o Sistema Nervo Central (SNC) (Lenz e Nelson, 2018). O fator neurotrófico derivado do cérebro (sigla em inglês BDNF) é uma neurotrofina que se liga aos receptores quinase B e p75 da tropomiosina na superfície dos neurônios, altamente expresso no hipocampo, exerce papel crucial na neurogênese e habilidades de aprendizagem e memória dependentes do hipocampo; animais transgênicos com expressão de BDNF depletada (Knockout) apresentam prejuízos na memória espacial, seguindo esta evidência a reduzida expressão de BDNF no hipocampo pode explicar déficits de memória observados na condição humana; no entanto, não está claro se a diminuição da neurogênese ou aumento da morte neuronal (ou ambos) contribuem para os déficits cognitivos (Gilchrist et al., 2018).

As quimiocinas são as principais responsáveis pela regulação do tráfego leucocitário, pois controlam seletivamente a adesão, quimiotaxia e ativação de alguns tipos de populações e subpopulações de leucócitos (Kindt et al., 2008). A quimiocina fraquitalquina (FKN) também conhecida como CX3CL1, é o único membro da família CX3C, pode ser expressa de duas formas, como uma proteína transmembrana (mFKN – Fraquitalquina Transmembrana) ou na forma solúvel (sFKN – Fraquitalquina Solúvel) (Lauro et al., 2015). A mFKN apresenta-se unida as células da superfície endotelial, favorecendo a firme adesão das células mononucleares, podendo ser clivada como consequência de uma proteólise (pela atividade da

catepsina protease lisossômica cisteína S (CatS) ou por membros da desintegrina e aloprotenase (ADAM) da família ADAM-10 e ADAM-17) sendo então liberada na forma solúvel (sFKN), consistindo no domínio extracelular da quimiocina N-terminal, atuando como substância quimiotática de células mononucleares (Figura 1) (Mitchell et al., 2012; Lauro et al., 2015; Liu et al., 2016). O único receptor de FKN é o CX3CR1 (Liu et al., 2016). No cérebro a FKN também pode ser liberada pelos neurônios e seu receptor CX3CR1 é encontrado nas células da micróglia, permitindo a comunicação neurônio-glia (Johnston, 2011). De acordo com Jiang et al., (2018) a FKN no cérebro possui função anti-inflamatória, sua sinalização pode manter a micróglia em um estado não neurotóxico e não ativado. Enquanto o rompimento na comunicação FKN/ CX3CR1 ativa a micróglia e pode gerar muitos distúrbios neuroinflamatórios progressivos (Sheridan e Murphy, 2013).

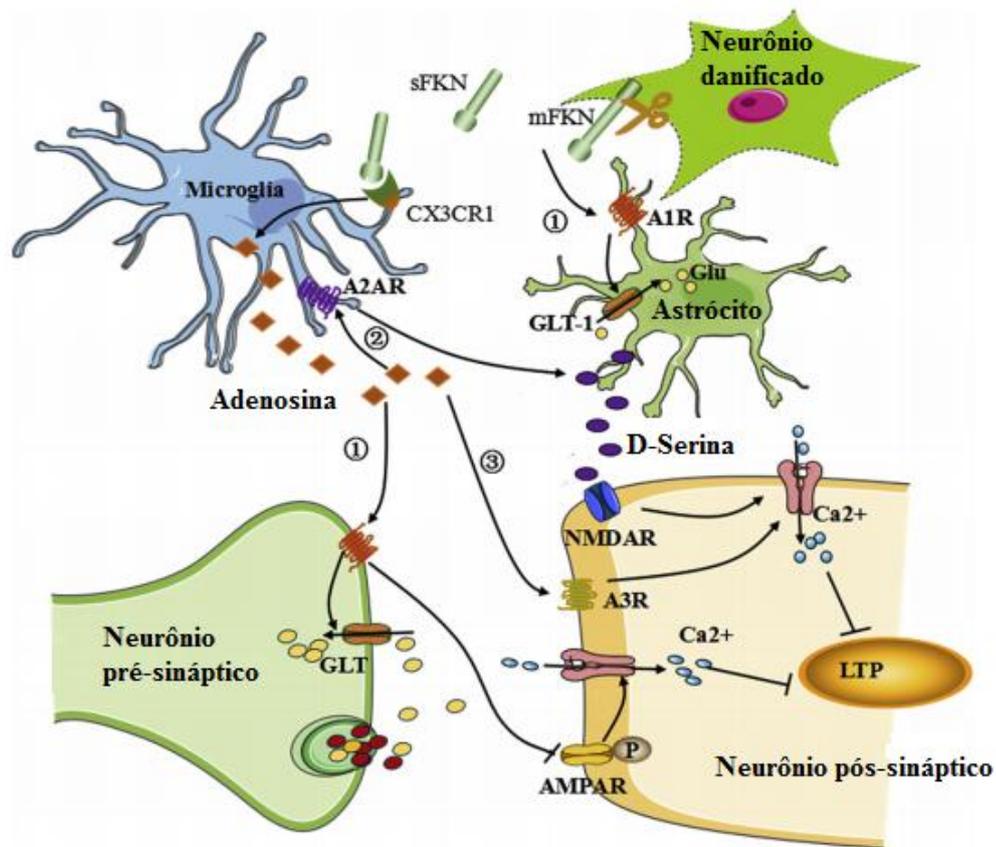


**Figura 1:** Clivagem e funções da fraquitilquina. Transcrição da fraquitilquina no núcleo celular, migração para a membrana através do endossomo e sua expressão transmembrana (especificando domínios e resíduos), onde possui a função de adesão celular através do receptor específico CX3CR1 o qual possui uma

proteína G acoplada. Apresentação dos principais responsáveis pela clivagem da fraquitina transmembrana (enzima conversora de aminoácido ADAM 10, ADAM 17 e catepsina S) e sua liberação na forma solúvel extracelular, atuando na função de quimiotaxia (Adaptada de Liu et al., 2016).

Um mecanismo chave subjacente à neuroproteção da FKN é sua capacidade de desencadear a liberação de fatores solúveis, como a adenosina que orquestram respostas neuroprotetoras, atuando na microglia circundante, astrócitos e neurônios. A adenosina é um modulador de transmissão sináptica e fator neurotrófico, exerce múltiplas atividades biológicas através da ligação a diferentes receptores de adenosina (ARs), incluindo o receptor de adenosina 1 (A1R) e receptor de adenosina 2A. (A2 AR) e receptor de adenosina 3 (A3R) (Luo et al., 2019).

O dano neuronal ativa a transcrição de mFKN, a clivagem da mFKN libera o resíduo N-terminal formando a sFKN que irá ligar-se ao CX3CR1 expresso na micróglia. A estimulação da micróglia por sFKN induz o aumento de adenosina extracelular, provavelmente derivado do ATP, cuja ação em receptores específicos (A1R) em astrócitos neutraliza a excitotoxicidade e dano celular desencadeado pela ativação de diferentes receptores de glutamato (Glu) e aumento na expressão dos transportadores astrocitários de aminoácidos excitatórios glutamato 1 (GLT-1) levando a remoção mais eficiente do glutamato da fenda sináptica, neutralizando a excitotoxicidade glutamatérgica; enquanto o receptor de adenosina (A2AR) na microglia é a via que leva a liberação de D-serina em astrócitos que está envolvida no aumento da função do receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) na neuroproteção (Figura 2) (Lauro et al., 2015). Além disso, a FKN induz uma depressão reversível da corrente ossináptica excitatória (EPSC), que é anulada pelo antagonista de A3R, mas não pelo antagonista de A1R ou A2 AR (Luo et al., 2019).



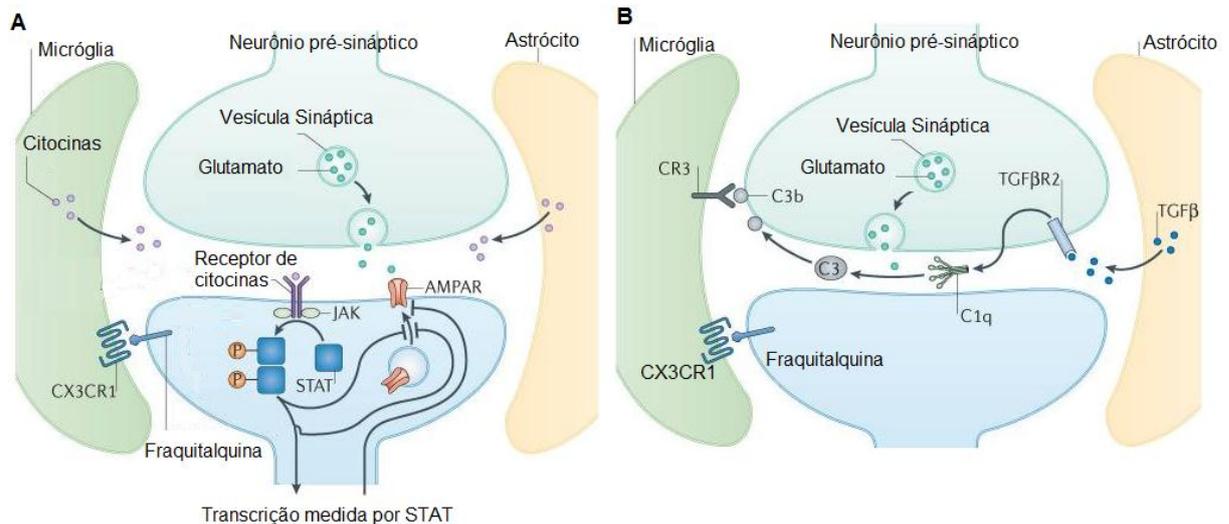
**Figura 2:** Neuroproteção mediada pela FKN / CX3CR1 induzindo adenosina e seus receptores (AR) na função sináptica. O receptor CX3CR1 ao liberar adenosina (1) impede a neurotoxicidade mediada por Glu (glutamato), agindo no A1R e melhora a atividade da GLT-1 nos astrócitos e neurônios; (2) regula NMDAR e o fluxo de Ca<sup>2+</sup>, através de atividades de A2AR e D-serina; (3) modula negativamente a função do AMPAR e ativa o A3R e, em seguida, regula o fluxo de Ca<sup>2+</sup> e inibe o LTP. (Adaptada de Luo et al., 2019)

De acordo com Liu et al., (2016) a FKN possui inúmeros efeitos em condições fisiopatológicas, podendo ser positiva ou negativa na patogênese, recentes estudos confirmam seus efeitos na inflamação e no câncer, onde a clivagem da FKN ligada a membrana e sua liberação no sangue na forma solúvel pode ser acelerado por estímulos, como exemplo, agentes inflamatórios, lipopolissacarídeos (LPS), IL-1 $\beta$  através do TNF.

Pesquisas clínicas, relataram que os níveis séricos de FKN foram implicados na estenose da artéria carótida, angina instável, insuficiência cardíaca sistólica, aneurisma da aorta abdominal e doença cardiovascular obstrutiva crônica associada à doença pulmonar. Como um biomarcador, os níveis mais altos de FKN indicam pior condição patogênica e pior prognóstico em várias doenças como acidente vascular encefálico, Doença de Parkinson e Alzheimer (Liu et al., 2016)

A sinalização FKN/ CX3CR1 é necessária para a migração de um número suficiente de micróglia para o cérebro no desenvolvimento inicial, em idades mais avançadas também atua na poda sináptica mediada pelo complemento C3b e na plasticidade sináptica sob

condições fisiológicas, enquanto que em circuitos maduros está envolvida na limitação e formação da coluna, conforme Figura 3 (Estes e McAllister, 2015).



**Figura 3:** **A.** Citocinas e fatores de crescimento mediando plasticidade sináptica; **B.** Poda sináptica mediada pela glia. **A)** As citocinas liberadas por astrócitos, micróglia e / ou neurônios se ligam a seus receptores específicos e ativam a JAK / STAT que regula a sinalização na sinapse e altera a transcrição, levando à regulação negativa do receptor AMPA (AMPA) ou inibindo novas inserções ou aumentando a internalização. As quimiocinas também são apresentadas por neurônios e se ligam a receptores em células gliais, descritas aqui para a interação entre a quimiocina Fraquitulina e seu receptor CX3CR1 na micróglia. **B)** O TGF- $\beta$  (fator de transformação do crescimento  $\beta$ ) secretado por astrócitos se liga ao TGF $\beta$ RII neuronal, o que induz a secreção neuronal da proteína do complemento C1q. C1q inicia a cascata do complemento levando à clivagem de C3 em C3b, que se liga às superfícies sinápticas. O receptor de complemento 3 expresso em micróglia (CR3) reconhece sinapses marcadas e inicia a poda sináptica em um subconjunto de sinapses. A Fraquitulina-CX3CR1 também é necessária para a poda sináptica mediada por micróglia no desenvolvimento inicial, e eliminação e formação da coluna em circuitos maduros. A sinalização de neurônios-micróglia local através da Fraquitulina -CX3CR1 pode servir como um sinal instrutivo para a poda sináptica mediada pelo complemento. (Adaptada de Estes e McAllister, 2015)

A plasticidade sináptica envolve a ativação de micróglia através dos receptores de FKN e a liberação de citocinas e Fator de Crescimento do Hepatócito (sigla em inglês HGF), que levam a regulação negativa dos receptores AMPA (AMPA) nos neurônios pós sinápticos; Estudo em modelo de rato “*Knockout*” para o receptor de FKN, demonstrou déficits na micróglia, que levaram a um aumento das densidades de sinapses imaturas no córtex cerebral e déficits na conectividade funcional (Estes e McAllister, 2015).

Sabe-se que a DI é caracterizada como um transtorno de origem multifatorial e complexo, durante o diagnóstico muitos pacientes não sabem a origem ou causa dessa deficiência. Mudanças comportamentais e cognitivas decorrentes da DI podem comprometer a independência nas atividades de vida diária, acadêmicas e sociais, envolvendo custos financeiros e desgaste familiar com o diagnóstico e tratamento da criança. O presente estudo

visa avaliar as possíveis correlações entre marcadores inflamatórios séricos em crianças e adolescentes com DI leve de causa desconhecida, na tentativa de ampliar o atual entendimento sobre esse transtorno do desenvolvimento, facilitar o diagnóstico, despertar novos estudos sobre tratamento com anti-inflamatórios, ampliar as políticas de saúde pública no Brasil e auxiliar familiares e crianças na busca da qualidade de vida.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar marcadores inflamatórios séricos e verificar a possível correlação com o diagnóstico de deficiência intelectual leve não especificada em crianças e adolescentes para auxiliar no diagnóstico e tratamento dos pacientes.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar a capacidade intelectual dos indivíduos em estudo;

Descrever o índice de massa corporal atual e as características da amostra quanto ao sexo, idade e índice de massa corporal;

Avaliar o histórico gestacional quanto a presença de doenças durante a gestação, tipo de parto, peso e estatura ao nascer.

Mensurar os marcadores bioquímicos plasmáticos do processo inflamatório: Interleucina-1 $\beta$  (IL1- $\beta$ ); Interleucina-4 (IL-4); Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); Fraquitilquina (FKN/ CX3CL1); S100 $\beta$  e Proteína C Reativa (PCR);

Mensurar os níveis plasmáticos do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF);

Correlacionar os marcadores bioquímicos com os valores quantitativos do teste psicométrico WISC-IV;

### 3 METODOLOGIA

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade do Extremo Sul Catarinense, e aprovado segundo o protocolo número 1.212.173 seguindo a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de saúde (ANEXO A) Realizado no laboratório de biomedicina translacional em parceria com o Centro Especializado em Reabilitação II (CERII), ambos localizados na Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma/SC.

De acordo com os objetivos, este estudo é classificado como uma pesquisa descritiva de caso-controle, onde foram descritas as características das variáveis analisadas, percorrendo sobre a existência ou não de correlação entre DI e os biomarcadores séricos de inflamação em um recorte transversal, sendo também denominada de pesquisa correlacional (Gil, 2008).

A população selecionada foi composta por todas as crianças e adolescentes que frequentavam o CERII-UNESC, destes foram selecionados como amostra não probabilística aqueles com diagnóstico de DI leve não especificada, de ambos os sexos, com idade entre 6 e 16 anos, sem comorbidades e cujos pais/responsáveis tenham assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE. A amostra final foi composta por 16 indivíduos pertencendo ao grupo DI e 18 indivíduos no grupo controle. Sendo que o grupo controle foi equiparado ao grupo DI de acordo com idade, gênero, IMC e condições socioeconômicas / culturais, escolhendo-se preferencialmente parentes ou outros pacientes do CERII-UNESC que não possuísem diagnóstico de DI. Foram excluídas da pesquisa crianças com diagnóstico de transtorno ou doença neurológica com causa conhecida, e aqueles que apresentassem comorbidades neurológicas. A coleta de dados seguiu a modalidade caso-controle, comparando os grupos com e sem a característica em estudo, deficiência intelectual leve de causa não determinada (Vieira e Hossne, 2001).

#### 3.1 COLETA DE DADOS

As informações pertinentes ao estudo foram coletadas pela equipe multidisciplinar do CERII-UNESC, de acordo com as seguintes avaliações: Triagem padrão para DI contendo Avaliação Sócio demográfica, histórico gestacional/ perinatal; Avaliação neuropsicológica, através da Escala Wechsler de Inteligência para Crianças - quarta edição (WISC-IV);

Avaliação nutricional através do Cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC); e Análise bioquímica através da coleta de sangue periférico e centrifugação para obtenção do plasma sanguíneo.

### **3.1.1 Avaliação sociodemográfica, histórico gestacional e perinatal**

A avaliação do histórico gestacional, perinatal e as características sócio-demográficas da amostra foram coletadas através de questionário estruturado específico e padrão para Triagem de Deficiência Intelectual no CERII-UNESC. No presente estudo a amostra foi caracterizada ao avaliar: variáveis categóricas: sexo (masculino e feminino), tipo de parto (parto normal ou cesariana); variáveis qualitativa: doenças na gestação; variáveis numéricas: idade, peso ao nascer e estatura ao nascer.

### **3.1.2 Avaliação neuropsicológica**

A avaliação neuropsicológica seguiu o protocolo de testes e tarefas presentes na Escala Wechsler de Inteligência para Crianças – 4ª edição (WISC-IV), com o objetivo de verificar o nível intelectual dos indivíduos. Considerada por Malloy-Diniz (2010) o padrão ouro de avaliação da capacidade cognitiva global.

O WISC-IV é um teste psicométrico que verifica a existência de déficits na função intelectual, composto por 10 subtestes centrais (Tabela 1), que estão divididos em quatro fatores de domínios específicos, a saber: ICV – Índice de Compreensão Verbal, IOP – Índice de Organização Perceptual, IMO – Índice de Memória Operacional e IVP – Índice de Velocidade de Processamento. O Quociente de Inteligência Total (QIT) é obtido pelo cálculo da pontuação dos 10 subtestes centrais (Styck et al., 2017).

Foram diagnosticados com DI aqueles que apresentaram escores de dois desvios-padrão ou mais, abaixo da média populacional, com uma margem de erro de medida (em geral, +5 pontos). Em testes com desvio padrão de 15 e média de 100, significa um escore de 65 - 75 pontos ( $70 \pm 5$ ) para caracterizar DI (APA, 2014).

**Tabela 1:** WISC-IV: Domínios específicos e subtestes utilizados para determinar Quociente de Inteligência Total

<b>Domínios Específicos</b>	<b>Principais Subteste</b>
<b>ICV</b> – Índice de Compressão Verbal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Similaridade</li> <li>• Vocabulário</li> <li>• Compreensão</li> </ul>
<b>IOP</b> – Índice de Organização Perceptual	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desenho do Bloco</li> <li>• Raciocínio Matricial</li> <li>• Conceitos de Imagem</li> </ul>
<b>IMO</b> – Índice de Memória Operacional	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dígitos Periódicos</li> <li>• Sequenciamento de letras e números</li> </ul>
<b>IVP</b> – Índice de Velocidade de Processamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Codificação</li> <li>• Sessões de pesquisa de símbolos</li> </ul>

Profissionais qualificados do CERII-UNESC aplicaram o teste WISC-IV, e também coletaram e analisaram outras informações complementares, como: nível de comprometimento das funções adaptativas, intercorrências durante período de desenvolvimento e conjuntura socioeconômica, necessárias para determinar o diagnóstico de DI leve não especificada, delimitando o grupo DI pertencente a este estudo.

### **3.1.3 Avaliação do estado nutricional**

As medidas antropométricas (peso corporal e altura) foram mensuradas sem calçados, sendo o peso corporal verificado com a utilização de balança calibrada, representada em quilos (Kg) e a altura medida através de estadiômetro, com unidade em metros (m).

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi obtido através do cálculo da fórmula matemática: peso em quilogramas (Kg) dividido pela altura em metros (m) ao quadrado. A classificação do estado nutricional baseou-se nas curvas de crescimento delimitadas pela Organização Mundial da Saúde de 2007 para indivíduos com idade de cinco anos até 19 anos (ANEXO A) (World Health Organization, 2011). Os indivíduos do estudo foram avaliados quanto ao estado nutricional e classificando de acordo com o sexo e a idade e IMC nas categorias: Obesidade, excesso de peso, normal, magreza e magreza severa.

### 3.1.4 Avaliação bioquímica

A coleta de sangue periférico foi realizada pela equipe de enfermagem da Clínica Integrada da UNESC. Seguindo protocolo de atendimento padrão, foi coletado como amostra 20ml de sangue de cada participante, armazenados em tubos de ensaio e refrigerados a -80 graus Celsius. As análises bioquímicas foram realizadas por profissionais capacitados no Laboratório de Biomedicina Translacional da UNESC através do método ELISA (DuoSet, R&D Systems). Seguindo as orientações dos fabricantes, foram mensurados os níveis plasmáticos de IL-1 $\beta$ , IL-4, TNF- $\alpha$ , FKN, BDNF, S100 $\beta$  e PCR. Após as análises bioquímicas, as sobras de material biológico foram descartadas através de serviço terceirizado especializado prestado pela empresa DESCARPAC.

### 3.2 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados coletados foram organizados e analisados com auxílio do programa IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21.0. As variáveis quantitativas foram expressas por meio de média e desvio padrão. As variáveis qualitativas foram expressas por meio de frequência e porcentagem. As análises estatísticas inferenciais foram realizadas com um nível de significância  $\alpha = 0,05$ , isto é, 95% de confiança. A distribuição dos dados quanto a normalidade foi avaliada por meio da aplicação do teste de Shapiro-Wilk. A investigação da variabilidade das variáveis quantitativas foi investigada por meio do teste de Levene. A comparação das médias das variáveis quantitativas entre os grupos Controle e DI foi realizada por meio dos testes t de Student e U de Mann-Whitney. A associação entre as variáveis qualitativas e os grupos Controle e DI foi investigada por meio dos testes Qui-quadrado de Pearson e Razão de verossimilhança. A correlação entre os indicadores quantitativos do teste de WISC-IV com os marcadores inflamatórios foi investigada com o cálculo do coeficiente de correlação de Spearman. As representações gráficas foram produzidas utilizando o software GraphPad\Prism5.

## 4 RESULTADOS

A amostra do presente estudo foi composta por 34 indivíduos entre crianças e adolescente, alocados em dois grupos, a saber, Grupo DI composto por indivíduos com a característica em estudo, deficiência intelectual de causa não especificada ( $n = 16$ ) e Grupo Controle ( $n=18$ ) equiparado ao grupo DI de acordo com sexo e idade. Durante a coleta de dados algumas variáveis não contemplaram o número total da amostra devido a diferentes intercorrências como, não recordar as lembranças do período gestacional ou dados do nascimento; desistência do indivíduo durante a pesquisa, tendo em vista a necessidade de vários encontros com a psicóloga para o fechamento do diagnóstico; e também durante as análises bioquímicas algumas amostras não se mostraram reagentes ao teste ou não havia amostra se soro suficiente para todas as análises. Segue abaixo os resultados das avaliações realizadas.

### 4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICA, HISTÓRICO GESTACIONAL, PERINATAL E NUTRICIONAL DOS INDIVÍDUOS

Foram coletadas e analisadas as variáveis: sexo, idade, complicações e doenças na gestação, tipo de parto, peso e estatura ao nascer e atuais (Tabela 2). Observou-se ausência de diferenças estatísticas entre os grupos quanto as variáveis sexo e idade. O histórico gestacional foi avaliado pela presença de doença na gestação e o tipo de doença, 40,0% das mães do grupo controle informaram ter ficado doente durante a gestação, enquanto 43,8% no grupo DI, sendo que não houve diferença entre as médias ( $p = 0,833$ ). Quando questionadas sobre o tipo de enfermidade que acometeram as mães durante a gestação dos indivíduos pesquisados, prevaleceu a hipertensão arterial, referida por 57,1% das mães do grupo controle e 25% no grupo DI, as médias não apresentaram diferença estatística ( $p = 0,109$ ). O tipo de parto, peso e altura ao nascer também não apresentaram diferença estatística entre os grupos ( $p = 0,588$ ;  $p = 0,601$ ;  $p = 0,632$ , respectivamente). O estado nutricional da amostra foi avaliado através do cálculo do IMC onde o peso em quilos é dividido pela altura em metros elevada ao quadrado, os valores obtidos foram classificados individualmente de acordo com as categorias delimitadas pela Organização Mundial da Saúde em 2007 para crianças maiores de cinco anos de acordo com o sexo e idade. O estado nutricional normal correspondeu a 76%

dos indivíduos do grupo controle, enquanto no grupo DI a classificação normal foi de 46,2%, os valores encontrados não representam diferença estatística significativa ( $p = 0,406$ ).

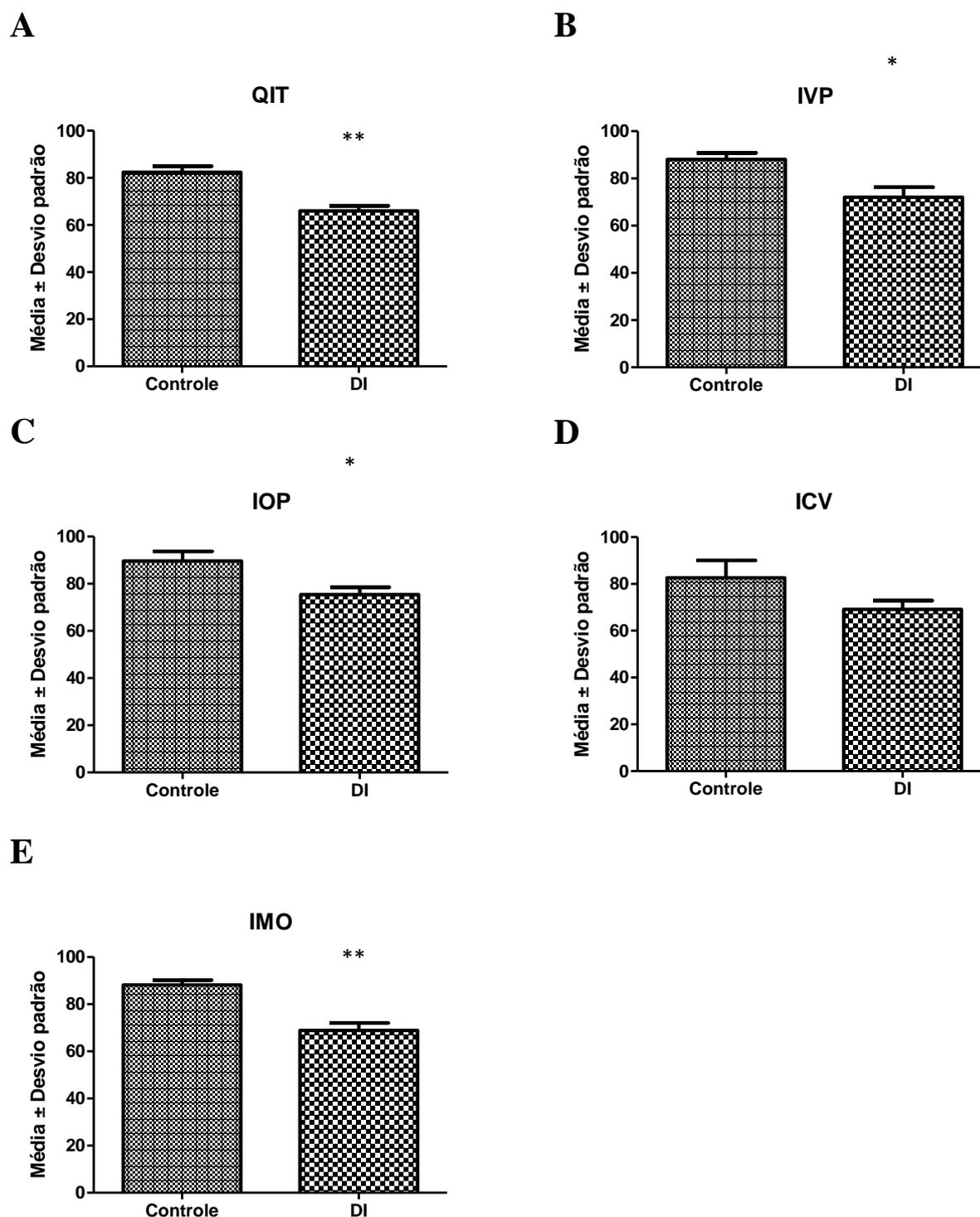
**Tabela 2:** Características demográficas, histórico gestacional, perinatal e nutricional. Criciúma, Santa Catarina, Brasil, 2019.

Características da População	Controle (n = 18)		DI (n = 16)		Valor-p
	n	(%), Média ( $\pm$ dp)	n	(%), Média ( $\pm$ dp)	
<b>Sexo</b>					
Masculino	10	(58,8)	9	(56,3)	0,881 <sup>††</sup>
Feminino	7	(41,2)	7	(43,8)	
<b>Tipo de Parto</b>					
Normal	7	(50,0)	9	(60,0)	0,588 <sup>††</sup>
Cesária	7	(50,0)	6	(40,0)	
<b>Doença na Gestante</b>					
Anemia	0	-	1	(12,5)	0,109 <sup>‡‡</sup>
Anemia Falciforme	0	-	1	(12,5)	
Depressão	1	(14,3)	0	-	
Desl. de Placenta	1	(14,3)	0	-	
Diabete	1	(14,3)	0	-	
Eclâmpsia	0	-	1	(12,5)	
Heperêmese Gravídica	0	-	2	(25,0)	
Hipertensão Arterial	4	(57,1)	2	(25,0)	
Infecção Urinária	0	-	1	(12,5)	
<b>Idade (anos)</b>	17	10,71 ( $\pm$ 3,35)	16	10,81 ( $\pm$ 2,71)	
<b>Peso ao Nascer (kg)</b>	10	2,95 ( $\pm$ 0,65)	13	2,82 ( $\pm$ 0,47)	0,601 <sup>†</sup>
<b>Estatura ao Nascer (cm)</b>	10	48,35 ( $\pm$ 3,11)	10	47,70 ( $\pm$ 2,85)	0,632 <sup>†</sup>
<b>IMC</b>					
Magreza Severa	0	-	1	(7,7)	0,406 <sup>‡‡</sup>
Magreza	0	-	1	(7,7)	
Normal	10	(76,9)	6	(46,2)	
Excesso de Peso	1	(7,7)	3	(23,1)	
Obesidade	2	(15,4)	2	(15,4)	
Não Informado	5	-	3	-	

Características da população em estudo agrupadas em grupo controle e DI. <sup>†</sup>Valores obtidos por meio da aplicação do teste t de Student para amostras independentes. <sup>††</sup>Valores obtidos por meio da aplicação do teste Qui-quadrado de Pearson. <sup>‡‡</sup>Valores obtidos por meio da aplicação do teste Razão de verossimilhança. \* $p \leq 0,05$  \*\* $p \leq 0,001$ . DI – Deficiência Intelectual; Desl. – Deslocamento; IMC – Índice de Massa Corporal.

## 4.2 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

A avaliação neuropsicológica mensurou a capacidade intelectual dos indivíduos participantes da pesquisa, através do teste psicométrico WISC-IV (Escala Wechsler de Inteligência para Crianças – 4ª edição) onde os escore entre 65 - 75 pontos ( $70 \pm 5$ ) caracteriza DI (APA, 2014). Existem evidências de média inferior no grupo DI quando comparado ao controle em quatro das cinco medidas avaliadas, a saber: QIT ( $p < 0,001$ ), IOP ( $p = 0,017$ ), IMO ( $p = 0,001$ ) e IVP ( $p = 0,024$ ) conforme Figura 5. A avaliação individual do teste WISC-IV juntamente com avaliações da função adaptativa, intercorrências durante período de desenvolvimento e conjuntura socioeconômica, foram levados em consideração para delimitar a inserção dos indivíduos no grupo DI e realizar o pareamento do grupo controle.



**Figura 4:** Avaliação neuropsicológica da capacidade intelectual utilizando protocolo de testes e tarefas da Escala Wechsler de Inteligência para Crianças – 4ª edição (WISC-IV), nos grupos Controle e DI, n amostral de 18 e 16 indivíduos, respectivamente. **(A)** Média do cálculo de QIT; **(B)** Média do Sub-teste IVP; **(C)** Média do Sub-teste IOP; **(D)** Média do Sub-teste ICV; **(E)** Média do Sub-teste IMO. Os resultados são mostrados com média  $\pm$ dp. Diferenças significantes: \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$ , \*\*\* $p \leq 0,001$ ; DI - Deficiência Intelectual; QIT - Quociente de Inteligência Total; IVP - Índice de Velocidade de Processamento; IOP - Índice de Organização Perceptual; ICV - Índice de Compreensão verbal; IMO - Índice de Memória Operacional.

#### 4.3 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS SÉRICOS

As análises bioquímicas dos marcadores inflamatórios séricos IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , PCR, FKN, IL-4, BDNF e S100 $\beta$  estão descritas na Tabela 3, ao comparar as médias dos grupos controle e DI referente aos marcadores citados, somente a média de fraquitilquina obteve diferença significativa, sendo superior no grupo controle se comparada ao grupo DI ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 3:** Níveis séricos dos marcadores inflamatórios IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , PCR, FKN, IL-4, BDNF e S100 $\beta$ . Criciúma, Santa Catarina, Brasil, 2019.

Biomarcadores	Controle (n = 18)		DI (n = 16)		Valor-p
	n	Média ( $\pm$ dp)	n	Média ( $\pm$ dp)	
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	17	3,58 ( $\pm$ 0,97)	15	3,45 ( $\pm$ 0,76)	0,970
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	18	1,45 ( $\pm$ 0,89)	16	1,80 ( $\pm$ 0,81)	0,175
<b>PCR</b>	13	2,39 ( $\pm$ 5,00)	12	0,82 ( $\pm$ 0,76)	0,538
<b>FKN</b>	14	0,37 ( $\pm$ 0,06)	16	0,24 ( $\pm$ 0,08)	<0,001***
<b>IL-4</b>	14	124,60 ( $\pm$ 22,52)	16	120,00 ( $\pm$ 9,45)	0,918
<b>BDNF</b>	16	1957,91 ( $\pm$ 1958,68)	14	1116,29 ( $\pm$ 1265,81)	0,110
<b>S100<math>\beta</math></b>	14	359,07 ( $\pm$ 464,80)	16	272,60 ( $\pm$ 248,20)	0,728

Análise bioquímica através do método Elisa (DuoSet, R&D Systems). Valores obtidos por meio da aplicação do teste U de Mann-Whitney, exceto o biomarcador FKN que foi calculado por meio da aplicação do teste t de Student para amostras independentes. \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$ ; \*\*\* $p \leq 0,001$ . DI – Deficiência Intelectual; IL-1 $\beta$  – Interleucina-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$ ; PCR – Proteína C Reativa; FKN – Fraquitilquina; IL-4 – Interleucina-4; BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro.

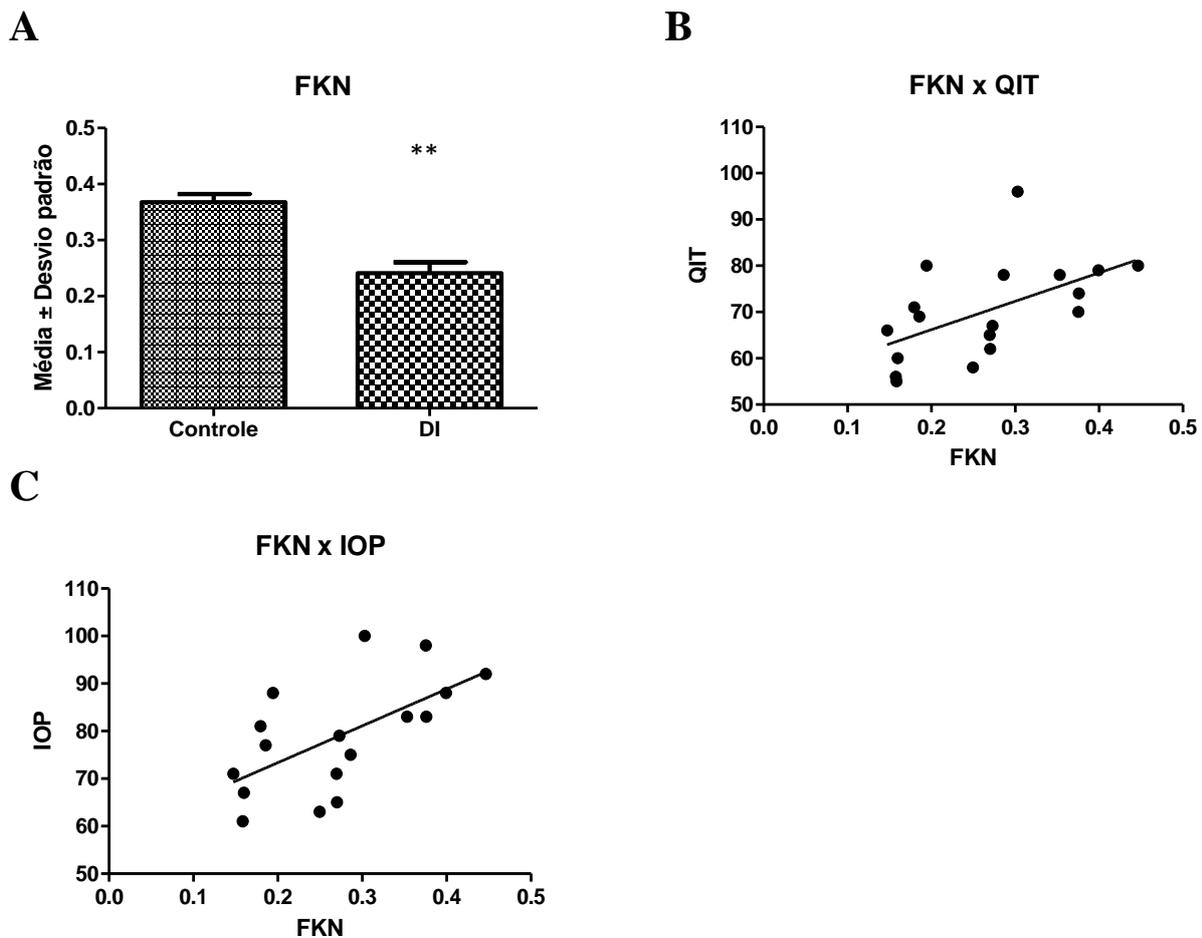
#### 4.4 CORRELAÇÃO DO TESTE WISC-IV E MARCADORES INFLAMATÓRIOS SÉRICOS

Após correlacionar os indicadores quantitativos do teste WISC-IV com os marcadores inflamatórios séricos por meio do coeficiente de correlação de Spearman (Tabela 5), observou-se que alguns dos marcadores inflamatórios, apresentaram correlação positiva com alguns dos indicadores quantitativos do teste WISC-IV, em específico: FKN com QIT e IOP ( $r_s = 0,671$  e  $p = 0,002$ ;  $r_s = 0,679$  e  $p = 0,003$  respectivamente), correlações com força considerada forte (Figura 5). Enquanto que, o marcador inflamatório TNF- $\alpha$  apresentou correlação negativa com o indicador quantitativo do teste WISC-IV ICV ( $r_s = -0,470$  e  $p = 0,049$ ), correlação considerada com força regular (Figura 6). **Tabela 4:** Correlação entre teste

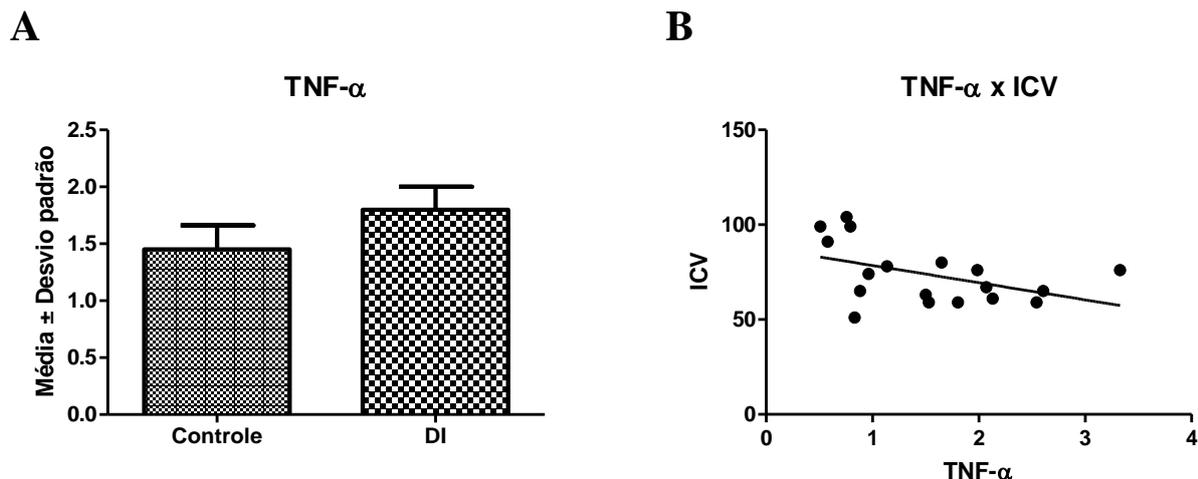
psicométrico WISC-IV e marcadores inflamatórios séricos, na amostra total (n = 34). Criciúma, Santa Catarina, Brasil, 2019.

$r_s$	QIT	ICV	IOP	IMO	IVP
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	-0,111	0,263	0,015	-0,065	-0,109
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	-0,310	-0,470*	-0,105	-0,466	-0,060
<b>PCR</b>	0,288	0,108	0,344	0,243	0,252
<b>FKN</b>	0,671**	-0,062	0,679**	0,318	0,418
<b>IL-4</b>	-0,280	0,087	-0,253	-0,349	-0,322
<b>BDNF</b>	0,200	-0,120	0,273	0,217	0,368
<b>S100<math>\beta</math></b>	0,077	0,413	0,010	0,482	0,076

Valores obtidos através do cálculo estatístico  $r_s$  - Coeficiente de correlação de Spearman; \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; IL-1 $\beta$  - Interleucina-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$ ; PCR - Proteína C Reativa; FKN - Fraquitalquina; IL-4 - Interleucina-4; BDNF - Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro. QIT - Quociente de Inteligência Total; ICV - Índice de Compreensão Verbal; IOP - Índice de Organização Perceptual; IMO - Índice de Memória Operacional; IVP - Índice de Velocidade de Processamento.



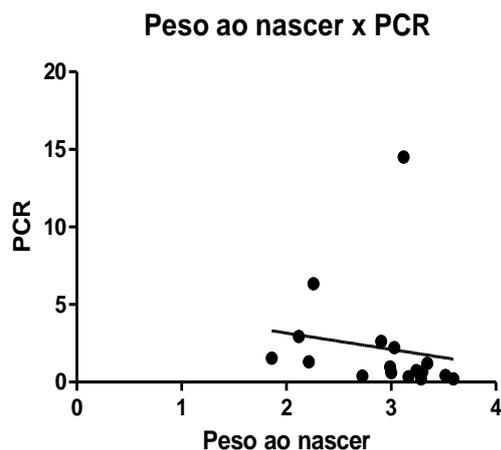
**Figura 5:** Análises do biomarcador fraquitalquina. (A) Níveis séricos de FKN nos grupos controle e DI. (B) Correlação entre FKN e QIT; (C) Correlação entre FKN e IOP. Os resultados são mostrados em (A) com média  $\pm$ dp e em (B e C) através do  $r_s$  coeficiente de correlação de Spearman ( $r_s = 0,671$  e  $p = 0,002$ ;  $r_s = 0,679$  e  $p = 0,003$  respectivamente). Diferenças significantes: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ . DI - Deficiência Intelectual; FKN - Fraquitalquina; QIT - Quociente de Inteligência Total; IOP - Índice de Organização Perceptual.



**Figura 6:** Análises do biomarcador TNF- $\alpha$ . **(A)** Níveis séricos de TNF- $\alpha$  nos grupos controle e DI. **(B)** Correlação entre TNF- $\alpha$  e ICV. Os resultados são mostrados em **(A)** com média  $\pm$ dp e em **(B)** através do  $r_s$  coeficiente de correlação de Spearman ( $r_s = -0,470$  e  $p = 0,049$ ); Diferenças significantes: \* $p < 0,05$ . DI – Deficiência Intelectual; TNF- $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$ ; ICV – Índice de Compreensão Verbal.

#### 4.5 CORRELAÇÃO DO PESO AO NASCER E OS MARCADORES INFLAMATÓRIOS SÉRICOS

O peso ao nascer (Kg) foi correlacionado com os marcadores séricos de inflamação por meio do coeficiente de correlação de Spearman, observou-se correlação negativa entre peso ao nascer com o biomarcador inflamatório PCR ( $r_s = -0,574$  e  $p = 0,016$ ), esta correlação é considerada com força regular (Figura 7).



**Figura 7:** Correlação entre peso ao nascer e PCR. Os resultados são mostrados através do  $r_s$  coeficiente de correlação de Spearman; Diferenças significantes: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$ . PCR – Proteína C Reativa.

## 5 DISCUSSÃO

A DI é um transtorno complexo de origem multifatorial, muitos pacientes não identificam a origem ou causa dos sintomas, dificultando o diagnóstico enquanto a falta de marcadores para determinar a DI leve pode também subdiagnosticar este transtorno. Ao desconhecer a existência da patologia, o tratamento é negligenciado e a criança pode ainda sofrer com estigmas e/ou preconceitos decorrentes dos déficits intelectuais e adaptativos caracterizados por desempenho escolar insatisfatório e dificuldades globais no dia-a-dia. As alterações características da DI leve tornam-se mais evidentes com o ingresso da criança na educação formal, já que durante o período escolar as crianças passam a conviver com seus pares e é esperado delas certo nível de desenvolvimento cognitivo compatível com a idade. As causas da DI são desconhecidas de 30 a 50% dos casos, dentre as causas conhecidas se destacam as genéticas, congênitas ou adquiridas, as manifestações de DI mais conhecidas são Síndrome de Down, Síndrome alcoólica fetal, Intoxicação por chumbo, Síndromes neurocutâneas, Síndrome de Rett, Síndrome do X-frágil, malformações cerebrais, epilepsia e desnutrição proteico-calórica (Hosseinpour et al., 2013). O diagnóstico preciso e estratégias terapêuticas eficazes garantiriam o pleno desenvolvimento dos indivíduos com DI leve que hoje são classificados como de causa não especificada.

A amostra selecionada para o estudo foi dividida em dois grupos, a saber, Grupo DI (n = 16) composto por indivíduos com deficiência intelectual leve e o Grupo Controle (n = 18) equiparados de acordo com as variáveis: sexo, idade, índice de massa corporal, doenças crônicas e fatores sociais, com o objetivo de equiparar os dois grupos em estudo. As análises estatísticas confirmaram o correto pareamento entre os grupos pois não houveram diferenças significativas entre os grupos nas variáveis de caracterização da amostra, como pôde ser observado na Tabela 2, considerando que a ausência de diferenças é o objetivo central nos estudos de pareamento. O correto pareamento foi uma preocupação constante na seleção dos indivíduos em estudo visto que as características avaliadas afetam o desenvolvimento e a resposta cognitiva e também podem alterar os níveis de marcadores químicos. É sabido que diferenças socioeconômicas podem afetar o desenvolvimento e a resposta cognitiva, tornando as diferenças sociais um fator preponderante para diferenças cognitivas (Poh et al., 2019) A equiparação entre os grupos mostra que os resultados obtidos foram realmente alterações nas funções cognitivas e não devido a fatores socioeconômicos.

A obesidade é um fator que aumenta o estado inflamatório no organismo, que contribui para síndrome metabólica e alterações cardiovasculares (Villarroya et al., 2018). O

IMC pode estar associado ao risco de demência, sabe-se que na obesidade as funções endócrinas do tecido adiposo estão aumentadas, hormônios do tecido adiposo e adipocinas, podem desencadear mecanismos associados com desfechos clínicos de demência (Kiliaan et al., 2014) Tendo em vista que a maior parte da produção de citocinas pró-inflamatórias se dá pelos adipócitos, a relação entre maior secreção e altos níveis de citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  em pessoas com obesidade seria esperado, predispondo ao risco de desenvolver síndrome metabólica (Volp et al., 2008). A gordura corporal em excesso tem sido relatada como um fator de inflamação crônica de baixo grau que afeta diversos tecidos, inclusive o SNC, causando alterações na função cognitiva. Ao avaliar o estado nutricional dos indivíduos através do cálculo do IMC observou-se que os indivíduos do Grupo DI não apresentaram diferença no IMC quando comparados com o Grupo Controle, mostrando que o pareamento foi feito de maneira correta e excluindo a variável obesidade dos fatores que afetariam a cognição. Este resultado mostra-se significativo considerando que fatores alimentares podem alterar a resposta a teste cognitivos, portanto os membros de ambos os grupos apresentaram característica semelhante em relação a fatores alimentares, devido à proximidade social e não tinham sua composição corporal alterada, excluindo o fator excesso de peso como componente dos fatores correlacionados a DI.

A avaliação neuropsicológica realizada através do teste WISC-IV evidenciou médias inferiores para o grupo DI no cálculo do QIT – Quociente de Inteligência Total, e nos domínios específicos: IOP – Índice de Organização Perceptual. IMO – Índice de Memória Operacional, e IVP – Índice de Velocidade de Processamento (Figura 5). Os valores encontrados evidenciam a correta alocação dos indivíduos nos grupos em estudo e corroboram a consideração de Malloy-Diniz (2010) onde referiu-se ao teste WISC-IV como o teste padrão ouro de avaliação da capacidade cognitiva global.

Determinar a origem e os fatores que afetam a cognição levando a DI é de fundamental importância pois obtendo um diagnóstico preciso os processos de tratamento e estimulação também serão específicos e irão possibilitar uma melhor inserção dessas pessoas na sociedade, sendo necessário ter o cuidado de não criar estigmas que possam ser alvo de possíveis discriminações e/ou “*bullying*” (Pletsch, 2014). Justificando assim a necessidade e o cuidado de ter um marcador que seja mensurável e possa auxiliar no processo de tratamento dos indivíduos com DI. Um dos fatores mais comuns que afetam os processos cognitivos é a inflamação, considerando que doenças que causam déficit cognitivo ou demência tem inflamação em sua etiologia como sepse, HIV, obesidade e doença de Alzheimer.

Pesquisadores nas últimas décadas demonstraram um crescimento exponencial no interesse por células imunes como reguladoras do desenvolvimento normal e anormal do cérebro, em resposta a perturbações da vida inicial, lesão e neurodegeneração (Lenz e Nelson, 2018). Transtornos do neurodesenvolvimento, como transtornos do espectro do autismo, comprometimento cognitivo, paralisia cerebral, epilepsia e esquizofrenia foram relacionados à inflamação precoce da vida; os mediadores inflamatórios afetam o cérebro durante o desenvolvimento e avanços recentes mostraram os efeitos da inflamação sistêmica no neurodesenvolvimento infantil (Bordon, 2017; Jiang et al., 2018).

A ativação da imunidade materna durante a gestação em resposta a algum insulto como uma infecção, possui origem protetora mas também pode ser um fator de risco para condições neurológicas na criança mais tarde (Chen e Gur, 2019). Concentrações elevadas de citocinas relacionadas à inflamação, presentes no soro materno, no útero e no período pós-natal estão associadas a piores resultados no desenvolvimento neurológico, enquanto a IL-4 parece ser protetora (Jiang et al., 2018). A presença de enfermidade durante a gestação dos indivíduos pesquisados (Tabela 2) não apresentou relevância estatística, do mesmo modo os tipos de enfermidades enfrentados, descartando a possibilidade de que a ativação imune materna possa ter influenciado o desenvolvimento cognitivo dos indivíduos participantes deste estudo.

Também foram analisados o peso e estatura ao nascer, para conhecer o crescimento uterino dos indivíduos em estudo (Tabela 2). Pesquisas têm demonstrado que a restrição do crescimento intra-uterino afeta severamente o desenvolvimento cerebral fetal, a função cerebral de curto e longo prazo e o neurocomportamento, especialmente em termos de fatores associados à neuropsicologia (Gilchrist et al., 2018; Mazarico et.al, 2018). As médias de peso e altura ao nascer dos indivíduos não apresentaram valores que caracterizassem restrição de crescimento intra-uterino e também não houve diferenças nas comparações entre os grupos para peso e altura ao nascer. Deste modo conclui-se que o desenvolvimento gestacional dos indivíduos pode ser considerado normal, não representando risco para o desenvolvimento de DI.

Quando correlacionado o peso ao nascer com os marcadores de inflamação, observou-se uma correlação negativa entre peso ao nascer X PCR ( $r_s = -0,574$  e  $p = 0,016$ ) (Figura 7) indicando que conforme o peso ao nascer aumenta nos indivíduos a concentração de PCR na idade atual diminui. Corroborando os resultados encontrados no presente estudo uma meta-regressão realizada para estabelecer se as adversidades precoces contribuem para fenótipos pró-inflamatórios patogênicos revelou maiores tamanhos de efeito em amostras clínicas para a

associação entre trauma na infância e PCR mas não para IL-6 ou TNF- $\alpha$ . (Baumeister et al., 2016). Estudo de Gilchrist et al., (2018) afirma que a regulação negativa do BDNF no cérebro de indivíduos adultos com restrição de crescimento intrauterino está provavelmente associada à neurogênese reduzida e à conectividade neuronal enfraquecida no hipocampo, e isso pode explicar a cognição e a memória prejudicadas mais tarde na vida, fornecendo evidências indiretas do efeito da restrição de crescimento intrauterino no hipocampo está presente até na idade adulta. Deste modo concluímos que mesmo não sendo considerado bebês de baixo peso ao nascer, aqueles que nasceram com mais massa corporal apresentaram menores níveis séricos de PCR na idade atual.

Estudos com criança durante os primeiros 2 anos de vida têm relacionado inflamação e um pobre desenvolvimento neurológico com microbiota disbiótica e enteropatia ambiental - alterações funcionais e morfológicas da mucosas jejunal decorrentes do ambiente desfavorável (Jiang et al., 2018). O estresse precoce gerado por maus-tratos e traumas na infância, (como por exemplo: privação dos pais, negligência, abuso ou exposição a ameaças) alteram a sinalização imunológica no momento de exposição, podendo causar uma resposta imune aumentada a estressores mais tarde na vida; a resposta inflamatória crônica e sustentada também pode levar à excitotoxicidade e impedir o desenvolvimento típico do cérebro (Brenhouse, 2018);

Em crianças, a exposição a infecções repetidas e marcadores inflamatórios elevados estão associados ao risco de neurodesenvolvimento comprometido, implicados na cognição e nos distúrbios neurológicos (Mackinnon et al., 2017). As infecções virais também podem afetar a cognição, o vírus da imunodeficiência humana (sigla em inglês HIV) causa comprometimento neurocognitivo ao desencadear uma cascata de processos inflamatórios no cérebro, possivelmente através da transmigração de células T ativadas e monócitos infectados através da barreira hematoencefálica; em crianças a encefalopatia do HIV, uma grave forma de comprometimento neurocognitivo, tornou-se menos comum após o amplo acesso a terapia anti-retroviral (Ananworanich et al., 2014);

O processo inflamatório periférico pode afetar o SNC e modificar a função cognitiva (Medzhitov, 2008). A ativação da micróglia é expressa por um fenótipo pró-inflamatório no cérebro, onde atrai células do sistema imune periféricos para o SNC causando apoptose neuronal, este processo pode afetar o metabolismo cerebral e a função cognitiva caracterizando a neuroinflamação (Streit et al., 2004). As infecções virais, podem gerar sequelas subagudas e crônicas, incluindo comprometimento cognitivo a longo prazo e neuropatias imunes agudas (Agnier e Klein, 2018). Algumas citocinas são marcadores do

processo inflamatório e já tem estabelecida sua relação com o déficit cognitivo (Akiyama et al., 2000). A resposta neuroinflamatória crônica compreende a contínua liberação de mediadores químicos inflamatórios a partir do insulto inicial (Acarin et al., 2002) e é mais relevante no contexto do desenvolvimento de doenças no SNC, não somente aquelas que envolvem a entrada e permanência de patógenos ao cérebro, como a encefalite crônica em portadores do vírus HIV (Garden, 2002), mas também aquelas relacionadas à instalação de processos neurodegenerativos permanentes, como Doença de Alzheimer, Parkinson e Huntington (Akiyama et al., 2000).

No presente estudo foram mensuradas e analisadas as citocinas inflamatórias mais comuns na inflamação e não foram evidenciadas alterações no sangue entre os Grupos DI e Controle, mostrando que os indivíduos do trabalho não apresentaram nenhum tipo de inflamação, nem mesmo de baixo grau como é comum em alguns estudos que associam obesidade com déficit cognitivo (Miller e Spencer, 2014).

Marcadores de inflamação estão associados com diferentes fases do processo inflamatório, mais classicamente a fase aguda, crônica e o processo de reparo com citocinas anti- inflamatórias (Kolahdouzan et al., 2019). A PCR é um reconhecido marcador de fase aguda do processo inflamatório (Nasser et al., 2017) e tem sido relatada uma relação inversa com a função cognitiva em pacientes em fase aguda de alguma patologia, como por exemplo esquizofrenia (Fathian et al., 2018) ou em idosos que apresentaram baixos escores em testes cognitivos mas que também tinham alterações socioeconômicas (Tsui et al., 2018) além disso em crianças obesas a PCR foi correlacionada positivamente com problemas de internalização e externalização e inversamente com uma leve alteração no volume cerebral (Adelantado-Renau et al., 2019). A população do presente estudo não tinha nenhuma doença diagnosticada tampouco foi constatada obesidade, portanto a PCR não se mostrou como um possível marcador da DI uma vez que parece afetar mais agudamente o processo inflamatório e ser alterada em processos mais severos de doenças.

A IL-1 $\beta$  também é um marcador de fase aguda do processo inflamatório, está aumentada em doenças crônicas e associada com alterações nos processos cognitivos (Song e Suk, 2017) A IL-1 $\beta$  e seus receptores exercem importantes funções, incluindo neurogênese, formação de sinapses e plasticidade do SNC, desde o período de desenvolvimento pré-natal, infância até a idade adulta. A IL-1 $\beta$  funciona dentro de uma faixa homeostática; os desvios acima ou abaixo dos níveis fisiológicos levam a prejuízos na potenciação de longo prazo e na plasticidade sináptica, lembrando que são estes os processos que fundamentam a aprendizagem e a memória (Estes e McAllister, 2015). Artigo de revisão de literatura

consistente afirma que indivíduos autistas apresentam alterações nos níveis de citocinas no sangue e isso reflete mudanças nos níveis de citocinas no cérebro, aumentos no GM-CSF, IL-6, IL-8, TNF e  $IFN\gamma$  no córtex frontal, e aumento nos níveis de IL-6, TGF $\beta$  e CCL2 no cíngulo anterior giro e cerebelo, acrescentando evidências adicionais de potencial neuroinflamação, micróglia no córtex pré-frontal dorsolateral exibindo aumento da expressão de MHCII (um marcador de ativação), morfologia ativada (forma amebóide) e aumento da densidade (Estes e McAllister, 2015). Durante o envelhecimento e a doença de Alzheimer a IL-1 $\beta$  tem sido um marcador bastante associado com prejuízo da função cognitiva e um alvo para possíveis tratamentos destas patologias. Atualmente a IL-1 $\beta$  tem sido considerada de efeito dual, observando-se que em alguns modelos o processo cognitivo é estimulado pela sua expressão, e seu déficit gera deficiência em modelos animais (Takemiya et al., 2017). Entretanto no presente estudo não houve diferença estatística nos níveis de IL-1 $\beta$  entre os Grupos Controle e DI, mostrando que esta citocina tem um efeito mais pronunciado em doenças mais caracterizadas e provavelmente mais severas, o que não é o caso da DI leve. Além disso esse resultado mostra que os indivíduos com DI neste estudo não apresentavam nenhum processo inflamatório de grau elevado e que provavelmente alterações mais sutis estejam envolvidas nesta patologia.

O processo inflamatório intracelular tem sua sinalização também regulada pelo TNF- $\alpha$ , que irá induzir a ativação de genes pró-inflamatórios e assim perpetuar o processo inflamatório, esse mecanismo está envolvido no processo de inflamação crônica e afeta o desenvolvimento cognitivo (Huang et al, 2005). Os resultados deste estudo não demonstraram nenhuma alteração entre os Grupos Controle e DI em relação aos níveis séricos de TNF- $\alpha$ , evidenciando uma vez mais que os pacientes DI não apresentavam nenhum processo inflamatório clássico, o que nos leva a dizer que os processos cognitivos nesses pacientes poderiam ser alterados por outros fatores que ainda não foram descritos classicamente envolvidos em processos de alteração da cognição. Interessantemente quando avaliada a correlação entre os níveis séricos de TNF- $\alpha$  com os valores quantitativos do teste WISC\_IV para o fator de domínio específico índice de compreensão verbal (Figura 6), observou-se valores estatisticamente significativos e uma correlação negativa quando todos os sujeitos do estudo foram colocados em conjunto, mostrando que essa citocina apesar de não ser um fator preponderante para a etiologia da DI leve, é fundamental pelo menos para o domínio da compreensão verbal, e que altos níveis de TNF- $\alpha$  são prejudiciais para o essa valência, ou seja quanto maior os níveis séricos de TNF- $\alpha$  uma citocina pró-inflamatória, menor os scores dos indivíduos no domínio compreensão verbal. Este resultado está de acordo com os resultados

encontrados por Kim et al. (2017) onde apontam que o TNF- $\alpha$  diminui a performance cognitiva.

Uma metanálise, realizada por Baumeister e colaboradores (2016) demonstrou associação significativa entre o trauma infantil e marcadores inflamatórios, sendo o tamanho do efeito maior para o TNF- $\alpha$  ( $z = 0,20$ , IC95% = 0,10-0,29), seguido pela IL-6 ( $z = 0,09$ , IC95% = 0,04-0,15) e, em seguida, PCR ( $z = 0,08$ , IC95% = 0,04-0,11), fornecendo fortes evidências de que eventos traumáticos na infância impactam significativamente no sistema imune inflamatório, com trajetórias atingindo a idade adulta, oferecendo assim um potencial caminho molecular pelo qual o trauma precoce confere vulnerabilidade ao desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos e físicos mais tarde na vida.

O processo inflamatório é induzido pela produção de citocinas pro-inflamatórias e a resolução da inflamação ocorre pela produção de citocinas anti-inflamatórias que irão diminuir o estado inflamatório (Streit et al., 2004). A IL-4 é uma citocina anti-inflamatória que tem a função de diminuir a sinalização das citocinas TNF- $\alpha$  e IL-6, modulando a inflamação intracelular (Casella et al, 2016). Em uma coorte avaliada por Jiang et al. (2018) a concentração elevada de IL-4 foi encontrada e associada a melhores resultados cognitivos, sabe-se que a IL-4 possui atividade e propriedades anti-inflamatória, este achado levanta a hipótese de um desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias em resultados adversos. A IL-4 em modelos de roedores, foi considerada importante para processos cognitivos normais; em camundongos knockout para IL-4, o comprometimento cognitivo foi exibido; sendo este revertido após o transplante com medula óssea competente para IL-4 (Derecki, et al., 2010) Outros dois modelos de lesão neural (lesão por esmagamento do nervo óptico e lesão contusiva da medula espinal) também encontraram evidências de que a IL-4 produzida por células T CD4 possui efeito neuroprotetivo de acordo com Jiang et al., (2018). No entanto, em estudo com crianças com Síndrome de Down os níveis de IL-4 e IL-10 foram significativamente aumentados (anti-inflamatórias) enquanto os níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$  (pró-inflamatórias) estavam diminuídos, caracterizando um estado anti-inflamatório, este estado continuado pode explicar a causa da infecção recorrente em pacientes com síndrome de down (Cetiner et al., 2010). Os níveis séricos de IL-4 no presente estudo não foram alterados entre os Grupos Controle e DI, provavelmente isto aconteceu devido à ausência de processo inflamatório clássico nesses indivíduos como demonstrado anteriormente pela não alteração nos níveis séricos de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ . Considerando as evidências de que não ocorreu inflamação nem aguda e nem crônica nos sujeitos, então o processo anti-inflamatório torna-se

desnecessário. Estes resultados apontam uma vez mais para a conclusão de que os indivíduos do estudo apresentam normalidade em relação aos mecanismos clássicos de inflamação.

Os biomarcadores podem demonstrar alterações em processos lesivos que estejam ocorrendo no SNC e afetando a função cognitiva (Sun e Feng ,2013). Um marcador de dano cerebral, mais especificamente de dano glial é a S100 $\beta$ . Esta proteína é produzida e secretada em resposta a algum estímulo nocivo que afete o metabolismo cerebral (He et al., 2018). Em modelos de trauma, doença de Alzheimer e até mesmo durante impactos seguidos como durante algumas atividades esportivas, ocorre aumento nos níveis séricos da citocina S100 $\beta$  (Stocchero et al., 2014). Os indivíduos do presente estudo não apresentaram nenhuma alteração nos níveis séricos de S100 $\beta$ , mostrando que esses jovens não apresentavam nenhum dano cerebral como trauma ou algum estresse mais marcante, tão pouco neuroinflamação, demonstrando uma vez mais que os indivíduos do Grupo DI leve apresentam alterações sutis em relação aos controles. A ausência de S100 $\beta$  caracteriza a falta de ativação do processo neuroinflamatório (Böhmer et al., 2011).

As neurotrofinas são proteínas essenciais no processo de aprendizagem e memória, devido ao seu papel de trofismo nas sinapses, formação de espinhas dendríticas e potencialização do sinal excitatório do glutamato (Benussi et al., 2017). O BDNF é um dos fatores tróficos mais característicos envolvido no processo cognitivo, sendo os seus níveis e sua sinalização essenciais para o desenvolvimento cognitivo (Stranahan et al., 2009). Os indivíduos avaliados nos Grupos DI e Controle não apresentaram alterações significativas nos níveis séricos de BDNF. Uma limitação do presente estudo em relação aos níveis de BDNF é que foram avaliados somente os níveis séricos e não a ação direta do BDNF no cérebro, sendo desconhecida sua influência no SNC dos indivíduos com DI, mas podemos descartar essa proteína como biomarcador sérico de DI leve. Este resultado mostra que essa patologia tem características bastante distintas de outras, onde já se tem alguns marcadores bastante definidos e portanto uma linha de ação mais direta no sentido de tratamento. Portanto a busca por um marcador específico de DI leve se faz necessário para auxiliar no tratamento destes pacientes.

A quimiocina FKN, é uma proteína bastante interessante uma vez que é a única quimioquina altamente expressa em neurônio e também a única que tem um receptor específico nas células gliais (CX3CR1), principalmente na micróglia, portanto é uma proteína de comunicação entre neurônios e micróglia e que está sendo reconhecido atualmente como fundamental para os processos de aprendizagem e memória (Collares et al., 2006). Os resultados do presente estudo evidenciaram níveis séricos de FKN significativamente

diminuídos nos indivíduos do Grupo DI em relação ao Grupo Controle ( $p < 0,001$ ). A FKN ao contrário dos outros marcadores, mostrou-se específica em relação ao grupo DI e pode ser um biomarcador para essa patologia, considerando que os outros biomarcadores avaliados já citados anteriormente não apresentaram alterações estatísticas entre os grupos do estudo e estes mesmos marcadores em patologias mais severas mostram-se mais alterados.

Estudos indicam múltiplas funções para a FKN e seu receptor CX3CR1, podendo exercer efeitos neuroprotetores ou neurotóxico (Luo et al., 2019). Os efeitos da ativação da sinalização FKN / CX3CR1 são dependentes do contexto: FKN pode promover o recrutamento cerebral de diferentes células imunes que expressam o receptor CX3CR1, mas a combinação da expressão de FKN com conjuntos particulares de citocinas, fatores de crescimento e outros fatores solúveis (isto é, o microambiente local onde FKN opera) pode promover um desequilíbrio entre sinais neuroprotetores ou neurotóxicos, dependendo da força, duração e natureza do estímulo tóxico (Lauro et al., 2015). Deste modo o papel do conjunto FKN / CX3CR1 é diferente de acordo com o variação do microambiente no sistema nervoso central, podendo exercer efeitos neurotóxicos ou neuroprotetores na sinapse e no neurônio; sabe-se que os níveis de expressão da proteína FKN e seu receptor CX3CR1 são induzidos por citocinas próprias e pró-inflamatórias, incluindo TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  (Luo et al., 2019), estas mesmas citocinas incluindo ainda a IL-6 podem ativar a micróglia, enquanto as citocinas anti-inflamatórias, a sinalização de FKN e CD200 dos neurônios demonstraram manter a micróglia num estado não neurotóxico não ativado. (Jiang et al., 2018). O eixo FKN / CX3CR1 desempenha um papel crítico na comunicação entre as células da glia e os neurônios, por vias diretas ou indiretas no SNC, regulam a ativação e a função da micróglia envolvendo a sobrevivência neuronal e função sináptica, controlando a liberação de citocinas e a plasticidade sináptica no curso da doença neurológica (Luo et al., 2019).

A FKN está altamente expressa no hipocampo cerebral e isto a coloca como uma possível reguladora da função cognitiva, o déficit de FKN têm sido associado com a doença de Alzheimer (Sheridan, Murphy, 2013). A FKN parece envolver uma proteção bastante importante a micróglia, e isto está sendo associada com uma maior sobrevivência e proteção neuronal (Boehme et al., 2000). O mecanismo envolvido na função protetiva da FKN, está na supressão de citocinas inflamatórias, relacionadas à supressão da ativação e / ou translocação do NF $\kappa$ B; a FKN pode impedir que a micróglia ativada produza citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio, promovendo a liberação de adenosina neuroprotetora que irá estimular o astrócito a suprarregular a expressão do transportador de glutamato, e assim modular a entrada de leucócitos hematogênicos no cérebro influenciando a neuroinflamação

(Boehme et al., 2000; Liu et al., 2016). Cada vez mais se entende o papel de outras células além dos neurônios nos processos cerebrais como aprendizagem e memória, e a glia tem recebido cada vez mais atenção na regulação destes processos sendo tão importante quanto os neurônios (Lee et al., 2012). Acredita-se que a micróglia desempenhe um papel no processo de neurogênese, ou na diferenciação e maturação de precursores em neurônios, estudos *in vitro* sugerem que os fatores secretados pela micróglia são necessários para a auto-renovação das células neuropoiéticas (Jiang et al., 2018); A partir do 5º dia pós-natal a maturação e desenvolvimento das sinapses corticais, depende das interações recíprocas entre neurônio e células microgliais via FKN / CX3CR1 gerando circuitos funcionais (Hoshiko et al., 2012).

Estudo realizado por Lauro et al., (2015) relata que em camundongos geneticamente modificados pela ausência de sinalização FKN / CX3CR1, o estado de ativação da micróglia pode ser modificado, em outro estudo a sinalização FKN / CX3CR1 também foi identificada como comprometida no hipocampo de camundongos variantes do <sup>Met</sup> BDNF (polimorfismo Val66Met do BDNF) enquanto a microinjeção de FKN no hipocampo poderia resgatar os déficits de memória dependentes do hipocampo no BDNF <sup>Met / Met</sup> camundongos, indicando que a FKN pode ser uma opção de tratamento eficaz para distúrbios de memória em humanos com esta variação genética do BDNF (Wang et al., 2014). O BDNF, um fator de crescimento essencial, é de grande importância para atividades neuronais e plasticidade sináptica no SNC, a microinjeção de FKN no hipocampo reduz os déficits de memória em camundongos BDNF (Met / Met) (Wang et al., 2014). A micróglia também pode estimular a formação de coluna dendrítica e sinapse via liberação de BDNF, novas e profundas pesquisas precisam ser feitas sobre a função neuroimune da micróglia e é alta a promessa de que poderia ser alvo viável para evitar ou tratar distúrbios cerebrais (Lenz e Nelson, 2018).

Quando foram realizadas as análises de correlação dos indicadores quantitativos do teste WISC-IV com os marcadores inflamatórios através do coeficiente de correlação de Spearman, ficou evidente a interferência dos níveis de FKN na cognição (Tabela 4). Os domínios específicos QIT e IOP apresentaram correlação positiva com a FKN ( $r_s = 0,671$  e  $p = 0,002$ ;  $r_s = 0,679$  e  $p = 0,003$  respectivamente), ou seja quanto maior a concentração de FKN sérica, maior o escore alcançado pelos indivíduos nos domínios de inteligência total e organização perceptual, os valores de  $r_s$  permitem afirmar que a força (poder) de ambas as correlações são fortes. Demonstrando o efeito neuroprotetor exercido pela sinalização da FKN nesses indivíduos e que pode ser um marcador correlacionado a função cognitiva em crianças e adolescentes com DI leve. Estudos em modelos murinos *in vivo* de oclusão permanente e transitória da artéria cerebral média comparando animais tratados e não tratados com injeções

intracerebroventriculares de FKN resultaram em um menor tamanho do infarto e déficits neurológicos mais leves nos animais tratados em comparação com os animais não tratados (Lauro et al., 2015). Também há evidência de função protetora da FKN em pacientes com comprometimento cognitivo leve, uma condição clínica que frequentemente precede a doença de alzheimer, estes apresentam níveis circulantes mais altos de FKN em comparação com pacientes com a doença já estabelecida; e o nível de FKN é inversamente correlacionado com a gravidade da doença de alzheimer (Lauro et al., 2015). Finneran e Nash (2019) destacaram a função da FKN na redução da expressão de genes pró-inflamatórios na microglia ativada, em estudo com camundongos hTau sem receptor CX3CR1 observaram tauopatia significativamente maior e também o aparecimento de deficiências cognitivas. A sFKN exerce efeitos neuroprotetores seletivos em modelo de rato da doença de Parkinson, sendo capaz de reduzir o comprometimento da coordenação motora, diminuir a perda de neurônios dopaminérgicos e modificar a ativação e liberação de citocinas pró-inflamatórias pela microglia (Lauro et al., 2015). Além disso, a FKN é altamente expressa nos neurônios lesados do hipocampo e do córtex cerebral em pacientes com DA, sendo o nível de FKN no plasma significativamente maior entre os pacientes com DA leve a moderada, em comparação com pacientes com DA grave (Strobel et al., 2015).

No geral, o FKN / CX3CR1 desempenha um papel importante na manutenção da homeostase cerebral, mas outros fatores neurotróficos também são necessários para promover sinergicamente a interação de neurônios e células gliais para manter um ambiente estável no cérebro (Luo et al., 2019). A FKN pode desencadear a liberação de fatores neurotróficos no soro ou nos tecidos, e depois regular sinergicamente a função biológica do cérebro com A2AR (Albasanz et al., 2008 apud Luo et al., 2019), a FKN também pode atuar como um potencializador da maturação, atividade e plasticidade sináptica (Paolicelli et al., 2014) animais que não apresentam a sinalização de FKN evidenciam déficit cognitivo, mostrando a essencial importância dessa quimiocina nesse processo (Rogers, et al., 2011).

A plasticidade sináptica é necessária para uma aprendizagem espacial eficaz e melhor função cognitiva, a FKN é regulada positivamente no hipocampo durante uma breve janela temporal após a aprendizagem espacial em ratos adultos, exercendo influência sobre a plasticidade sináptica associada à memória e inibindo o LTP, melhora a aprendizagem espacial e regula a transmissão sináptica (Sheridan et al., 2014). De acordo com Lauro et al., (2015) durante o período de desenvolvimento da criança, o par FKN / CX3CR1, participa da maturação funcional dos circuitos neuronais das sinapses tálamo-corticais e do posicionamento celular; em particular, o par desempenha um papel de controle do

recrutamento de micróglia para o correto reconhecimento dos botões sinápticos durante a poda, uma vez que foi mostrado em ratos que a falta de FKN resulta número de células microgliais transitoriamente reduzido e poda sináptica tardia no cérebro em desenvolvimento, com um conseqüente excesso de espinhas dendríticas, sinapses imaturas e uma persistência de marcas eletrofisiológicas e farmacológicas de circuitos cerebrais imaturos. De acordo com Jiang et al., (2018) ratos sem o receptor de FKN (CX3CR1), expressaram número de micróglia transitoriamente reduzidos no cérebro em desenvolvimento e nos terminais sinápticos a poda foi atrasada.

O presente estudo demonstrou que as crianças e adolescentes que foram enviados ao CERII da UNESC e que apresentaram DI leve com causa não determinada, sem nenhuma doença associada ou outro fator social alterado, não apresentaram características de inflamação clássica, mas apresentaram níveis séricos diminuídos de FKN, o que pode ser um novo marcador para essa doença que até hoje não apresenta nenhum marcador, sendo esse novo marcador sérico fortalecido pela evidência aqui apresentada de correlação positiva com o Quociente de Inteligência Total, propomos portanto que durante o processo cognitivo seja necessário uma comunicação entre as diversas células cerebrais e indivíduos com DI leve apresentam uma diminuição desta “conversa intercelular” o que acarreta em prejuízo cognitivos. Maiores investigações a procura de como modular a ação desta proteína através de fatores ambientais ou mesmo farmacológico se faz necessário e mais estudos serão bem vindos para elucidar o exato mecanismo de ação desta quimiocina, seja utilizando modelos *in vitro*, animais ou até mesmo buscando quantificar a FKQ em resposta a diversos tipos de estímulos.

## 6 CONCLUSÃO

Através dos resultados apresentados concluímos que os indivíduos em estudo foram avaliados quanto sua capacidade cognitiva sendo alocados corretamente nos grupos DI e Controle. Sendo que estes grupos foram equiparados em relação as variáveis sexo, idade e índice de massa corporal. Foi evidenciado que o histórico de doenças durante a gestação, tipo de parto, peso e estatura ao nascer não apresentaram valores estatísticos, da mesma forma os biomarcadores IL1- $\beta$ , IL-4, TNF- $\alpha$ , S100 $\beta$  e PCR. A quimiocina FKN mostrou-se específica ao grupo DI, ao diminuir significativamente sua expressão sérica no grupo DI e quando correlacionada a FKN com os marcadores quantitativos do teste WISC-IV apresentou valores significativos e correlação positiva com o domínio organização perceptual e com o quociente de inteligência total. Portanto a FKN pode ser utilizada como um biomarcador sérico de acompanhamento do desenvolvimento intelectual em indivíduos que não apresentem comorbidades pois ao contrário dos marcadores inflamatórios, a quimiocina FKN mostrou-se específica em relação ao grupo DI, ao diminuir sua expressão sérica em proporção aos déficits cognitivos. Futuros estudos poderão aprofundar as evidências aqui inferidas sobre a FKN como biomarcador sérico de DI leve, a fim de compreender a modulação da FKN por fatores ambientais a diferentes estímulos, sua correlação com outros marcadores de inflamação, células e sinais celulares esperados na neuroinflamação, tecidos imunes e ativação microglial, respostas adaptativas dinâmicas ou neuromoduladoras, com o objetivo de elucidar o exato mecanismo de ação da FKN e seu papel na cognição e assim poder auxiliar no complexo diagnóstico da DI propondo ações efetivas de tratamento e desenvolvimento pleno dos indivíduos com DI, visando melhorar sua qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACARIN, L.; PARIS, J.; GONZÁLEZ, B.; CASTELLANO, B.; Glial expression of small heat shock proteins following an excitotoxic lesion in the immature rat brain. **Glia** 2 de abril de 2002; 38 (1): 1-14.
- ADELANTADO-RENAU, M., ESTEBAN-CORNEJO, I., RODRIGUEZ-AYLLON, M., CADENAS-SANCHEZ, C., JUAN GIL-COSANO, J., MORA-GONZALEZ, J., ... ORTEGA, F. B. (2019). Inflammatory biomarkers and brain health indicators in children with overweight and obesity: the activebrains project. **Brain, Behavior, and Immunity**.
- AGNER, S. C. & Klein, R. S. Viruses have multiple paths to central nervous system pathology. **Current Opinion in Neurology**, 2018; 1
- APA - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. Porto Alegre, RS: Artmed, 2014.
- ANANWORANICH, J. et al. Association between lymphocyte and monocyte subsets and cognition in children with HIV. **AIDS Research and Therapy**, 2014; 11(1), 7.
- AKIYAMA, H., BARGER, S., BARNUM, S., BRADT, B., BAUER, J., COLE, G. M., ... Wyss-Coray, T. (2000). Inflammation and Alzheimer's disease. **Neurobiology of aging**, 21(3), 383–421.
- BAUMEISTER, D., Lightman, SL e Pariante, CM. A Interface de Stress e o Eixo HPA em Fenótipos Comportamentais da Doença Mental. **Tópicos atuais em neurociências comportamentais**, 2014.
- BAUMEISTER, D., AAKHTAR, R., CIUFOLINI, S., PARIANTE, C. M., MONDELLI, V., Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- $\alpha$ , *Molecular Psychiatry* volume 21, pages 642–649 (2016)
- BENUSSI, L.; BINETTI, G.; GHIDONI, R.; Loss of Neuroprotective Factors in Neurodegenerative Dementias: The End or the Starting Point? **Front Neurosci**. 2017; 11: 672.
- BLASKO, I., STAMPFER-KOUNTCHEV, M., ROBATSCHER, P., VEERHUIS, R., EIKELNBOOM, P., & GRUBECK-LOEBENSTEIN, B. (2004). How chronic inflammation can affect the brain and support the development of Alzheimer's disease in old age: the role of microglia and astrocytes. **Aging Cell**, 3(4), 169–176.
- BOEHME, S. A., LIO, F. M., MACIEJEWSKI-LENOIR, D., BACON, K. B., & CONLON, P. J. (2000). The Chemokine Fractalkine Inhibits Fas-Mediated Cell Death of Brain Microglia. **The Journal of Immunology**, 165(1), 397–403.
- BOKHOVEN, Van H. Genetic and epigenetic networks in intellectual disabilities. **Annual review of genetics**, 2011; v. 45, n.1, p.81-104, September.

BORDON, Y. Inflammation: inflammatory memory is skin deep. **Nature Reviews immunology**, 2017; 17(12),731-731

BOY, Raquel. Abordagem diagnóstica de crianças com atraso do desenvolvimento e deficiência intelectual. **Revista HUPE**, 2016; Rio de Janeiro, v. 15, n.2, p.177-186, abr./jun.

BRASIL. **Lei nº8069**, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. Brasília, 13 de julho de 1990.

BÖHMER, A. E., OSES, J. P., SCHMIDT, A. P., PERÓN, C. S., KREBS, C. L., OPPITZ, P. P., ... STEFANI, M. A. (2011). Neuron-Specific Enolase, S100B, and Glial Fibrillary Acidic Protein Levels as Outcome Predictors in Patients With Severe Traumatic Brain Injury. **Neurosurgery**, 68(6), 1624–1631.

BRENHOUSE, H. C.; DANESE, A.& GRASSI-OLIVEIRA, R. Neuroimmune Impacts of Early-Life Stress on Development and Psychopathology. **Current Topics in Behavioral Neurosciences**. 2018; Springer International Publishing AG, part of Springer Nature

BRUST, John C. M. Neurologia – Current: Diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: **Revinter**, 2011.574p.

CASELLA, G.; GARZETTO, L.; GATTA, A. T.; FINARDI, A.;... IL4 induces IL6-producing M2 macrophages associated to inhibition of neuroinflammation in vitro and in vivo. **Journal of Neuroinflammation**, volume 13, Article number: 139 (2016)

CETINER, S., DEMIRHAN, O., INAL, T. C., TASTEMIR, D., & SERTDEMIR, Y. (2010). Analysis of peripheral blood T-cell subsets, natural killer cells and serum levels of cytokines in children with Down syndrome. **International Journal of Immunogenetics**, 37(4), 233–237.

CHEN, H. J., & Gur, T. L. (2019). Intrauterine Microbiota: Missing, or the Missing Link? **Trends in Neurosciences**.

CHUNG, W.; WELSH, C.A.; BARRES, B. A.; STEVENS, B. Do glia drive synaptic and cognitive impairment in disease? **Nature Neuroscience** volume18, pages1539–1545 (2015)

COLLARES, Guilherme Birchal e PAULINO, Urquiza Helena Meira. Aplicações Clínicas Atuais Da Proteína C Reativa, **RevMed Minas Gerais**, 2006 16(4): p. 227-333.

DERECKI, N. C., CARDANI, A. N., YANG, C. H., QUINNIES, K. M., CRIHFIELD, A., LYNCH, K. R., & KIPNIS, J. (2010). Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4. **The Journal of Experimental Medicine**, 207(5), 1067–1080.

ESTES, M. L., & McALLISTER, A. K. (2015). Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder. **Nature Reviews Neuroscience**, 16(8), 469–486.

FATHIAN, F., LOBERG, E.-M., GJESTAD, R., STEEN, V. M., KROKEN, R. A., JORGENSEN, H. A., & JOHNSEN, E. (2018). Associations between C-reactive protein levels and cognition during the first 6 months after acute psychosis. **Acta Neuropsychiatrica**, 1–10.

FINNERAN, D. J. & NASH, K. R. Neuroinflammation and fractalkine signaling in Alzheimer's disease. **Journa lof Neuroinflammation**, 2019; 16(1).

FINSEN, B., & OWENS, T. Innate immune responses in central nervous system inflammation. **FEBS Letters**,2011; 585(23), 3806–3812.

FORREST, M. P.;PARNELL, E. & PENZES, P. Dendritic structural plasticity and neuropsychiatric disease. **Nature Reviews Neuroscience**, 2018; 19(4), p. 215–234.

GANGULY, P.&BRENHOUSE, H. C. Broken or maladaptive? Altered trajectories in neuroinflammation and behavior after early life adversity. **Developmental Cognitive Neuroscience**, 2015; 11, 18–30.

GARDEN, G. A. (2002). Microglia in human immunodeficiency virus-associated neurodegeneration. **Glia**, 40(2), 240–251.

GIL, Antonio Carlos. Como elaborar projetos de pesquisa. 4ª Edição [11ª reimpressão]. São Paulo: **Atlas**, 2008; p. 175.

GILCHRIST, C., CUMBERLAND, A., WALKER, D., & TOLCOS, M. Intrauterine growth restriction and development of the hippocampus: implications for learning and memory in children and adolescents. **The Lancet Child & Adolescent Health**, 2018.

GONZÁLES, G. et al. Avances en la identificación etiológica del retraso mental. **Revista de Neurología**, v. 57, n. 1, pp. 75-83, 2013

HE, Y.; CAI, Z.; CHEN, Y.; Role of S-100 $\beta$  in stroke. **Int J Neurosci**. 2018 Dec;128(12):1180-1187

HORLD HEALTH ORGANIZATION, Relatório mundial sobre a defciência /, The World Bank; tradução Lexicus Serviços Linguísticos. - São Paulo: 2011;p. 334 Título original: **World reportondisability**

HOSHIKO, M., ARNOUX, I., AVIGNONE, E., YAMAMOTO, N., & AUDINAT, E. Deficiency of the Microglial Receptor CX3CR1 Impairs Postnatal Functional Development of Thalamocortical Synapses in the Barrel Cortex. **Journal of Neuroscience**, 2012; 32(43), 15106–15111.

HOSSEINPOOR, A. R., STEWART WILLIAMS, J. A., GAUTAM, J., POSARAC, A., OFFICER, A., VERDES, E., CHATTERJI, S. (2013). Socioeconomic Inequality in Disability Among Adults: A Multicountry Study Using the World Health Survey. **American Journal of Public Health**, 103(7), 1278–1286.

apoptosis-inducing ligand in neurodegenerative diseases. *Célula Mol Immunol*. Abril de 2005; 2 (2): 113-22.

JOHNSTON, H., BOUTIN, H., & ALLAN, S. M. Assessing the contribution of inflammation in models of Alzheimer's disease: Figure 1. **Biochemical Society Transactions**, 2011; 39(4), 886–890.

JIANG, N. M.; COWAN, M.; MOONAH, S. N. & PETRI, W. A. The Impact of Systemic Inflammation on Neurodevelopment. **Trends in Molecular Medicine**. 2018.

KILIAAN, A. J., ARNOLDUSSEN, I. A. C., & GUSTAFSON, D. R. (2014). Adipokines: a link between obesity and dementia? **The Lancet Neurology**, 13(9), 913–923. doi:10.1016/s1474-4422(14)70085-7

KIM, Y. S., LEE, K. J., & KIM, H. (2017). Serum tumour necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 levels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Psychogeriatrics**, 17(4), 224–230.

KINDT, Thomas J. et al. *Imunologia de Kuby*, 6ª Edição, Porto Alegre: **Artme** p. 704 2008.

KLINKE, R.; SILBERNAGL, Stefan. **Tratado de fisiologia**. 4. Ed. Atuas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 765 p.

KOLAHDOUZAN, M., FUTHEY, N. C., KIERAN, N. W., & HEALY, L. M. (2019). Novel Molecular Leads for the Prevention of Damage and the Promotion of Repair in Neuroimmunological Disease. **Frontiers in Immunology**, 10.

KUMAR, Vinay et al. *Robbins e Cotran Patologia: bases patológicas das doenças*. 8. Ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2010. 1458 p.

LAURO, C., CATALANO, M., TRETTEL, F., & LIMATOLA, C. (2015). Fractalkine no sistema nervoso: molécula neuroprotetora ou neurotóxica? **Anais da Academia de Ciências de Nova York**, 1351 (1), 141–148. doi: 10.1111 / nyas.12805

LEE, Y., MORRISON, BM, LI, Y., LENGACHER, S., FARAH, MH, HOFFMAN, PN,... ROTHSTEIN, JD (2012). A oligodendroglia suporta metabolicamente os axônios e contribui para a neurodegeneração. *Nature*, 487 (7408), 443-448

LENZ, K. M., & NELSON, L. H. (2018). Microglia and Beyond: Innate Immune Cells As Regulators of Brain Development and Behavioral Function. **Frontiers in Immunology**, 9.

LENT, Roberto e colaboradores *Neurociência da mente e do comportamento* Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2008

Li, Q. & BARRES, B. A.. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. **Nature Reviews Immunology**, 2017; 18(4), 225–242.

Li, R.-L.; Zhang, Z.-Z.; Peng, M.; Wu, Y.; Zhang, J.-J.; Wang, C.-Y. & Wang, Y.-L. Postoperative impairment of cognitive function in old mice: a possible role for neuroinflammation mediated by HMGB1, S100B, and RAGE. **Journal of Surgical Research**, 2013; 185(2), 815–824.

LIU, W., JIANG, L., BIAN, C., LIANG, Y., XING, R., YISHAKEA, M., & DONG, J.. Role of CX3CL1 in Diseases. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, 2016; 64(5), 371–383.

LUO P., CHUB S., ZHANG Z., XI C., CHENA N., Fractalkine/CX3CR1 is involved in the cross-talk between neuron and glia in neurological diseases, **Brain Research Bulletin** 146 (2019) 12–21

LYMAN, M., LLOYD, D. G., JI, X., VIZCAYCHIPI, M. P., & MA, D. (2014). Neuroinflammation: The role and consequences. **Neuroscience Research**, 79, 1–12.

MALLOY-DINIZ, Leandro F. et al. Avaliação Neuropsicológica. Porto Alegre: **Artmed**, 2010. p. 432

MALTA, D. C.; STOPA, S. R.; CANUTO, R.; GOMES, N. L.; MENDES, V. L. F.; GOULART, B. N. G. DE & MOURA, L. DE. Prevalência autorreferida de deficiência no Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Ciência & Saúde Coletiva**, 2016; 21(10).

MACKINNON, N., ZAMMIT, S., LEWIS, G., JONES, P. B., & KHANDAKER, G. M. (2017). Association between childhood infection, serum inflammatory markers and intelligence: findings from a population-based prospective birth cohort study. **Epidemiology and Infection**, 146(02), 256–264.

MAZARICO, E., Llurba, E., Cabero, L., Sánchez, O., Valls, A., Martín-Ancel, A.,... Gómez Roig, MD (2018). Associações entre marcadores de lesão neural de crianças com restrição de crescimento intra-uterino e neurodesenvolvimento aos 2 anos de idade. **O Jornal de Medicina Materno-Fetal e Neonatal**, 1-7.

MEDZHITOV, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, 454(7203), 428–435. doi:10.1038/nature07201

MERIKANGAS, K. R.; NAKAMURA E. F. & KESSLER, R. C. Epidemiology of mental disorders in children and adolescents, **Dialogues in Clinical Neuroscience**, 2009;11(1):7-20

MILLER, A. A., & SPENCER, S. J. (2014). Obesity and neuroinflammation: A pathway to cognitive impairment. **Brain, Behavior, and Immunity**, 42, 10–21.

MITCHELL, RICHARD N, ET AL. Compendio de Robbins y Cotran: patologia estructural y funcional. **Elsevier Espana**, 2012 p. 784.

NASSER, B. A.; MESNED, A. R.; TAGELDEIN, M.; ... Can acute-phase response biomarkers differentiate infection from inflammation postpediatric cardiac surgery? **Avicenna – Journal of medicine** (2017) volume 7; 4; pg 182-188

PAOLICELLI, R. C., BISHT, K., & TREMBLAY, M.-Ã. (2014). Fractalkine regulation of microglial physiology and consequences on the brain and behavior. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, 8.

PATEL, D. R.; GREYDANUS, D. E.; CALLES, J. L. & PRATT, H. D. Developmental Disabilities Across the Lifespan. **Disease-a-Month**, 2010; 56(6): 305–397.

PATEL, V., Saxena, S., Lund, C., Thornicroft, G., Baingana, F., Bolton, P.,... Unützer, Jü. (2018) A Comissão Lancet sobre saúde mental global e desenvolvimento sustentável. **The Lancet**.

PLETSCH, M. D. A escolarização de pessoas com deficiência intelectual no Brasil: da institucionalização às políticas de inclusão (1973-2013). *Education Policy Analysis Archives/ Archivos Analíticos de Políticas Educativas* [online] 2014. 22 Disponível em <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=275031898089> ISSN 1068-2341 acesso em 17 de fev de 2019

POH, B.K.; LEE, S. T.; YEO, G. S.... Low socioeconomic status and severe obesity are linked to poor cognitive performance in Malaysian children. **BMC Public Health** Volume 19, article number: 541 (2019)

ROGERS, J. T., MORGANTI, J. M., BACHSTETTER, A. D., HUDSON, C. E., PETERS, M. M., GRIMMIG, B. A., ... GEMMA, C. (2011). CX3CR1 Deficiency Leads to Impairment of Hippocampal Cognitive Function and Synaptic Plasticity. **Journal of Neuroscience**, 31(45), 16241–16250.

SANTOS, Antonio Raimundo dos, **Metodologia Científica: a construção do conhecimento** – 6. Rio de Janeiro: Ed. Revisada DP&A, 2004; p. 168.

SHERIDAN, G. K., WADOWICZ, A., PICKERING, M., WATTERS, O., HALLEY, P., NIAMH O'SULLIVAN, C., N. C., ... Murphy, K. J. (2014). CX3CL1 is up-regulated in the rat hippocampus during memory-associated synaptic plasticity. **Frontiers in Cellular Neuroscience**

SHERIDAN, GK E MURPHY, KJ (2013). Neuron-glia crosstalk na saúde e na doença: fractalkine e CX3CR1 ocupam o centro do palco. **Open Biology**, 3 (12), 130181-130181.

SHERIDAN G. K.; MURPHY K. J.. Neuron– glia crosstalk in health and disease: fractalkine and CX3CR1 take centre stage. **Open Biol**, 2014; 3: 130181SONG, M.; MARTINOWICH, K.& LEE, F. S.. BDNF at the synapse: why location matters. **Molecular Psychiatry**, 2017; 22(10), p. 1370–1375.

SHEVELL, M. (2008). Atraso no Desenvolvimento Global e Retardo Mental ou Deficiência Intelectual: Conceituação, Avaliação e Etiologia. **Clínicas Pediátricas da América do Norte**, 55 (5), 1071-1084.

SONG, G. J., & SUK, K. (2017). Pharmacological Modulation of Functional Phenotypes of Microglia in Neurodegenerative Diseases. **Frontiers in Aging Neuroscience**, 9.

STOCCHERO, C. M. A., OSES, J. P., CUNHA, G. S., MARTINS, J. B., BRUM, L. M., ZIMMER, E. R., ... REISCHAK-OLIVEIRA, Á. (2014). Serum S100B level increases after running but not cycling exercise. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, 39(3), 340–344.

STYCK, KARA M., WATKINS. Structural Validity of the WISC\_IV for students with ADHD.**Journal of Attention Disorders**. 2017; v.21(11): p. 921-928.

STRANAHAN A.M.; LEE, K.; MARTIN, B.; MAUDSLEY, S.; GOLDEN, E.; CUTLER, R.G.; MATTSON, M. P.; Voluntary exercise and caloric restriction enhance hippocampal dendritic spine density and BDNF levels in diabetic mice. **Hippocampus**. 2009 Oct;19(10):951-61.

STREIT, W. J., MRAK, R. E., & GRIFFIN, W. S. T. (2004). **Journal of Neuroinflammation**, 1(1), 14.

STROBEL, S., GRUNBLATT, E., RIEDERER, P., HEINSEN, H., ARZBERGER, T., AL-SARRAJ, S., TROAKES, C., FERRER, I., MONORANU, C.M., 2015. Changes in the expression of genes related to neuroinflammation over the course of sporadic Alzheimer's disease progression: CX3CL1, TREM2, and PPAR $\gamma$ . **J. Neural. Transm. (Vienna)** 122, 1069–1076.

SUN, Z.-L., & FENG, D.-F. (2013). Biomarkers of cognitive dysfunction in traumatic brain injury. **Journal of Neural Transmission**, 121(1), 79–90.

SURJUS, Luciana Togni de Lima e Silva; CAMPOS, Rosana Teresa Onocko. Interface entre Deficiência Intelectual e Saúde Mental: revisão hermenêutica - **Rev Saúde Pública**, 2014; 48(3): p. 532-540.[Revisão]

TAKEMIYA, T., FUMIZAWA, K., YAMAGATA, K., IWAKURA, Y., & KAWAKAMI, M. (2017). Brain Interleukin-1 Facilitates Learning of a Water Maze Spatial Memory Task in Young Mice. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, 11.

TOMAZ, R. V. V.; ROSA, T. L.; VAN, D. B. & MELO, D. G. Políticas públicas de saúde para deficientes intelectuais no Brasil: uma revisão integrativa. **Ciência & Saúde Coletiva**, 2016; 21(1), 155–172.

TSUI, A.; RICHARDS, M.; DAVS, D.; Systemic inflammation and modifiable risk factors for cognitive impairment in older persons: Findings from a British birth cohort. **Wiley - aging medicine**. October 2018

VIEIRA, S.; HOSSNE, W. S. Metodologia Científica: para a área da saúde –Rio de Janeiro: **Campus**, 2001; p.192.

VILLARROYA F; CEREIJO R; GAVALDÀ-NAVARRO A; VILLARROYA J; GIRALT. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. **J Intern Med**. 2018; 20

VOLP A. C. P.; ALFENAS R. C. G.; COSTA N. M. B.; MINIM V. P. R.; STRINGUETA P. C.; BRESSAN J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**; 2008; 52(3).

WANG, D.D., TIAN, T., DONG, Q., XU, X.F., YU, H., WANG, Y., CHEN, Z.Y., 2014. Transcriptome profiling analysis of the mechanisms underlying the BDNF Val66Met polymorphism induced dysfunctions of the central nervous system. **Hippocampus** 24, 65–78.

WU, J. T., & Wu, L. L. Linking inflammation and atherogenesis: Soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment. **Clinica Chimica Acta**, 2006; 366(1-2), 74–80.

## ANEXO A – CARTA DE ACEITE

UNIVERSIDADE DO EXTREMO  
SUL CATARINENSE - UNESC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES SÉRICOS EM PLASMA DE CRIANÇAS COM DEFICIÊNCIA INTELLECTUAL ATENDIDAS EM UM CENTRO ESPECIALIZADO EM REABILITAÇÃO E SUA CORRELAÇÃO COM FATORES GESTACIONAIS E ALIMENTARES

**Pesquisador:** Lisiane Tuon Generoso Bitencourt

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 44961115.5.0000.0119

**Instituição Proponente:** Universidade do Extremo Sul Catarinense

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.212.173

#### Apresentação do Projeto:

Revisão de projeto. vide versões anteriores.

#### Objetivo da Pesquisa:

Revisão de projeto. vide versões anteriores.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequado.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Adequado as considerações foram levadas em conta e corrigidos eventuais problemas.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado as considerações foram levadas em conta e corrigidos eventuais problemas.

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequado.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

**Endereço:** Avenida Universitária, 1105  
**Bairro:** Universitário **CEP:** 88.806-000  
**UF:** SC **Município:** CRICIUMA  
**Telefone:** (48)3431-2723 **Fax:** (48)3431-2750 **E-mail:** cetica@unesc.net

UNIVERSIDADE DO EXTREMO  
SUL CATARINENSE - UNESC



Continuação do Parecer: 1.212.173

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_atualizado.docx	20/08/2015 22:44:51	Lisiane Tuon Generoso Bitencourt	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	20/08/2015 22:45:36	Lisiane Tuon Generoso Bitencourt	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	20/08/2015 22:53:22	Lisiane Tuon Generoso Bitencourt	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_515244.pdf	20/08/2015 22:53:53		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CRICIUMA, 02 de Setembro de 2015

---

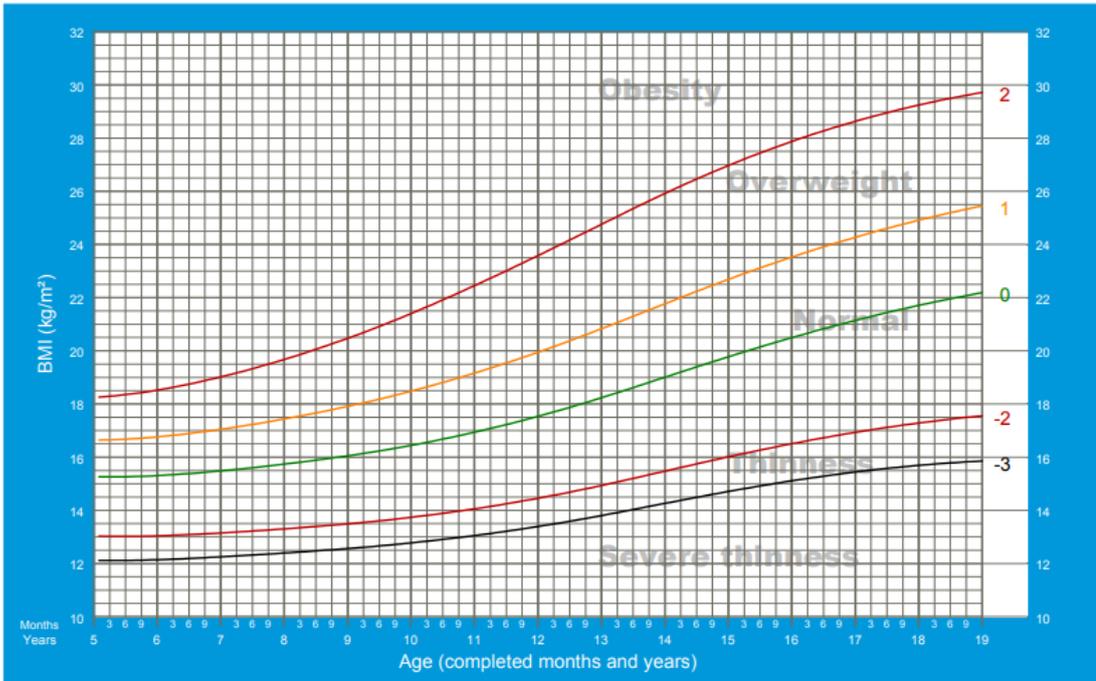
Assinado por:  
**RENAN ANTONIO CERETTA**  
(Coordenador)

Endereço: Avenida Universitária, 1105  
Bairro: Universitário CEP: 88.806-000  
UF: SC Município: CRICIUMA  
Telefone: (48)3431-2723 Fax: (48)3431-2750 E-mail: cetica@unesc.net

APÊNDICE A – Tabela de classificação do estado nutricional de acordo com sexo e idade (WOH, 2011).

**BMI-for-age BOYS**

5 to 19 years (z-scores)



2007 WHO Reference

**BMI-for-age GIRLS**

5 to 19 years (z-scores)



2007 WHO Reference

