UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE PSICOLOGIA

ANA LUIZA VIDAL MILIONI

Impacto Neurotóxico do Mercúrio avaliado no Sistema
Nervoso Central por testes neuropsicológicos e no Sistema
Nervoso Autônomo por pupilometria

(versão corrigida)

SÃO PAULO

2015

ANA LUIZA VIDAL MILIONI

Impacto Neurotóxico do Mercúrio avaliado no Sistema Nervoso Central por testes neuropsicológicos e no Sistema Nervoso Autônomo por pupilometria

Dissertação apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre em Psicologia

Área de Concentração: Psicologia Experimental

Orientadora: Profa . Dra . Dora Selma Fix Ventura

São Paulo

2015

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo na publicação
Biblioteca Dante Moreira Leite
Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo

Milioni, Ana Luiza Vidal.

Impacto neurotóxico do mercúrio avaliado no sistema nervoso central por testes neuropsicológicos e no sistema nervoso autônomo por pupilometria / Ana Luiza Vidal Milioni; orientadora Dora Selma Fix Ventura. -- São Paulo, 2015.

100 f.

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Área de Concentração: Psicologia Experimental) – Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

1. Intoxicação por mercúrio 2. Avaliação neuropsicológica 3. Pupilometria I. Título.

RA1231.M5

Nome: MILIONI, Ana Luiza Vidal

Título: Impacto Neurotóxico do Mercúrio avaliado no Sistema Nervoso Central por testes neuropsicológicos e no Sistema Nervoso Autônomo por pupilometria

Dissertação apresentada ao Instituto de Psicologia
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de mestre em psicologia

Aprovado em:

Banca Examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Assinatura _____

*Aos meus pais, pelo imensurável apoio e à
minha filha, Isabela, que é a razão de tudo.*

AGRADECIMENTOS

À professora Dora Fix Ventura, a quem eu jamais conseguiria agradecer de forma justa em apenas poucas linhas, pela excelência enquanto orientadora, pelo saber inestimável e pelo exemplo de dedicação à ciência.

À professora Elaine Zachi, sem a qual esta conquista não teria sido possível, pelo empenho e esforço conjunto durante todas as etapas do trabalho, e pela amizade.

À Dra. Ana Laura Moura, que foi de fundamental importância na determinação do tema do estudo, sempre tão atenta e dedicada em suas orientações.

Ao professor Balázs Nagy, por sua incansável presteza e colaboração essencial para a realização deste trabalho.

À Dra. Marcília, pelo apoio e sugestões. Infelizmente, não pôde acompanhar o final desta jornada, mas deixou uma lição de solidariedade, competência e coragem a todos que tiveram a preciosa oportunidade de conhecê-la.

Ao professor Marcelo Fernandes da Costa, pelas sábias orientações e pelo imenso engajamento em tudo o que faz, exemplo de professor e de pesquisador.

Aos queridos colegas Glória e Thiago, que generosamente me ajudaram nas etapas iniciais, “emprestando” um pouco de conhecimento e experiência.

À Mirella Barboni, pela prontidão em ajudar, sempre.

Aos membros da Associação dos Expostos e Intoxicados por Mercúrio (AEIM), pela confiança no meu trabalho e imensa disponibilidade.

Aos médicos e funcionários do Serviço de Saúde Ocupacional do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (SSO – HCFMUSP), pela paciência e cooperação.

A todos os colegas, professores e funcionários do LabVis, pela companhia nesta bela experiência.

Ao André, pelo apoio e parceria na vida.

RESUMO

Milioni, A. L. V. (2015). *Impacto Neurotóxico do Mercúrio avaliado no Sistema Nervoso Central por testes neuropsicológicos e no Sistema Nervoso Autônomo por pupilometria*. Dissertação de mestrado, Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

O mercúrio é um metal tóxico, que pode causar diversas alterações no organismo humano. O presente estudo teve como objetivo investigar a ocorrência de disfunções neuropsicológicas em ex-trabalhadores de fábricas de lâmpadas fluorescentes que foram expostos a vapor de mercúrio, anos após a interrupção da exposição, além de investigar os efeitos dessa exposição sobre o Sistema Nervoso Autônomo a partir do método não-invasivo da pupilometria dinâmica. A avaliação neuropsicológica foi realizada através do Inventário Beck de Depressão e da bateria neuropsicológica computadorizada CANTABeclipse, utilizando-se subtestes que avaliam memória operacional (*Spatial Span*), memória espacial (*Spatial Recognition Memory*), memória visual (*Pattern Recognition Memory*), percepção visual (*Delayed Matching to Sample*), planejamento de ações (*Stockings of Cambridge*) e tomada de decisão (*Information Sampling Task*). A avaliação do Sistema Nervoso Autônomo, por sua vez, foi realizada através da pupilometria dinâmica, que provê informações acerca do funcionamento de ambas as funções simpática e parassimpática. Foram utilizados flashes de 631nm (luz vermelha) com 1 s de duração, com luminância de 1, 10 e 100 cd/m². Os escores de depressão foram significativamente mais altos entre os indivíduos com histórico de exposição em comparação aos sujeitos do grupo controle ($p=0,025$). Os pacientes expostos ao vapor de mercúrio apresentaram desempenho significativamente inferior à média do grupo controle nos testes: SSP direto ($p=0,004$), SRM ($p=0,039$), PRM ($p=0,001$), IST – latência para abertura das caixas ($p=0,001$), IST – latência para tomada de decisão ($p=0,014$), IST – número de caixas abertas ($p=0,045$), DMS com intervalo ($p=0,001$) e DMS total ($p=0,001$). Portanto, foram encontrados prejuízos em: span atencional, memória espacial, memória visual de longa duração, memória visual de curta duração e tomada de decisão. No exame de pupilometria dinâmica, no parâmetro “tempo em 75% de recuperação do diâmetro pupilar”, em 10cd/m² de luminância, os sujeitos com histórico de exposição apresentaram resposta significativamente mais lenta do que os indivíduos do grupo controle ($p=0,025$). Os altos escores de depressão, além das perdas cognitivas em domínios variados, fazem parte do quadro de mercurialismo crônico e os achados do presente estudo são corroborados por pesquisas anteriores. O exame de pupilometria indicou perdas na função simpática do SNA. Estes últimos resultados já foram alcançados por algumas pesquisas anteriores, mas não foram encontrados registros de uso do exame de pupilometria dinâmica como forma de avaliação do SNA em pacientes com histórico de intoxicação por mercúrio.

Palavras-chave: Intoxicação por mercúrio. Avaliação Neuropsicológica. Pupilometria.

ABSTRACT

Milioni, A. L. V. (2015). *Neurotoxic impact of Mercury on the Central Nervous System – evaluated by neuropsychological tests – and on the Autonomic Nervous System – evaluated by dynamic pupillometry*. MD dissertation, Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Mercury is a toxic metal which can cause several changes in the human body. The present study aimed to investigate the occurrence of neuropsychological dysfunction in former workers of fluorescent lamps factories that were exposed to mercury vapor (years after cessation of exposure), and to investigate the effects of such exposure on the Autonomic Nervous System using the non-invasive test of dynamic pupillometry. Neuropsychological evaluation was performed using the Beck Depression Inventory and the computerized neuropsychological battery CANTABeclipse, using subtests that assess working memory (*Spatial Span*), spatial memory (*Spatial Recognition Memory*), visual memory (*Pattern Recognition Memory*), visual perception (*Delayed Matching to Sample*), planning (*Stockings of Cambridge*) and decision making (*Information Sampling Task*). The Autonomic Nervous System assessment, in turn, was performed using dynamic pupillometry, which provides information on the operation on both the sympathetic and parasympathetic functions. We used flashes of red light (631nm) with 1 second duration and luminance of 1, 10 and 100cd/m². The depression scores were significantly higher among the former workers when compared with the control group (p=0,025). They also had significantly worse performance than the control group in the following tests: SSP direct (p=0,004), SRM (p=0,039), PRM (p=0,001), IST – latency for opening the boxes (p=0,001), IST – latency for decision making (p=0,014), IST – number of boxes opened (p=0,045), DMS interval (p=0,001) e DMS complete (p=0,001). Therefore, deficits were found in: attentional spam, spatial memory, short term visual memory, long term visual memory, and decision making. In the dynamic pupillometry test, former workers had significantly lower response than the control group (p=0,025) in parameter “time by 75% recovery of the pupil diameter”, in 10cd/m² luminance. The high depression scores, in addition to cognitive impairments in several functions are expected in chronic mercurialism and our findings are supported by previous studies. The dynamic pupillometry test indicated sympathetic function deficits. This latest result have already been achieved by some previous research, but we did not find any records of the dynamic pupillometry usage as a tool for assessing the Autonomic Nervous System in patients with previous mercury exposure.

Keywords: Mercury poisoning. Neuropsychological Assessment. Pupillometry.

Lista de Figuras

Figura 1. Mercúrio líquido. Retirado de: <http://www.alunosonline.com.br/quimica/contaminacao-por-mercuro.html>, acessado em: 26 de maio de 2014.

Figura 2. Tomografia computadorizada do crânio, sem contraste, identificando pequena esfera de mercúrio no hemisfério esquerdo. Modificado de: Matushita et al. (2007).

Figura 3. Garimpeiro exhibe uma bolota de mercúrio utilizada no trabalho. Retirado do site: <http://www.casa.org.br/es/noticias-2/588-porque-o-mercuro-e-usado-na-mineracao-de-ouro>

Figura 4. Lâmpadas fluorescentes que utilizam mercúrio em sua fabricação. Retirado do site: <http://jornalocal.com.br/site/meio-ambiente/papa-lampadas-assegura-destino-ambientalmente-correto-do-mercuro/>, acessado em 26 de maio de 2014.

Figura 5. Divisão esquemática do Sistema Nervoso.

Figura 6. Ilustração de funções do SNA simpático e parassimpático, mostrando a atuação antagonista de ambos em diferentes órgãos. Modificado de Lopes (2002).

Figura 7. Representação esquemática da secção transversal do globo ocular destacando as principais estruturas. Modificado do site http://www.master.iag.usp.br/www-cptec/indiceuv/R-UV_e_olho.html, acessado em 27 de abril de 2014.

Figura 8. Fotografia e desenho esquemático ilustrando: contração dos músculos radiais permitindo a dilatação da pupila (midríase) e contração dos músculos circulares, causando a constrição da pupila (miose). Modificado de http://www.as.miami.edu/chemistry/2008-1-MDC/2085/Chap-17_New/chap17.htm.

Figura 9. Representação das vias envolvidas no reflexo pupilar à luz. A seta preta, no globo ocular esquerdo, ilustra a luz atingindo a retina. Em verde, o caminho que o impulso nervoso percorre até chegar ao gânglio pré-ciliar. Em azul, o impulso nervoso vai do gânglio ciliar ao Núcleo Edinger-Westphal. Em vermelho, o impulso atinge o Núcleo Pré-Tectal e segue pelo nervo óptico até o esfíncter da pupila, causando a constrição pupilar (miose). Modificado de: <https://courses.stu.qmul.ac.uk/smd/kb/microanatomy/brain/cal3/baby1cal3.htm>.

Figura 10. Ilustração da curva de Reflexo Pupilar à Luz após flash de luz. Na constrição há dois parâmetros de medida da função parassimpática: a “amplitude do pico de constrição” e o “tempo para o pico de constrição”. Na recuperação do diâmetro pupilar, há um parâmetro de medida da função simpática: o “tempo em 75% de recuperação pupilar”. Modificado de: Bannister et al., (1999).

Figura 11. Rey Fifteen Item Test.

Figura 12. PRM (Pattern Recognition Memory).

Figura 13. SSP (Spatial Span).

Figura 14. SRM (Spatial Recognition Memory).

Figura 15. SOC (Stockings of Cambridge).

Figura 16. IST (Information Sampling Task).

Figura 17. DMS (Delayed Matching to Sample).

Figura 18. Gráfico de ilustração da comparação entre os resultados de um paciente portador da Síndrome de Horner e a média de 10 indivíduos controles no exame de pupilometria dinâmica, de acordo com o parâmetro “tempo em 75% de recuperação do diâmetro pupilar” (em milissegundos), que reflete a ação simpática do SNA.

Figura 19. Gráfico do tipo boxplot com a pontuação média obtida pelo grupo controle e grupo exposto ao vapor de mercúrio no teste SSP, forma inversa. Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos.

Figura 20. Gráfico do tipo boxplot com a pontuação média obtida pelo grupo controle e grupo exposto ao vapor de mercúrio no teste SSP, forma inversa. Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. Na pontuações correspondentes a 3 e 4 pontos, há três pontos de dispersão sobrepostos.

Figura 21. Gráfico do tipo boxplot com a pontuação média obtida pelo grupo controle e grupo exposto ao vapor de mercúrio no teste SRM. Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. Nas pontuações correspondentes a 9 e 12 pontos, há dois pontos de dispersão sobrepostos.

Figura 22. Gráfico do tipo boxplot com a pontuação média obtida pelo grupo controle e grupo exposto ao vapor de mercúrio no teste PRM. Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. Na pontuação correspondente a 6 pontos, há dois pontos de dispersão sobrepostos.

Figura 23. Gráfico do tipo boxplot com a pontuação média obtida pelo grupo controle e grupo exposto ao vapor de mercúrio no teste DMS, simultâneo. Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. Na pontuação correspondente a 8 pontos, há três pontos de dispersão sobrepostos.

Figura 24. Gráfico do tipo boxplot com a pontuação média obtida pelo grupo controle e grupo exposto ao vapor de mercúrio no teste DMS, com intervalo (delay). Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos.

Figura 25. Gráfico do tipo boxplot com a pontuação média obtida pelo grupo controle e grupo exposto ao vapor de mercúrio no teste DMS, total de acertos. Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. Na pontuação correspondente a 20 pontos, há dois pontos de dispersão sobrepostos.

Figura 26. Gráfico do tipo boxplot com a pontuação média obtida pelo grupo controle e grupo exposto ao vapor de mercúrio no teste IST. Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. Nas pontuações correspondentes a 7 e 8 pontos, há dois pontos de dispersão sobrepostos.

Figura 27. Gráfico do tipo bloxplot com o tempo médio para abertura das caixas dos grupos controle e exposto ao vapor de mercúrio no teste IST (latência para abertura das caixas). Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos.

Figura 28. Gráfico do tipo bloxplot com o tempo médio para tomada de decisão dos grupos controle e exposto ao vapor de mercúrio no teste IST (latência para tomada de decisão). Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos.

Figura 29. Gráfico do tipo bloxplot com a média de caixas abertas dos grupos controle e exposto ao vapor de mercúrio no teste IST. Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. No número de caixas abertas correspondente a 5, há três pontos de dispersão sobrepostos.

Figura 30. Gráfico do tipo bloxplot com a pontuação média obtida pelo grupo controle e grupo exposto ao vapor de mercúrio no teste SOC. Os resultados do grupo MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. Pontuações correspondentes a 4 e a 5 pontos há dois pontos de dispersão sobrepostos.

Figura 31. Resultados por grupo quanto ao tempo médio, em milissegundos, para o pico de constrição pupilar na luminância de 1cd/m^2 . Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. Nos tempos de 1050 e 1355 há dois pontos de dispersão sobrepostos.

Figura 32. Resultados por grupo quanto ao tempo médio, em milissegundos, para o pico de constrição pupilar na luminância de 10cd/m^2 . Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. No tempo equivalente a 1095 há dois pontos de dispersão sobrepostos.

Figura 33. Resultados por grupo quanto ao tempo médio, em milissegundos, para o pico de constrição pupilar na luminância de 100cd/m^2 . Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos.

Figura 34. Resultados por grupo quanto à amplitude média do pico na luminância de 1cd/m^2 . Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos.

Figura 35. Resultados por grupo quanto à amplitude média do pico na luminância de 10cd/m^2 . Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. Na amplitude correspondente a 0,59 há dois pontos de dispersão sobrepostos.

Figura 36. Resultados por grupo quanto à amplitude média do pico na luminância de 100cd/m^2 . Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos.

Figura 37. Resultados por grupo quanto ao tempo médio, em ms, de recuperação na luminância de 1cd/m^2 . Os resultados do grupo MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. No tempo equivalente a 5800ms, há dois pontos de dispersão sobrepostos.

Figura 38. Resultados por grupo quanto ao tempo médio, em milissegundos, em 75% de recuperação na luminância de 10cd/m².

Figura 39. Resultados por grupo quanto ao tempo médio, em milissegundos, em 75% de recuperação na luminância de 100cd/m². Nos tempos equivalentes a 6800 e 6900ms, há dois pontos de dispersão sobrepostos.

Lista de Tabelas

Tabela 1. Referências de publicações cujos resultados apontam a existência de perdas em determinadas funções cognitivas.

Tabela 2. Características gerais dos grupos exposto ao vapor de mercúrio e controle.

Tabela 3. Características gerais dos grupos exposto ao vapor de mercúrio e grupo exposto ao vapor de mercúrio MD.

Tabela 4. Resultados em milissegundos (ms) do sujeito com Síndrome de Horner comparação à média mais desvio padrão de 10 sujeitos do grupo controle no parâmetro Tempo em 75% de Recuperação Pupilar em 1cd/m², 10cd/m² e 100cd/m² de luminância

Tabela 5. Variáveis específicas do grupo exposto ao vapor de mercúrio.

Tabela 6. Pontuação bruta do grupo exposto ao vapor de mercúrio e do grupo controle no Inventário Beck de Depressão (Mann-Whitney).

Tabela 7. Resultados da avaliação das funções cognitivas para os grupos exposto ao vapor de mercúrio e controle (em milissegundos para “latência abertura” e “latência decisão” e em pontos brutos para os demais resultados expostos).

Tabela 8. Correlação entre a idade e os resultados nos testes neuropsicológicos para os grupos exposto e controle.

Tabela 9. Correlação entre a pontuação no Inventário Beck de Depressão e os anos de exposição e cessação da exposição e resultados nos testes neuropsicológicos.

Tabela 10. Correlação entre anos de exposição ao vapor de mercúrio e anos de afastamento da exposição com os resultados nos testes neuropsicológicos.

Tabela 11. Resultados mínimo e máximo para Tempo para o Pico.

Tabela 12. Resultados mínimo e máximo para Amplitude do Pico.

Tabela 13. Resultados mínimo e máximo para Tempo em 75% de Recuperação para os grupos exposto e controle.

Tabela 14. Tempo para o Pico dos grupos Exposto e controle nas luminâncias de 1, 10 e 100cd/m².

Tabela 15. Amplitude do Pico para os grupos exposto e controle nas luminâncias de 1, 10 e 100cd/m².

Tabela 16. Tempo em 75% de Recuperação para os grupos exposto e controle nas luminâncias de 1, 10 e 100cd/m².

Tabela 17. Correlações entre os resultados do exame de pupilometria e anos de exposição e afastamento do vapor de mercúrio entre os sujeitos do grupo exposto.

Tabela 18. Correlações entre os resultados do exame de pupilometria e a idade entre os sujeitos do grupo exposto e grupo controle.

Tabela 19. Correlações entre os resultados do exame de pupilometria e a pontuação no Inventário Beck de Depressão entre os sujeitos dos grupos exposto e controle.

Tabela 20. Correlações significativas entre a pontuação no teste SOC e o tempo em 75% de recuperação pupilar entre os indivíduos expostos.

Tabela 21. Correlações significativas entre a pontuação no teste DMS Simultâneo e o tempo em 75% de recuperação pupilar entre os indivíduos expostos.

Lista de Abreviaturas

BDI Inventário Beck de Depressão

CID 10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde

HCFMUSP Hospital das Clínicas da Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo

Hg Mercúrio

Hg⁰ Mercúrio Metálico

Hg²⁺ Mercúrio Divalente

ipRGCs Células Ganglionares Intrinsecamente Fotossensíveis (*intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*)

RPL Reflexo Pupilar à Luz

SNA Sistema Nervoso Autônomo

SNC Sistema Nervoso Central

SNP Sistema Nervoso Periférico

Sumário

1. Introdução	18
1.1. Intoxicação ocupacional ao vapor de mercúrio.	20
1.2. Mercúrio e as funções cognitivas dados de avaliações neuropsicológicas...23	
1.3. Mercúrio e Sistema Nervoso Autônomo.	26
1.4. Reflexo Pupilar à Luz.	29
1.5. Pupilometria.	34
2. Objetivos	36
2.1. Objetivos gerais.	36
2.2. Objetivos específicos.	36
3. Justificativa	37
4. Materiais e Método	38
4.1. Participantes.	38
4.2. Procedimento.	41
4.3. Instrumentos de avaliação.	42
4.3.1. Instrumentos utilizados para verificar critérios de inclusão/exclusão.	42
4.3.1.1. Teste para avaliar simulação.	42
4.3.1.2. Teste de QI.	42
4.3.2. Instrumentos que compõem a avaliação neuropsicológica	43
4.3.2.1. Inventário de humor.	43
4.3.2.2. Testes cognitivos.	44
4.3.3. Avaliação do Sistema Nervoso Autônomo.	46
5. Análise dos resultados	50
6. Resultados	51
6.1. Tempo de exposição e afastamento	51
6.2. Avaliação neuropsicológica.	51
6.2.1. Depressão.	53
6.2.2. Memória.	53
6.2.3. Tomada de decisão.	57

6.2.4. Planejamento.	59
6.2.5. Correlações.	60
6.3. Pupilometria.	63
6.3.1. Análise descritiva.	63
6.3.2. Resultados do grupo exposto em comparação com o controle. . .	65
6.3.3. Correlações.	71
6.4. Correlações entre avaliação neuropsicológica e exame de pupilometria. .	74
7. Discussão	76
7.1. Avaliação Neuropsicológica.	76
7.2. Exame de Pupilometria.	82
7.3. Correlações entre avaliação neuropsicológica e exame de pupilometria.	74
8. Conclusão	86
9. Referências bibliográficas	87
10. Apêndice	96
11. Anexos	100

1. Introdução

O mercúrio é um elemento químico do grupo dos metais de transição, com número atômico igual a 80. Possui cor prateada e se apresenta em estado líquido em temperatura ambiente. Na natureza pode ser encontrado nas seguintes formas: elementar (mercúrio metálico), iônica ou inorgânica (sais e óxidos do íon mercúrio) e os compostos orgânicos, que surgem da ação de micro-organismos sobre o mercúrio elementar e inorgânico.

Figura 1. Mercúrio líquido. Retirado de: <http://www.alunosonline.com.br/quimica/contaminacao-por-mercúrio.html>, acessado em: 26 de maio de 2014.

Classifica-se como metal pesado, categoria que abrange determinado grupo de elementos da tabela periódica situados entre o Cobre (Cu) e o Chumbo (Pb). Esses metais caracterizam-se pela alta reatividade e por serem bioacumulativos, o que significa que o organismo é incapaz de eliminá-los de maneira eficiente (Gimbert et al., 2008).

Todas as formas de mercúrio são tóxicas para os seres humanos. A Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde (CID 10) possui classificação própria para a intoxicação por mercúrio, o T56.1 – “efeito tóxico do mercúrio e seus compostos”. O vapor de mercúrio (forma elementar) pode permanecer na atmosfera por meses; além disso, é altamente lipossolúvel, o que provoca fácil penetração através dos alvéolos pulmonares, barreira hemato-encefálica e placenta (Azevedo, 2003). O organismo dos seres humanos retém 80% do mercúrio inalado (Magos & Clarkson, 2006). Após ser absorvido pelos pulmões, ele entra rapidamente na corrente sanguínea. Já no sangue, ocorre a oxidação do metal, que passa da forma elementar (Hg^0) para a forma inorgânica divalente (Hg^{2+}) através da catalase

hidrogênio-peroxidase (Hursh et al., 1980). Então, o mercúrio liga-se às proteínas do plasma e aos eritrócitos. Essa transformação faz com que o metal perca sua propriedade de solubilidade, o que provoca sua instalação no cérebro com grande dificuldade de ser liberado (Azevedo, 2003). A oxidação do vapor de mercúrio depende de alguns aspectos, como a concentração de catalase no tecido e a produção endógena de hidrogênio peroxidase, que variam para cada indivíduo. Desta forma, pode-se explicar, em partes, o motivo pelo qual a intoxicação por vapor de mercúrio afeta os organismos de maneiras diferentes, podendo ser mais ou menos grave (Atchison & Hare, 1994).

Figura 2. Imagem de tomografia computadorizada do crânio, sem contraste, identificando pequena esfera de mercúrio no hemisfério esquerdo. Modificado de: Matushita et al. (2007).

A prevalência de depósito de mercúrio nos diferentes tecidos irá depender, portanto, do tempo de exposição, da concentração de mercúrio à qual o indivíduo foi exposto e, por fim, da suscetibilidade de cada organismo (WHO, 2003).

Entre os principais sintomas observados em indivíduos que foram expostos ao vapor de mercúrio estão: alterações somatossensoriais, visuais, auditivas e neuromusculares, tremor, dores de cabeça, perda de memória, alterações de humor, depressão, alterações no sono, fadiga e perdas cognitivas (Hunter & Russell, 1954). Muitos desses sintomas permanecem mesmo após anos do fim da exposição ao metal (Anderson, Ellingsen, Morland & Kjuus, 1993; Faria, 2003; Zachi et al., 2007; Zachi et al., 2008). Vale salientar que, algum tempo depois de cessada a exposição (cerca de 60 dias), os valores de mercúrio na urina tornam-se normais, o que não significa que o

indivíduo não esteja sofrendo as consequências do contato com o metal. Os valores de mercúrio na urina são, portanto, apenas um indicador de exposição atual (Faria, 2003).

Prejuízos relacionados à visão para a percepção de cores (Bimler et al., 2013; Canto-Pereira et al., 2005; Cavalleri & Gobba, 1998; Feitosa-Santana et al., 2007; Feitosa-Santana et al., 2008; Rodrigues et al., 2007), sensibilidade ao contraste (Costa et al., 2008; Rodrigues et al., 2007) e diminuição do campo visual (Barboni, 2007) foram encontrados em sujeitos já afastados da fonte expositora. Além disso, estudos realizados com indivíduos que foram a óbito mais de dez anos após o fim da exposição ao vapor de mercúrio encontraram depósitos do metal em altas concentrações no tecido cerebral (Hargreaves et al., 1988; Kosta, Byrne & Zelenko, 1975).

No ano de 1953, a gravidade da intoxicação por mercúrio tornou-se famosa após acidente ambiental na baía de Minamata (Japão). Na ocasião, o mar foi contaminado pelos esgotos das indústrias, que continham metilmercúrio. Consequentemente, os animais aquáticos foram intoxicados, o que levou à intoxicação da população e de animais domésticos que se alimentavam dos peixes e frutos do mar (Harada, 1995; Igata, 1993; Iwata & Abe, 1986).

Duas décadas depois, em 1971, um novo grande episódio de contaminação por mercúrio ocorreu no Iraque. Grãos de cevada e trigo destinados ao plantio foram tratados com compostos organomercuriais e acabaram sendo ingeridos pela população, causando intoxicação por alquimercurio (WHO, 1976). Na época, mais de 6000 pessoas foram hospitalizadas e 459 vieram a óbito em consequência da intoxicação (WHO, 1976).

1.1. Intoxicação Ocupacional ao Vapor de Mercúrio

Como na maioria dos casos de intoxicação em geral (Boeckelmann & Pfister, 2003; Semple et al., 2007), uma forma comum de intoxicação por mercúrio ocorre através da exposição ocupacional ao metal. Este quadro é chamado de mercurialismo crônico ocupacional ou hidrargirismo e se manifesta através de distúrbios psíquicos característicos do eretismo, tendo como principais sintomas: irritabilidade, ansiedade, labilidade de humor, timidez, baixa auto-estima, depressão, delírio, alucinações, cansaço e desânimo, sendo acompanhados por dores musculares, tremores, gengivite e, frequentemente, hipertensão arterial, alergias e alterações renais (Hunter & Russel,

1954). Estudos indicam que, após cessada a exposição ao mercúrio, a inflamação da gengiva e os tremores costumam ser reduzidos. As alterações cognitivas, porém, persistem e podem até mesmo se intensificar (Faria, 2003).

Nos casos de exposição ocupacional crônica, os intervalos entre as jornadas de trabalho diárias não são suficientes para que haja a eliminação de quantidades significativas do metal, que vai se acumulando continuamente no organismo através das exposições repetidas.

Nas atividades de garimpo, o mercúrio é utilizado para formação de amálgama, separando o ouro das impurezas. Neste caso, os trabalhadores expostos sofrem as consequências da intoxicação, mas o problema se propaga, ainda, às comunidades ribeirinhas. Estas ficam expostas ao metilmercúrio devido à biotransformação do vapor de mercúrio que é despejado na natureza e através do consumo de peixes contaminados pelo metal (Bonci et al, 2006; Mela et al, 2007; Mela et al, 2012; Mela et al, 2014; Tanan et al, 2006).

Figura 3. Garimpeiro exhibe uma bolota de mercúrio utilizada no trabalho. Retirado do site: <http://www.casa.org.br/es/noticias-2/588-porque-o-mercúrio-e-usado-na-mineracao-de-ouro>

As formas elementar e inorgânica do mercúrio ainda são utilizadas no setor industrial, nas metalúrgicas, petroquímicas, indústrias de produção de lâmpadas, cloro-álcalis, papel, amálgamas dentários, chapéus de feltro e equipamentos médicos entre outros (Taub et al, 2006).

Para evitar que os trabalhadores continuassem adoecendo após a exposição ao mercúrio, a American Conference of Governmental Industrial Hygienists determinou,

em 2001, que o limite máximo seguro de concentração de mercúrio urinário em ambiente de trabalho seria de $35\mu\text{g/g}$ creatinina, o equivalente a $40\mu\text{g}/\text{Hg m}^3$ trabalho (ACGIH, 2001). Tais índices foram adotados pela legislação brasileira (Ministério do Trabalho, Segurança e Medicina do Trabalho) (Feitosa-Santana, 2005).

No entanto, pesquisas mostram que trabalhadores expostos a vapor de mercúrio em quantidades dentro dos limites estabelecidos como seguros também apresentam prejuízo neurológico e visual (Meyer-Baron, Schaeper & Seeber, 2002; Barboni et al., 2009) e sugerem que tais parâmetros deveriam ser reavaliados (Barboni et al., 2009).

O foco do presente estudo incide sobre os trabalhadores que foram expostos ao vapor de mercúrio em fábricas de lâmpadas fluorescentes. A lâmpada fluorescente consiste em um tubo de vidro preenchido com gases nobres, como o argônio, a baixa pressão. O mercúrio é introduzido nesse tubo, também a baixa pressão, e atua como fonte de fótons, produzindo luz ultravioleta quando uma corrente elétrica atravessa o tubo (Ministério do Meio Ambiente/Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010). Essas lâmpadas apresentam uma série de vantagens em relação às incandescentes: sua eficiência luminosa é de 3 a 6 vezes superior, sua vida útil é de 4 a 15 vezes maior e seu uso garante cerca de 80% de redução de energia (Associação Brasileira da Indústria da Iluminação, 2005). No entanto, são danosas para o ambiente se não forem descartadas de maneira adequada, além de que, sua fabricação é extremamente lesiva aos trabalhadores que participam do processo, expondo-se ao vapor de mercúrio por longos períodos.

Figura 4. Lâmpadas fluorescentes que utilizam mercúrio em sua fabricação. Retirado do site: <http://jornalocal.com.br/site/meio-ambiente/papa-lampadas-assegura-destino-ambientalmente-correto-do-mercúrio/>, acessado em 26 de maio de 2014.

1.2. Mercúrio e as Funções Cognitivas – Dados de Avaliações Neuropsicológicas

Conforme mencionado, ao deixar o sangue e penetrar os tecidos, o mercúrio sofre oxidação e se transforma em mercúrio divalente, que se liga a proteínas celulares, perdendo a sua solubilidade. Instala-se, então, no cérebro, sem possibilidade de retorno através da barreira hemato-encefálica (Clarkson, 1989; Sichak et al., 1986; WHO, 2003; Zachi, 2007).

O sistema nervoso central (SNC) é apontado como o mais comprometido na intoxicação crônica por vapor de mercúrio em humanos (Agency for Toxic Substance and Disease Registry, 1992). No SNC, o mercúrio altera as concentrações de cálcio (Ca^{2+}), bloqueia os canais de Ca^{2+} e Na^{+} dependentes de voltagem na membrana plasmática e inibe enzimas mitocondriais despolarizando suas membranas e reduzindo a produção de ATP. Há indícios de que o acúmulo do mercúrio nas células nervosas persiste por toda a vida do indivíduo (Faria, 2003).

A exposição ocupacional ao vapor de mercúrio por período superior a um ano tem sido associada a diversas alterações neuropsicológicas (Taub et al., 2006).

Estudos realizados por Smith, Langolf & Goldberg (1983) e Soleo et al. (1990) obtiveram resultados convergentes. Em ambas as pesquisas, trabalhadores expostos ao vapor de mercúrio mostraram desempenho abaixo da média em testes que avaliaram memória verbal e memória de curto prazo. Lentidão psicomotora foi constatada em sujeitos expostos ao mercúrio nos estudos de Lucchini et al. (2003) e Piikivi et al. (1984).

Ellingsen et al. (2001) testaram os efeitos do mercúrio metálico entre trabalhadores de uma indústria e não obtiveram diferença estatisticamente significativa entre os resultados dos testes de medida das funções cognitivas do grupo exposto e do grupo controle. Ainda assim, pôde-se observar uma correlação entre maior índice de exposição e baixo desempenho nos testes de velocidade viso-motora e psicomotora, atenção e memória visual imediata.

Em uma fábrica de lâmpadas fluorescentes, os trabalhadores avaliados obtiveram resultados significativamente mais baixos do que o esperado em indivíduos

saudáveis em testes de habilidade aritmética, atenção concentrada, tempo de reação para estímulos visuais, percepção visual e função psicomotora (Liang et al., 1993).

A literatura ainda sugere que mesmo anos após a interrupção da exposição ao mercúrio, os indivíduos afetados continuam apresentando alterações cognitivas. Kishi et al. (1994) realizaram avaliação neuropsicológica em 76 ex-mineradores – 18 anos após o fim da exposição crônica ao mercúrio – e em igual número de sujeitos controles. Os mineradores tiveram desempenho prejudicado em relação ao grupo controle nos testes que avaliavam capacidade sensório-motora, tempo de reação, coordenação motora e viso-motora, destreza manual, controle inibitório, função viso-espacial e memória de curto prazo. Tais dados corroboram achados prévios que indicam a presença de alterações neuropsicológicas de longo prazo após exposição ao mercúrio. Observou-se, ainda, correlação entre maior tempo de afastamento e melhor desempenho em tempo de reação e memória de curto prazo.

Powell (2000) avaliou 16 trabalhadores químicos que haviam sido afastados da exposição ao mercúrio há 5 anos e detectou déficit em memória espacial e verbal de curto prazo, atenção e velocidade motora, além tremores e sintomas de ansiedade e depressão. Em estudo realizado com ex-trabalhadores de fábricas de cloro-álcalis, com média de 12,7 anos de afastamento da função, observou-se alteração atencional e da função motora (Mathiesen, Ellingsen & Kjuus, 1999).

Frumkin et al. (1988) avaliaram 147 ex-trabalhadores de uma indústria de produção de cloro-álcalis com média de 5,7 anos de afastamento da função em comparação com 132 sujeitos controles. Os ex-trabalhadores apresentaram pior desempenho nos testes de tempo de reação, destreza manual e memória verbal. Não houve diferenças significativas nos testes de memória de curto prazo, atenção dividida, inteligência geral e vocabulário.

Tabela 1. Referências de publicações cujos resultados apontam a existência de perdas em determinadas funções cognitivas.

Déficit encontrado	Referências
Memória de curto prazo	Smith, Langolf & Goldberg (1983) Soleo et al. (1990) Kishi et al. (1994)
Memória verbal	Frumkin et al. (1988) Smith, Langolf & Goldberg (1983) Soleo et al. (1990) Powell (2000) Zachi et al. (2007)
Memória espacial	Powell (2000)
Atenção	Liang et al. (1993) Powell (2000)
Velocidade de Processamento	Zachi et al. (2007)
Percepção visual	Liang et al. (1993)
Controle inibitório	Kishi et al. (1994)
Tempo de reação	Frumkin et al. (1988) Liang et al. (1993) Kishi et al. (1994)
Função psicomotora	Liang et al. (1993) Kishi et al. (1994) Powell (2000) Zachi et al. (2007)
Destreza manual	Frumkin et al. (1988) Zachi et al. (2007)

O conhecimento do potencial degradante da ação do vapor de mercúrio sobre as funções cognitivas já é tão disseminado que a avaliação neuropsicológica, atualmente, é utilizada como ferramenta no processo de diagnóstico clínico do mercurialismo. Acredita-se que, quanto mais amplas e intensas forem as alterações neuropsicológicas, maior terá sido a suscetibilidade do indivíduo e, portanto, maior o efeito danoso do mercúrio no organismo como um todo (Soleo et al. 1990). É evidente, no entanto, que alguns cuidados devem ser tomados antes do início da avaliação, tais quais: averiguação do funcionamento cognitivo e emocional pré-morbido, investigação do histórico ocupacional (para que intoxicações por diferentes substâncias não se sobreponham), verificação de possíveis comorbidades, entre outros.

Ainda que haja alguns exemplos, pesquisas relacionadas às alterações neuropsicológicas associadas à exposição ao vapor de mercúrio com cessação da exposição anterior à avaliação são escassas. O aprofundamento do tema é relevante,

uma vez que promove a aquisição de informações quanto às sequelas ocasionadas pelo contato com o metal.

Além disso, apesar de ser um consenso na literatura científica que a exposição ao vapor de mercúrio é capaz de gerar déficits cognitivos (Meyer-Baron, Schaeper & Seeber, 2002), a maior parte dos estudos utilizou-se de testes manuais – que ao contrário das baterias computadorizadas, não proveem dados tão precisos de tempo na avaliação (tempo de latência, tempo de reação, etc). Outro fator merecedor de atenção é o fato de que a relação entre a exposição ao vapor de mercúrio e algumas funções cognitivas tem sido menos estudada. Por exemplo, a “tomada de decisão”, um processo de escolha entre alternativas disponíveis que demanda análise de custo e benefício, além de ponderação e exame prévio dos possíveis ganhos e perdas em curto, médio e longo prazo. Trata-se de uma função cognitiva complexa, relacionada a controle de impulsos e planejamento (Bechara et al., 1994), de suma importância para se traçar perfis cognitivos. Diante de tal contexto, a escolha por uma bateria computadorizada (CANTABeclipse V3.0) com subtestes de “tomada de decisão” foi incluída no presente estudo.

1.3. Mercúrio e Sistema Nervoso Autônomo

O Sistema Nervoso possui dois componentes básicos: o Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Nervoso Periférico (SNP). Apesar de anatomicamente distintos, esses dois sistemas funcionam de forma interconectada.

Figura 5: divisão esquemática do Sistema Nervoso.

A divisão principal do SNP é em porção somática e porção autônoma. Enquanto a parte somática controla os músculos esqueléticos e transmite informações de órgãos

sensoriais, o sistema nervoso autônomo (SNA) regula funções viscerais do corpo através do controle do músculo liso, músculo cardíaco e glândulas (Franco, 2013). No presente estudo, trataremos apenas do SNA. Este último é regulado por centros medulares, pelos núcleos do tronco encefálico e pelo hipotálamo. Sua função é regular o ambiente interno do corpo, controlando, entre outros: o débito cardíaco e a pressão arterial, a ação gastrointestinal, o esvaziamento da bexiga, temperatura corpórea, constrição e dilatação da pupila, etc (Guyton & Hall, 2002).

O SNA divide-se em simpático e parassimpático, com funções antagônicas. O sistema nervoso simpático incita ações que possibilitam ao organismo responder a situações relacionadas a estresse. Ele age, por exemplo, na aceleração dos batimentos cardíacos e aumento da pressão arterial, entre outros (vide figura 6). No SNA simpático, os neurônios pré-ganglionares localizam-se nos segmentos torácicos e lombares da medula espinhal (fazendo com que seja também denominado de toracolombar) e os neurônios pós-ganglionares são encontrados nos gânglios paravertebrais ou pré-vertebrais, a certa distância dos órgãos-alvo. Suas fibras pré-ganglionares são curtas e mielinizadas, e seu principal neurotransmissor nas fibras pré-ganglionares é a acetilcolina e nas fibras pós-ganglionares, a noradrenalina (Chiras, 2008).

A porção parassimpática associa-se ao relaxamento e a situações inibitórias, atuando na diminuição da pressão arterial, do ritmo cardíaco, ativação de funções digestivas e constrição pupilar, entre outros. Seus neurônios pré-ganglionares estão localizados no tronco encefálico e na medula espinhal sacral (S2, S3 e S4), fazendo com que também seja denominado de divisão craniosacral. Os neurônios pós-ganglionares, por sua vez, localizam-se nos gânglios parassimpáticos (próximos das paredes dos órgãos-alvos ou mesmo nas próprias). Suas fibras pré-ganglionares são longas e mielinizadas, enquanto as pós-ganglionares são curtas e amielínicas. O neurotransmissor liberado em ambas as suas fibras pré-ganglionares e pós-ganglionares é a acetilcolina (Chiras, 2008; Leal, 2008).

A maior parte dos órgãos humanos possui fibras de ambos os sistemas simpático e parassimpático funcionando em conjunto, tendo em vista o equilíbrio interno do organismo (Leal, 2008; Lopes, 2002).

Figura 6. Ilustração de funções do SNA simpático e parassimpático, mostrando a atuação antagônica de ambos em diferentes órgãos. Modificado de Lopes (2002).

O mercúrio é especialmente tóxico para o SNA (Lombardi et al., 2012). Sintomas como dor, parestesias e hipotonia, encontrados principalmente nas crianças expostas ao metal (Appenzeller & Oribe, 1997), indicam a presença de efeitos negativos do mercúrio no SNA.

A exposição ao mercúrio está associada ao aumento da pressão arterial e diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (Valera et al., 2011), que refletem as atividades simpática e parassimpática do SNA. Pesquisas apontam a relação entre exposição prenatal ao mercúrio e declínio na variabilidade da frequência cardíaca em crianças com 7 e 14 anos de idade (Sorensen et al. 1999; Oka et al., 2002; Grandjean et al., 2004; Murata et al., 2006). Além disso, o impacto negativo do mercúrio na variabilidade da frequência cardíaca foi evidenciado em estudo feito no Japão, em que um grupo de sujeitos seguiu uma dieta rica em atum e peixe-espada (com altas concentrações de mercúrio) durante 14 semanas (Yaginuma-Sakurai et al., 2009). Mais uma associação negativa foi encontrada entre mercúrio e variabilidade da frequência cardíaca em pesquisa com população residente próximo a áreas industriais na Coreia (Lim, Chung & Paek, 2009).

Pesquisa conduzida em Huancavelia, Peru, com mineradores expostos ao mercúrio, observou redução do ritmo de crescimento do cabelo, além de perturbações nos ritmos biológicos nesses sujeitos, o que dá sinais de alterações no SNA (Brown,

2001). Em conjunto, os resultados expostos evidenciam a toxicidade do mercúrio para o SNA dos seres humanos.

Sorensen et al. (2000) realizaram estudos com ratos e concluíram que o mercúrio orgânico e o metálico promovem consequências diferentes à saúde desses animais: o mercúrio metálico afetaria principalmente o SNC e a intoxicação pelo metilmercúrio seria mais danosa para o SNP (no qual se inclui o SNA). Não há registros dessa mesma comparação com seres humanos.

A escassez de informações acerca do potencial danoso do vapor de mercúrio metálico ao SNA – especialmente na população de trabalhadores de fábricas de lâmpadas fluorescentes gera a demanda por mais pesquisas em torno do tema.

1.4. Reflexo Pupilar à Luz

A luz do que chega à retina excita os fotorreceptores, que transformam os estímulos luminosos em impulsos eletroquímicos, a partir dos quais são enviadas mensagens para o cérebro.

As principais estruturas do olho estão representadas na figura 7.

Figura 7. Representação esquemática da secção transversal do globo ocular destacando as principais estruturas. Modificado do site http://www.master.iag.usp.br/www-cptec/indiceuv/R-UV_e_olho.html, acessado em 27 de abril de 2014.

O foco do presente estudo recai sobre o conjunto íris/pupila. A íris é um diafragma fino, contrátil e pigmentado, entre o cristalino e a córnea (Leal, 2008). Tem cerca de 12mm de diâmetro e 2mm de espessura e possui uma abertura central: a pupila.

Os raios luminosos entram no olho através da córnea (tecido transparente que funciona como lente convergente de alto poder refrativo) e atingem a retina, através da pupila, que por sua vez, controla a intensidade luminosa que chega aos fotorreceptores.

A pupila apresenta comportamento dinâmico, adaptando-se rapidamente às alterações de luminosidade do ambiente: sua constrição, denominada miose, ocorre em ambientes com elevada luminosidade, de maneira a limitar a quantidade de fótons que atingem a retina; sua dilatação, a midríase, ocorre em ambientes com pouca luz, permitindo a maximização do número de fótons que chegam à retina. Esse comportamento dinâmico, em resposta às demandas ambientais de iluminação, é chamado de Reflexo Pupilar à Luz (RPL)

A quantidade de luz que entra no olho através da pupila é proporcional ao quadrado do seu diâmetro, sendo que este pode variar de 2mm a 8mm de diâmetro (Guyton & Hall, 2002; Winn et al., 1994).

Essa capacidade de resposta às alterações de luminosidade externa é possibilitada pela função de fibras associadas a músculos lisos na íris, que, de forma contrabalanceada, permitem a regulação do comportamento dinâmico da pupila.

A dilatação da pupila ocorre a partir da constrição do músculo dilatador da pupila, constituído por fibras que se dispõem de forma radial, pertencentes ao sistema nervoso simpático. Por sua vez, a contração do esfíncter da pupila, constituído por fibras circulares pertencentes ao sistema nervoso parassimpático, permite a constrição da pupila (Castro, 1985).

Figura 8. Fotografia e desenho esquemático ilustrando: contração dos músculos radiais permitindo a dilatação da pupila (midríase) e contração dos músculos circulares, causando a constrição da pupila (miose). Modificado de http://www.as.miami.edu/chemistry/2008-1-MDC/2085/Chap-17_New/chap17.htm

O equilíbrio deste balanço entre as atividades do SNA simpático e parassimpático depende de algumas variáveis como influências genéticas, idade e intensidade da luz ambiental. Quando tais fatores encontram-se padronizados, as medidas pupilométricas podem ser utilizadas na identificação de alterações no SNA.

Figura 9. Representação das vias envolvidas no reflexo pupilar à luz. A seta preta, no globo ocular esquerdo, ilustra a luz atingindo a retina. Em verde, o caminho que o impulso nervoso percorre até chegar ao gânglio pré-ciliar. Em azul, o impulso nervoso vai do gânglio ciliar ao Núcleo Edinger-Westphal. Em vermelho, o impulso atinge o Núcleo Pré-Tectal e segue pelo nervo óptico até o esfíncter da pupila, causando a constrição pupilar (miose). Modificado de: <https://courses.stu.qmul.ac.uk/smd/kb/microanatomy/brain/cal3/baby1cal3.htm>

Quando a luz atinge a retina, as células fotorreceptoras (cones e bastonetes) são estimuladas. Estas células conectam-se, através de células bipolares, às células ganglionares que expressam melanopsina, cujos axônios transportam informação através do nervo óptico e vias visuais via braço do colículo superior, até neurônios localizados nos núcleos pré-tectais. Depois disso, os neurônios desses núcleos transmitem os impulsos até os neurônios dos núcleos Edinger-Westphal direito e esquerdo através de conexões não cruzadas e cruzadas (decussação), onde têm origem as fibras pré-ganglionares parassimpáticas. Essas fibras passam pela parte superficial do 3º nervo craniano até o gânglio ciliar, que se localiza na órbita, posterior ao globo ocular (Alm & Kaufman, 2002; Guyton, 2002). Os neurônios pós-ganglionares emitem axônios parassimpáticos que percorrem os nervos ciliares até o globo ocular. Os nervos ciliares comunicam-se com o músculo ciliar e com o esfíncter da íris, que contrai a

pupila (Alm & Kaufman, 2002) (vide figura 9). Na recuperação do diâmetro pupilar, as fibras pré-ganglionares simpáticas saem do primeiro, segundo e terceiro nervos espinais torácicos ipsilaterais, passando pelos troncos simpáticos até chegar ao gânglio cervical superior, onde fazem sinapse (Jones et al., 2013). As fibras pós-ganglionares, por sua vez, seguem pelo plexo carótido interno, atingindo a musculatura radial da íris e causando a dilatação da pupila.

O reflexo pupilar ocorre quando a acetilcolina (ACh) age nos receptores muscarínicos dos músculos do esfíncter da pupila, produzindo a miose. Já na junção neuromuscular do músculo dilatador, o neurotransmissor liberado é a noradrenalina (Nor), que atua sobre os receptores α -adrenérgicos, contraindo o músculo dilatador e causando a midríase. Na miose, a ACh também é liberada no músculo dilatador, inibindo a atividade da Nor. Desta forma, as alterações no tamanho da pupila em resposta à luz são baseadas no equilíbrio funcional entre sistema nervoso parassimpático e simpático.

Contribuem para a resposta fotomotora pupilar ambas as retinas externa e interna. A primeira, através dos cones e bastonetes. E a retina interna, através das *células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis* (ipRGCs), uma terceira classe de fotorreceptores que, apesar de serem morfologicamente semelhantes às demais células ganglionares, possuem o fotopigmento melanopsina distribuído na membrana plasmática ao longo de toda a extensão da célula, e não apenas em uma região determinada, como acontece com os cones e bastonetes .

Há evidências de que o componente pós-iluminação do reflexo pupilar à luz, que consiste na despolarização lenta e contínua após a interrupção do estímulo luminoso, seja também controlado apenas pelas ipRGCs (Gamlin et al., 2007; Kankipati, Girkin & Gamlin, 2010).

Não há registros de uso da pupilometria para avaliação dos efeitos do mercúrio sobre o SNA. Como os estudos acerca dos efeitos do mercúrio sobre o SNA são escassos, a necessidade de novas informações e a praticidade do método justificam a realização de pesquisas na área.

1.5. Pupilometria

Desordens no sistema nervoso autônomo podem afetar diversos órgãos, inclusive os olhos (Muppidi et al., 2013). Atualmente, a análise da função pupilar é reconhecida como forma de acesso não-invasivo para avaliação do SNA (Düstch et al., 2004; Eppens et al., 2006).

A medida das atividades simpática e parassimpática depende de alguns fatores tais quais: idade, grau de sonolência e intensidade da luz no ambiente. Quando estas condições são padronizadas para o uso da pupilometria, os dados podem ser utilizados para identificar possíveis déficits simpáticos ou parassimpáticos (Bremner, 2009).

Diferentes métodos têm sido utilizados para avaliar e medir as funções pupilares, entre eles destaca-se a pupilometria dinâmica, que registra o reflexo da função pupilar a um determinado estímulo de luz (Lanting et al., 1990; Schwingshandl et al., 1993). Esta técnica, apesar de variar de acordo com a aparelhagem utilizada, costuma seguir os mesmos princípios: uma fonte de luz infra-vermelha ilumina a íris enquanto uma câmera grava a imagem; um estímulo luminoso é apresentado e o reflexo pupilar à luz pode ser analisado a partir das imagens computadorizadas (Bremner, 2009).

Figura 10. Ilustração da curva de Reflexo Pupilar à Luz após flash de luz. Na constricção há dois parâmetros de medida da função parassimpática: a “amplitude do pico de constricção” e o “tempo para o pico de constricção”. Na recuperação do diâmetro pupilar, há um parâmetro de medida da função simpática: o “tempo em 75% de recuperação pupilar”. Modificado de: Bannister et al., (1999).

Há, na literatura, alguns parâmetros pré-estabelecidos para análise das respostas simpática e parassimpática através do RPL (Bannister & Mathias, 1999; Bremner, 2009; Fotiou et al., 2000), sendo os mais utilizados:

- Tempo para o pico: tempo contado do início do flash de luz até o máximo de constrição pupilar. Medida de resposta parassimpática (Figura 10);

- Amplitude do pico: diferença entre o diâmetro inicial e o diâmetro mínimo atingido pela pupila. Trata-se de uma medida de resposta parassimpática, não afetada pela idade (Figura 10);

- Tempo em 75% de recuperação (ou T3/4): tempo correspondente a 75% da redilatação (ou recuperação pupilar) após o flash de luz. Medida da resposta simpática (Figura 10).

Há registros na literatura de estudos indicando parâmetros e valores padrões da resposta pupilar para indivíduos normais (Fotiou et al., 2000; Tales et al., 2001), além de trabalhos relacionando as funções pupilares de indivíduos saudáveis com a de indivíduos portadores de neuropatia diabética (Dütsch et al., 2004; Eppens et al., 2006; Smith, 2006). Em um estudo piloto, os dados decorrentes da avaliação através do RPL foram significativamente diferentes em pacientes com diabetes quando comparados aos sujeitos do grupo controle (Ferrari et al., 2010). Em pesquisa com pacientes com Parkinson, as medidas de reflexo pupilar mostraram resultados lentificados em comparação com as mesmas medidas em sujeitos controles (Giza et al., 2012).

Esses estudos indicam que a pupilometria pode ser utilizada na detecção precoce de disfunções autonômicas. No entanto, há uma lacuna na investigação acerca da comparação entre os parâmetros da pupilometria dinâmica com intoxicação por mercúrio (e demais metais tóxicos).

2. Objetivos

2.1. Objetivos Gerais

Investigar os efeitos neurotóxicos do mercúrio sobre o sistema nervoso central, através da ocorrência de disfunções neuropsicológicas, e sobre o sistema nervoso autônomo, através do reflexo pupilar à luz, em trabalhadores que foram expostos a vapor de mercúrio, anos após a interrupção da exposição.

2.2. Objetivos Específicos

- Avaliar o desempenho neuropsicológico em testes de memória visual de curto prazo, memória visual de longo prazo, memória espacial de curto prazo, memória operacional, percepção visual, tomada de decisão e planejamento em indivíduos expostos ao mercúrio;
- Testar a hipótese de associação entre tempo de exposição ao vapor de mercúrio e desempenho na avaliação neuropsicológica;
- Examinar a relação entre desempenho na avaliação neuropsicológica e tempo de afastamento da fonte de exposição ao metal;
- Estudar a relação entre fatores de confusão (idade, e depressão) e os resultados nos testes neuropsicológicos;
- Verificar se a exposição ao vapor de mercúrio causa disfunções no SNA detectáveis através da pupilometria dinâmica;
- Analisar se os possíveis déficits autonômicos estão associados ao tempo de exposição e/ou ao tempo de afastamento da fonte expositora;
- Comparar a integridade do SNA e do SNC em sujeitos com histórico de intoxicação por vapor de mercúrio.

3. Justificativa

Muitos estudos mostram evidências de alterações nas funções neuropsicológicas em pacientes expostos ao vapor de mercúrio, mas ainda existem discordâncias em relação às funções mais prejudicadas. A proposta da presente pesquisa foi de avaliar estas funções através de um instrumento mais refinado do que os anteriormente utilizados – uma bateria computadorizada, com exame mais aprofundado dos potenciais déficits e maior exatidão nas medidas temporais.

Em relação às medidas pupilares, não há registro do uso da pupilometria para medir as funções do SNA em sujeitos expostos ao vapor de mercúrio. Desta forma, além das contribuições para a compreensão da ação do vapor de mercúrio no SNA (que permanece escassa), o presente estudo traz a proposta de utilização de uma ferramenta inovadora para investigação clínica não invasiva do funcionamento do SNA.

Por fim, o presente estudo procurou associar prejuízos cognitivos com prejuízos no processamento sensorial, comparando, portanto, funções organizadas em diferentes níveis hierárquicos do sistema nervoso.

4. Materiais e Método

A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (CEPH-IP) (Parecer número 357.930) e teve início após sua aprovação.

Todos os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A) antes do início dos procedimentos da pesquisa.

4.1. Participantes

Um total de 31 ex-trabalhadores de fábricas de lâmpadas fluorescentes com diagnóstico de mercurialismo crônico ocupacional, pacientes do Serviço de Saúde Ocupacional do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), e 20 indivíduos controles, sem histórico de intoxicação por vapor de mercúrio, foram examinados. Estes participantes foram convidados a participar voluntariamente da pesquisa.

Os critérios de inclusão e exclusão dos participantes no estudo estão listados a seguir:

Critérios de inclusão:

Grupo mercurial: histórico de exposição ocupacional ao mercúrio; ausência de doenças oftalmológicas; ausência de indícios de tentativas de “simulação” de prejuízo neuropsicológico detectadas pelo Rey 15 Item Test.

Grupo controle: ausência de doenças oftalmológicas e/ou sistêmicas;

Critérios de exclusão:

Ambos os grupos: faixa etária menor que 30 e maior que 65 anos; histórico de exposição a outros metais pesados; diabetes; uso crônico de álcool; uso de tabaco e demais drogas ou medicações que interfiram nas atividades do Sistema Nervoso; histórico de Traumatismo Crânio Encefálico (TCE); QI inferior a 80; doenças oftalmológicas; cirurgias oftalmológicas; pacientes que não apresentem boa colaboração e cooperação durante os exames.

Apenas grupo controle: faixa etária menor que 30 e maior que 65 anos; histórico de exposição ao mercúrio (tempo mínimo: 1 ano).

No processo de recrutamento, um total de 166 pacientes intoxicados por vapor de mercúrio foram convidados a participar da pesquisa. Destes, 38 recusaram a participação e 80 foram excluídos ainda no processo de triagem telefônica por fazerem uso de medicamentos que interferem diretamente no funcionamento do Sistema Nervoso Autônomo (tais quais antidepressivos e remédios para estabilizar a pressão arterial) ou por terem diabetes ou histórico de doenças oftalmológicas que poderiam alterar os resultados do exame de pupilometria. Outros 17 foram excluídos por serem tabagistas, fator que também pode interferir no exame de pupilometria. Portanto, 31 pacientes (17 homens e 14 mulheres) formaram este grupo. Todos os participantes eram destros, com média etária de 50,13 ($\pm 7,03$) e 9,58 ($\pm 2,49$) anos de educação formal (tabelas 2 e 3). Nenhum indivíduo enquadrava-se no critério de exclusão por simulação, fator avaliado pelo Rey 15 item Test.

O grupo controle foi constituído a partir da avaliação de 20 indivíduos sem histórico de exposição ao mercúrio (9 homens e 11 mulheres). São sujeitos destros, com idade média de 49,16 ($\pm 7,29$) anos e 8,94 ($\pm 3,21$) anos de educação formal (tabela 2). Houve diferença significativa entre os grupos exposto e controle quanto à pontuação no inventário Beck de Depressão ($p=0,001$).

Tabela 2. Características gerais dos grupos exposto ao vapor de mercúrio e controle.

Grupo Exposto			Grupo Controle		
Sexo	n	M $\pm$ DP	n	M $\pm$ DP	p
	31		20		
Masculino	17		9		
Feminino	14		11		
Idade (anos)		50,13 ($\pm 7,03$)		49,16 ($\pm 7,29$)	0,716
Escolaridade (anos)		9,58 ($\pm 2,49$)		8,94 ($\pm 3,21$)	0,616
Beck (escore total)		23,93 ($\pm 0,90$)		17,11 ($\pm 1,97$)	0,001
QI		94,03 ($\pm 1,20$)		94,76 ($\pm 2,01$)	0,761

n: número de sujeitos; M: média; DP: desvio padrão; QI: quociente de inteligência;

p: valor obtido com teste de Mann-Whitney, comparação entre grupo exposto e controle.

Inclusão do grupo “expostos em uso de medicação diurética” (expostos MD): optou-se, inicialmente, por avaliar, dentre os pacientes intoxicados por vapor de mercúrio, aqueles que não estivessem utilizando medicações de uso contínuo porque o exame de pupilometria é extremamente sensível a quaisquer alterações na homeostase natural do organismo, o que inclui a ação de medicamentos. No entanto, notou-se que esse critério de exclusão poderia ser responsável por uma “seleção” dos indivíduos menos afetados pela exposição ao metal. Isto porque, enquanto pacientes do HCFMUSP, esses sujeitos foram submetidos a diversos exames e estão em tratamento, com acesso às medicações de que necessitam. Aqueles que não tomam tais medicamentos, em geral, são os poucos que não possuem doenças como depressão e HAS, tão frequentemente associadas à exposição ao vapor de mercúrio. Desta forma, seriam eles os pacientes mais “saudáveis” ou “menos afetados” pela exposição. Sendo assim, para testar esta teoria - que se criou na etapa final do estudo - os pesquisadores decidiram avaliar um pequeno número de sujeitos intoxicados por vapor de mercúrio que fazem uso de medicação diurética para HAS. Alguns destes pacientes, que haviam sido dispensados por se enquadrarem nos critérios de exclusão, foram posteriormente contatados novamente e convidados a participar da avaliação. A medicação diurética foi escolhida dentre diversos grupos de remédios para tratamento da HAS, após se estudar todas as opções, por ter ação concentrada nos rins, havendo menor possibilidade de influência na atividade do SNA, o que poderia comprometer os dados do exame de pupilometria.

Foram contatados 18 indivíduos com histórico de exposição ocupacional ao vapor de mercúrio, pacientes do SSO HCFMUSP, dentre aqueles inicialmente excluídos por uso crônico de medicação para HAS. Destes, 12 faziam uso de outros medicamentos (tais quais betabloqueadores) ou de medicação diurética associada a outras medicações. Deste modo, apenas 6 (2 homens e 4 mulheres) sujeitos preencheram os critérios que permitiram a participação na pesquisa. Este grupo será referido por grupo exposto MD (em uso de medicação diurética). São indivíduos destes, com média de idade de 54,16 ($\pm 4,75$) anos e 8,83 ($\pm 2,53$) anos de educação formal (tabela 3). A idade e a escolaridade destes sujeitos foram previamente analisadas para não haver diferenças significativas em relação aos expostos em idade, escolaridade, QI, tempo de exposição e tempo de cessação da exposição, de modo a manter certo grau de homogeneidade interamostral, dando bases seguras às comparações realizadas (vide apêndice).

Tabela 3. Características gerais do grupo exposto ao vapor de mercúrio MD.

Grupo Exposto MD		
Sexo	n	M $\pm$ DP
Total	6	
Masculino	1	
Feminino	5	
Idade (anos)		54,16 ($\pm$ 4,75)
Escolaridade (anos)		8,83 ($\pm$ 2,53)
Beck (escore total)		28,83 ($\pm$ 2,18)
QI		91,16 ($\pm$ 9,05)

n: número de sujeitos; M: média; DP: desvio padrão; QI: quociente de inteligência.

A tabela 3 mostra as características gerais dos grupos exposto sem uso de medicação diurética e exposto com uso de medicação diurética em relação a sexo, idade, escolaridade, no que diz respeito à média (M) e desvio padrão (DP).

4.2. Procedimento

Triagem: antes de cada avaliação, foi realizada uma triagem em que se investigava se o sujeito se enquadrava nos critérios de inclusão/exclusão. Nesta triagem, além de responderem a um questionário de anamnese (anexo B), os participantes realizaram um teste de QI (coeficiente de inteligência), através de escala reduzida (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence – WASI). O intuito desta aplicação foi de excluir os sujeitos com resultados abaixo de 80, já que são indicativos de déficit intelectual e poderiam comprometer os dados da avaliação neuropsicológica. Por fim, aos sujeitos do grupo exposto ao vapor de mercúrio, aplicou-se um teste para detecção de uma possível predisposição a simular prejuízos (do inglês, *malinger*) (Rey – 15 Item Test), já que a maior parte desses participantes tem processo judicial em andamento contra as empresas contratantes e poderia beneficiar-se com a detecção de déficits no exame neuropsicológico.

Avaliação: as avaliações tiveram início com a aplicação de um inventário de depressão (Inventário Beck de Depressão – BDI). O protocolo foi incluído porque a

depressão pode causar alterações das funções cognitivas que incluem prejuízos na memória de curto prazo, memória episódica, funções executivas e lentificação psicomotora (Zachi, 2005) de modo que a avaliação destes aspectos se faz necessária para que haja posterior possibilidade de verificação de correlação entre resultados alterados e sintomas de depressão. Em seguida, realizou-se a aplicação dos testes cognitivos da bateria computadorizada CANTAB. Por fim, foi aplicado o teste de pupilometria dinâmica, que fornece dados a respeito da atividade do SNA a partir do exame da resposta da pupila à luz.

4.3. Instrumentos de Avaliação

4.3.1. Instrumentos utilizados para verificar critérios de inclusão/exclusão:

4.3.1.1. Teste para Avaliar Simulação

Rey – 15 Item Test (Rey, 1964; Simões et al., 2010)

Teste que avalia possível predisposição à simulação de déficits dos sujeitos. “Simulação” é um termo que se refere à produção intencional de sintomas físicos e/ou psicológicos falsos ou exagerados, motivados por ganhos secundários (DSM – IV).

Ao indivíduo é pedido que reconheça, dentre uma lista de 30 itens, os 15 que lhe foram anteriormente apresentados. Dados da literatura indicam que sujeitos que afirmam recordar menos de 9 itens podem estar simulando dificuldade na tarefa (Simões et al., 2010). A particularidade do teste é que deve ser apresentado como uma tarefa difícil, enquanto, na realidade, corresponde a uma simples na medida em que envolve símbolos de mesma categoria. Desta forma, o simulador ingênuo irá executá-la de maneira empobrecida (Boone et al., 2002).

Figura 11. Rey Fifteen Item Test

4.3.1.2. Teste de QI

Escala de Inteligência Wechsler Abreviada (WASI) (The Psychological Corporation, 1999)

A WASI é uma versão abreviada da consagrada Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS) (Wechsler, 1981). A forma abreviada foi criada com o intuito de diminuir o tempo de avaliação em determinados contextos como: atendimentos rápidos em serviços de saúde, grupos de pacientes que fatigam rapidamente (como idosos, por exemplo), triagens, uso em pesquisas (para caracterizar o nível intelectual de um grupo, por exemplo), entre outros (Yates et al., 2006).

No presente trabalho, foram utilizados os subtestes Vocabulário e Raciocínio Matricial, uma forma abreviada que apresenta intercorrelação com o QI total da versão completa de 0,93 (Ringe et al. 2002):

Vocabulário: subteste verbal. Possui 38 itens representados por palavras. Solicita-se que o sujeito defina cada uma das palavras da forma mais exata que conseguir. Este teste tem como objetivo aferir a capacidade de aprendizagem, desenvolvimento da linguagem e formação de conceitos.

Raciocínio Matricial: subteste de execução. Composto de 26 itens em forma de figura. Em cada um deles há uma parte faltante e a tarefa do sujeito consiste em escolher, entre as opções de resposta, a que melhor completa o modelo. O subteste avalia: raciocínio não verbal, capacidade de manipulação de símbolos abstratos, de percepção visual de estímulo e de relacionar informações subjetivas.

4.3.2. Instrumentos que compõem a avaliação neuropsicológica

4.3.2.1 Inventário de Humor

Inventário Beck de Depressão:

Inventário que avalia a presença e a profundidade da depressão. Inclui 21 itens, com quatro alternativas dentre as quais o sujeito deve escolher a que lhe parecer mais apropriada conforme o estado de humor apresentado nas últimas semanas. A pontuação é avaliada da seguinte maneira: abaixo de 10 = sem depressão ou depressão leve; entre

10 e 18 = depressão leve a moderada; entre 19 e 29 = depressão moderada a grave; entre 30 e 63 = depressão grave. No presente estudo foi utilizada a versão adaptada e padronizada para a população brasileira (Cunha, 2001).

4.3.2.2. Testes Cognitivos

Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB eclipse)
(Cambridge Cognition, 2005):

Trata-se de uma bateria de testes computadorizada desenvolvida, inicialmente, para avaliar padrões de perdas cognitivas em indivíduos com diferentes tipos de demência (Robbins et al., 1994). No entanto, devido à sua exatidão e facilidade de aplicação, o uso do teste se difundiu e, atualmente, é amplamente utilizado na clínica internacional e em pesquisas (Robbins et al., 1994; Fray et al., 1996). A bateria é, ainda, apontada como particularmente adequada no contexto da neurotoxicologia, em que a detecção precoce é extremamente vantajosa (Fray & Robbins, 1996). Dentre as vantagens do CANTAB em relação às baterias neuropsicológicas manuais estão a precisão de medidas temporais, a facilidade na interpretação dos resultados e o fato de os testes serem integralmente não verbais, o que possibilita o exame das funções cognitivas sem a interferência das habilidades verbais de cada indivíduo, gerando uma avaliação mais autêntica.

O instrumento consiste em um software (CANTABeclipse V3.0) que inclui 22 testes que avaliam as seguintes funções cognitivas: atenção, memória operacional, memória visual e memória verbal, funções executivas e tomada de decisão. Para registro das respostas, o teste inclui uma tela sensível ao toque (acoplada ao monitor do computador que contém o *software* instalado) e uma caixa de respostas com 2 botões. Vários parâmetros da resposta (item escolhido, tempo de reação, número de erros, etc.) são armazenados pelo *software*.

Para o presente estudo foram selecionados os subtestes descritos a seguir:

Pattern Recognition Memory (PRM):

Figura 12. PRM.

A tarefa corresponde ao reconhecimento de 12 padrões visuais em curto e longo prazo (após 20 minutos).

Critério de avaliação: número de acertos.

Avalia memória visual (reconhecimento), função associada ao córtex temporal inferior.

Spatial Span (SSP):

Figura 13. SSP.

A tarefa do sujeito é indicar a mudança de cor de quadrados apresentados na tela em ordem direta e, posteriormente, na ordem inversa.

Critério de avaliação: número de acertos na primeira fase (direta) e na segunda fase (inversa).

Avalia a memória operacional, que consiste no armazenamento temporário e manipulação de informações necessárias para a execução de tarefas complexas, como o aprendizado. A memória operacional está relacionada ao córtex pré-frontal, especialmente à sua porção dorsolateral. Desta forma, lesões (ou mau funcionamento) na área referida são evidenciadas através deste teste.

Spatial Recognition Memory (SRM):

Figura 14. SRM.

A tarefa consiste em reconhecer a posição de quadrados previamente apresentados.

Critério de avaliação: número de acertos.

Avalia a memória espacial. As perdas em memória espacial costumam estar relacionadas a lesões no hipocampo ou no córtex pré-frontal.

Stockings of Cambridge (SOC):

Figura 16. IST

Apresenta-se ao examinando um tabuleiro formado por caixas de cor cinza. O sujeito deve decidir qual a cor (dentre 2 possibilidades) corresponde à maior parte “escondida” pelas caixas cinzas. Para tanto, deve “abrir” algumas caixas, “tocando-as”, de modo que permaneçam abertas. Após a decisão sobre qual a cor representa a maioria, toca no painel de cores indicando a escolha. O software fornece um *feedback* indicando se a resposta foi correta ou não.

CrITÉRIOS de avaliação: latência para o início da tarefa (tempo que o sujeito leva até começar a “tocar” as caixas), latência para a tomada decisão (tempo que consumido entre a “abertura” da última caixa e a decisão por uma das cores), número de acertos.

Avalia tomada de decisão e impulsividade, mais um conjunto de funções executivas, associadas ao córtex orbitofrontal.

Delayed Matching to Sample (DMS):

Figura 17. DMS

O alvo deve ser reconhecido entre 4 estÍmulos apresentados simultaneamente (percepção visual) ou após intervalos de tempo (4 ou 12 segundos).

CrITÉRIO de avaliação: número de acertos com o estÍmulo apresentado simultaneamente (simultâneos), número de acertos após intervalo de tempo (com intervalo), número de acertos no total (total).

Teste de percepção e memória visual com uso de estÍmulos complexos.

4.3.3. Avaliação do Sistema Nervoso Autônomo:

Pupilômetro

Para a avaliação da resposta da pupila à luz na presente pesquisa utilizou-se o sistema de eye tracker Roland, formado por um aparato com uma câmera em seu interior que registra vídeos em infravermelho, com o objetivo de monitorar os movimentos oculares e pupilares com alta resolução espacial e temporal, em registro contínuo no modo de gravação em 30Hz. Os estÍmulos foram gerados em um Ganzfeld (Roland Consult) por diodos emissores de luz vermelha.

O protocolo utilizado baseou-se na pesquisa desenvolvida por Park e colaboradores (Park et al., 2011). A escolha pela luz vermelha fundamentou-se no fato de que seu comprimento de onda está fora da faixa de absorção da melanopsina e, portanto, não estimula as ipRGCs. Desta forma, diminui-se a interferência da ação destas células, já que o foco é o estudo do SNA.

Os sujeitos foram posicionados no aparato e submetidos a um período de 10 minutos de adaptação ao escuro. Em seguida, foram orientados sobre os momentos em que precisavam manter os olhos abertos. Após o início do exame, 2 minutos de adaptação ao escuro eram intercalados à aplicação de cada novo flash. Esse tempo se baseia no estudo de Park et al. (2011), que, com base na testagem de sujeitos saudáveis, conclui que 2 minutos são suficientes para que a pupila retorne ao diâmetro de base após um flash de luz de 1 segundo (precedido dos 10 minutos de adaptação ao escuro anteriormente citados). A escolha pela duração de 1 segundo do flash de luz também está embasada em Park et al. (2011), uma vez que essa duração tem por vantagem a diminuição do tempo necessário de readaptação entre os estímulos, além de minimizar o desconforto causado aos sujeitos pelo estímulo luminoso incidindo diretamente em seus olhos no escuro.

Ambos os olhos foram testados, de forma monocular. Utilizou-se flashes de 631 nm (luz vermelha) com 1 s de duração e luminância de 1, 10 e 100 cd/m². O flash era disparado no 5º segundo de gravação da pupila, para que se pudesse obter dados de uma média de diâmetro pupilar no escuro (linha de base) antes do flash. Após o disparo, a pupila era filmada por mais 10 segundos para observação de seu reflexo.

Os parâmetros utilizados para análise foram:

- Tempo para o pico: tempo contado do início do flash de luz até o máximo de constrição pupilar. Medida de resposta parassimpática (Figura 10);

- Amplitude de contração: diferença entre o diâmetro inicial e o diâmetro mínimo atingido pela pupila. Trata-se de uma medida de resposta parassimpática, não afetada pela idade (Figura 10);

- Tempo em 75% de recuperação (ou T3/4): tempo correspondente a 75% da redilatação (ou recuperação pupilar) após o flash de luz. Medida da resposta simpática (Figura 10).

Tais parâmetros basearam-se nos estudos de Smith & Smith (1999) e Bremner (2008).

O protocolo foi testado em um sujeito portador da Síndrome de Horner, condição decorrente de lesão na via simpática (Bremner, 2008), conforme ilustra a figura 18. Compararam-se os resultados desse indivíduo com os de 10 sujeitos do grupo controle, para se verificar a eficácia do exame em detectar alterações do SNA. No parâmetro “tempo em 75% de recuperação pupilar”, que reflete a atividade simpática, os resultados do indivíduo com Síndrome de Horner foram maiores do que a média do resultado dos demais sujeitos em todas as luminâncias, chegando próximo ao dobro do apresentado pelos sujeitos do grupo controle (tabela 4). Esses dados indicam que o protocolo de pupilometria dinâmica proposto é capaz de identificar funcionamento alterado do SNA.

Figura 18. Gráfico de ilustração da comparação entre os resultados de um paciente portador da Síndrome de Horner e a média de 10 indivíduos controles no exame de pupilometria dinâmica, de acordo com o parâmetro “tempo em 75% de recuperação do diâmetro pupilar” (em milissegundos), que reflete a ação simpática do SNA.

Tabela 4. Resultados em milissegundos (ms) do sujeito com Síndrome de Horner em comparação à média mais desvio padrão de 10 sujeitos do grupo controle no parâmetro Tempo em 75% de Recuperação Pupilar em 1cd/m², 10cd/m² e 100cd/m² de luminância.

Tempo 75%	1cd/m²	10cd/m²	100cd/m²
Sd. Horner	8633	10000	9500
Controles	3431 (<u>±</u> 789)	3502(<u>±</u> 758)	4218(<u>±</u> 793)

5. Análise dos Resultados

Todos os dados decorrentes das avaliações foram gravados em arquivo do Microsoft Excel. Os resultados do teste de pupilometria foram analisados através de macros. O diâmetro médio da pupila durante os segundos anteriores ao início do flash foram utilizados como valor de linha de base.

Os dados foram examinados conforme estatística descritiva e métodos de comparação dos desempenhos entre os sujeitos com histórico de exposição ocupacional ao vapor de mercúrio com o grupo controle. Na análise dos resultados utilizou-se, para comparação dos dados, o teste não paramétrico Mann-Whitney (alternativa mais comum ao paramétrico T-test quando não há distribuição normal). A opção pelo teste não paramétrico foi tomada sob orientação do Setor de Estatística do IPUSP porque as amostras se encontram num meio termo (*borderline*) entre a distribuição normal e não normal e, nesses casos, os testes paramétricos não podem ser aplicados. As correlações foram feitas através do Teste de Correlação de Spearman. Para todos os testes estatísticos, foi adotado o limiar de significância de 0,05 (intervalo de confiança de 95%), o que corresponde a um valor de $p \leq 0,05$. As análises foram realizadas através do programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versão 13.0, IBM).

As distribuições dos dados são apresentadas através de gráficos do tipo boxplot, contendo a mediana e os parâmetros de 25%. Os resultados discrepantes (outliers) são representados por círculos (o) e os que são considerados extremos (extreme), são representados por um asterisco (*). Os resultados sujeitos expostos MD estão apresentados nestas mesmas figuras no modo dispersão, representados por círculos de cor verde (●) sempre ao lado do gráfico dos indivíduos expostos para facilitar a comparação visual.

6. Resultados

6.1. Tempo de Exposição e Afastamento

A tabela 5 contém dados específicos do grupo exposto. Os tempos de exposição ($11,00 \pm 6,33$) e afastamento ($11,81 \pm 6,43$) ao vapor de mercúrio (em anos) consideram a frequência no trabalho de 5 dias por semana e jornada de 8 horas diárias.

Tabela 5. Variáveis específicas do grupo exposto ao vapor de mercúrio.

	Grupo Exposto		
	n	M+DP	%
Tempo de exposição (anos)	31,00	11,00 ($\pm 6,33$)	
Tempo de afastamento (anos)	31,00	11,81 ($\pm 6,43$)	
Depressão			
Sem depressão	0		0
Depressão leve a moderada	5		16,12
Depressão moderada a grave	21		67,74
Depressão grave	5		16,12

n: número de sujeitos; M: média; DP: desvio padrão; QI: quociente de inteligência.

Conforme apresenta a tabela 5, os pacientes com histórico de exposição ao vapor de mercúrio tiveram média de exposição ao metal de 11 ($\pm 6,33$) anos e 11,81 ($\pm 6,43$) de afastamento. Não houve nenhum paciente que não apresentasse sintomas de depressão, sendo que 5 (16,12%) preenchem critérios para “depressão leve a moderada”, 21 (67,74%) preenchem critérios para “depressão moderada a grave” e, por fim, 5 (16,12%) preenchem critérios para a categoria “depressão grave”.

6.2. Avaliação Neuropsicológica

Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos exposto e o controle para pontuação no Inventário Beck de Depressão ($p=0,001$), indicando maior sintomatologia depressiva entre os participantes expostos ao vapor de mercúrio.

Tabela 6. Pontuação bruta do grupo exposto ao vapor de mercúrio e do grupo controle no Inventário Beck de Depressão (Mann-Whitney).

	Grupo Exposto n=31	Grupo Controle n=20	
	M+DP	M+DP	p
Beck	23,93 ($\pm$ 0,90)	17,11 ($\pm$ 1,97)	0,001

Média; DP: desvio padrão; QI: quociente de inteligência; p: valor obtido com teste de Mann-Whitney, comparação entre grupo exposto e controle.

Os resultados da avaliação neuropsicológica mostram que o grupo exposto ao apresenta déficits em relação ao grupo controle em todas as habilidades testadas, menos “planejamento de ações”, função avaliada pelo subteste SOC (tabela 7).

Tabela 7. Resultados da avaliação das funções cognitivas para os grupos exposto ao vapor de mercúrio e controle (em milissegundos para “latência abertura” e “latência decisão” e em pontos brutos para os demais resultados expostos).

Teste	Grupo Exposto			Grupo Controle			P
	Média	DP	Mean Rank	Média	DP	Mean Rank	
SSP							
Direto	4,62	1,08	21,59	5,12	1,54	26,76	0,179
Inverso	3,51	0,87	19,34	4,88	1,69	30,59	0,004
SRM	12,86	2,60	20,41	14,64	2,44	28,76	0,039
PRM	7,72	2,56	18,64	11,17	3,71	31,79	0,001
SOC	5,64	2,71	21,23	6,35	3,12	25,91	0,234
IST							
latência abertura	1902,05	1653,67	27,66	882,94	473,73	14,56	0,001
latência decisão	15311,83	7518,14	26,59	10015,50	6031,97	16,50	0,014
caixas abertas	8,23	3,62	20,09	9,84	3,76	28,28	0,045
Corretos	6,76	1,33	21,28	7,18	1,47	26,13	0,218
DMS							
com intervalo	14,69	5,06	18,33	20,44	5,19	31,47	0,001
Simultâneo	8,59	1,52	22,19	8,94	1,12	24,47	0,559
total correto	23,21	5,11	18,33	29,37	5,90	31,47	0,001

n: número de sujeitos; M: média; DP: desvio padrão; QI: quociente de inteligência; p: valor obtido com teste de Mann-Whitney, comparação entre grupo exposto e controle; SSP: Spatial Spam; SRM: Spatial Recognition Memory; PMR: Pattern Recognition Memory; SOC: Stockings of Cambridge; IST: Information Sampling Task; DMS: Delayed Matching to Sample.

Apresentação dos resultados conforme domínio avaliado

6.2.1. Depressão

No Inventário Beck de Depressão, destinado a avaliar sintomas de depressão, o grupo com histórico de exposição apresentou resultados significativamente mais altos do que os indivíduos do grupo controle ($p=0,001$), indicando a presença de maiores sintomas depressivos entre os sujeitos do primeiro grupo.

Figura 19. Gráfico do tipo boxplot com a pontuação média obtida pelo grupo controle e grupo exposto ao vapor de mercúrio no teste SSP, forma inversa. Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos.

6.2.2. Memória

Em todos os testes destinados a avaliar a memória dos participantes, os sujeitos com diagnóstico de mercurialismo crônico apresentaram desempenho inferior ao dos sujeitos do grupo controle, com diferença estatisticamente significativa entre os resultados: SSP inverso (memória operacional) ($p=0,004$), SRM (memória espacial) ($p=0,039$), PRM (memória visual) ($p=0,001$), DMS all delays (com intervalo) (memória visual) ($p=0,001$) e DMS total ($p=0,001$) (tabela 7).

Figura 20. Gráfico do tipo boxplot com a pontuação média obtida pelo grupo controle e grupo exposto ao vapor de mercúrio no teste SSP, forma inversa. Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. Na pontuações correspondentes a 3 e 4 pontos, há três pontos de dispersão sobrepostos.

Figura 21. Gráfico do tipo boxplot com a pontuação média obtida pelo grupo controle e grupo exposto ao vapor de mercúrio no teste SRM. Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. Nas pontuações correspondentes a 9 e 12 pontos, há dois pontos de dispersão sobrepostos.

Figura 22. Gráfico do tipo boxplot com a pontuação média obtida pelo grupo controle e grupo exposto ao vapor de mercúrio no teste PRM. Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. Na pontuação correspondente a 6 pontos, há dois pontos de dispersão sobrepostos.

Figura 23. Gráfico do tipo boxplot com a pontuação média obtida pelo grupo controle e grupo exposto ao vapor de mercúrio no teste DMS, simultâneo. Os resultados do grupo exposto MD

aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. Na pontuação correspondente a 8 pontos, há três pontos de dispersão sobrepostos.

Figura 24. Gráfico do tipo boxplot com a pontuação média obtida pelo grupo controle e grupo exposto ao vapor de mercúrio no teste DMS, com intervalo (delay). Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos.

Figura 25. Gráfico do tipo boxplot com a pontuação média obtida pelo grupo controle e grupo exposto ao vapor de mercúrio no teste DMS, total de acertos. Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. Na pontuação correspondente a 20 pontos, há dois pontos de dispersão sobrepostos.

6.2.3. Tomada de Decisão

O IST mostrou diferença estatisticamente significativa no número de respostas erradas ($p=0,039$) (tabela 7).

Figura 26. Gráfico do tipo boxplot com a pontuação média obtida pelo grupo controle e grupo exposto ao vapor de mercúrio no teste IST. Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. Nas pontuações correspondentes a 7 e 8 pontos, há dois pontos de dispersão sobrepostos.

Houve diferença estatisticamente significativa entre o desempenho dos grupos exposto e controle em latência para início da tarefa (latência abertura) ($p=0,001$) e em latência para tomada de decisão ($p=0,014$) (tabela 7).

Figura 27. Gráfico do tipo bloxplot com o tempo médio para abertura das caixas dos grupos controle e exposto ao vapor de mercúrio no teste IST (latência para abertura das caixas). Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos.

Figura 28. Gráfico do tipo bloxplot com o tempo médio para tomada de decisão dos grupos controle e exposto ao vapor de mercúrio no teste IST (latência para tomada de decisão). Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos.

Por fim, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos exposto e controle em média de caixas abertas por tentativa ($p=0,045$).

Figura 29. Gráfico do tipo bloxplot com a média de caixas abertas dos grupos controle e exposto ao vapor de mercúrio no teste IST. Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. No número de caixas abertas correspondente a 5, há três pontos de dispersão sobrepostos.

6.2.4. Planejamento

No teste SOC, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a pontuação do grupo exposto e do grupo controle ($p=0,234$).

Figura 30. Gráfico do tipo bloxplot com a pontuação média obtida pelo grupo controle e grupo exposto ao vapor de mercúrio no teste SOC. Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. Nas pontuações correspondentes a 4 e a 5 pontos há dois pontos de dispersão sobrepostos.

6.2.5. Correlações

Os dados provenientes da avaliação neuropsicológica dos sujeitos do grupo controle e do grupo exposto foram correlacionados com a idade (tabela 8) e os resultados no Inventário Beck de Depressão (tabela 8), com o objetivo de se verificar se o desempenho dos sujeitos nos testes pode estar relacionado aos fatores de idade e depressão.

Tabela 8. Correlação entre a idade e os resultados nos testes neuropsicológicos para os grupos exposto e controle.

Idade	Grupo Exposto		Grupo Controle	
	r	p	r	p
DMS				
Total	0,131	0,500	-0,335	0,205
Simultâneo	-0,203	0,291	-0,417	0,108
Com intervalo	0,157	0,417	-0,216	0,328
IST				
Acertos	-0,222	0,247	-0,364	0,166
Caixas abertas	0,110	0,571	-0,154	0,570
Lat abertura	0,064	0,743	0,377	0,150
Lat decisão	0,090	0,643	0,106	0,696
SOC	-0,182	0,354	-0,290	0,259
PRM	-0,225	0,240	-0,590	0,821
SRM	-0,190	0,325	0,008	0,975
SSP				
Direto	-0,184	0,339	-0,482	0,050
Inverso	-0,680	0,727	-0,502	0,040

r: coeficiente de correlação de Spearmann – correlação entre idade e pontuação nos testes neuropsicológicos para o grupo exposto e grupo controle; SSP: Spatial Spam; SRM: Spatial Recognition Memory; PMR: Pattern Recognition Memory; SOC: Stockings of Cambridge; IST: Information Sampling Task; DMS: Delayed Matching to Sample.

De acordo com a tabela 8, não houve correlação significativa entre idade e desempenho nos testes neuropsicológicos entre os pacientes que foram expostos ao vapor de mercúrio. Por outro lado, entre os sujeitos do grupo controle, a idade está inversamente correlacionada aos resultados do SSP direto ($p=0,040$) e inverso ($p=0,050$), indicando que, quanto maior a idade, menor a pontuação dos sujeitos nos testes.

Tabela 9. Correlação entre a pontuação no Inventário Beck de Depressão e os anos de exposição e cessação da exposição e resultados nos testes neuropsicológicos.

Beck	Grupo Exposto		Grupo Controle	
	R	P	r	p
Tempo cessação	0,110	0,583	-	-
Tempo exposição	-0,124	0,538	-	-
DMS				
Total	-0,358	0,056	0,005	0,985
Simultâneo	0,361	0,054	0,308	0,246
Com intervalo	-0,489	0,007	0,018	0,948
IST				
Acertos	0,110	0,570	-0,220	0,412
Caixas abertas	0,101	0,602	0,321	0,225
Lat abertura	0,175	0,365	-0,018	0,948
Lat decisão	0,225	0,240	0,193	0,474
SOC	-0,208	0,289	-0,407	0,105
PRM	-0,050	0,797	-0,159	0,542
SRM	-0,142	0,461	-0,237	0,361
SSP				
Direto	-0,034	0,862	-0,210	0,418
Inverso	-0,400	0,032	-0,277	0,282

r: coeficiente de correlação de Spearman – correlação entre pontuação no Inventário Beck de Depressão e pontuações nos testes neuropsicológicos para os grupos exposto e controle; SSP: Spatial Spam; SRM: Spatial Recognition Memory; PMR: Pattern Recognition Memory; SOC: Stockings of Cambridge; IST: Information Sampling Task; DMS: Delayed Matching to Sample.

Não foram encontradas correlações entre anos de contato ou de afastamento do vapor de mercúrio e a pontuação no Inventário Beck de Depressão. Em relação aos testes neuropsicológicos, não houve correlações entre a pontuação no Inventário Beck de Depressão e a bateria aplicada entre os sujeitos do grupo controle. Entre os pacientes expostos ao vapor de mercúrio, houve correlação inversa entre a pontuação no inventário e o teste de memória DMS com intervalo ($p=0,007$) e o teste de memória operacional SPSS inverso ($p=0,032$), indicando que, quanto maior a pontuação no Inventário Beck, menores as pontuações nos testes em questão.

A tabela 10 indica a correlação entre anos de exposição ao vapor de mercúrio e resultados nos testes neuropsicológicos e também entre os anos de afastamento do vapor de mercúrio e os mesmos dados de desempenho nos testes neuropsicológicos, entre os pacientes expostos.

Tabela 10. Correlação entre anos de exposição ao vapor de mercúrio e anos de afastamento da exposição com os resultados nos testes neuropsicológicos.

	Anos de exposição		Anos de afastamento	
	r	p	r	p
DMS				
Total	0,371	0,068	-0,268	0,195
Simultâneo	0,246	0,235	0,282	0,171
Com intervalo	0,343	0,093	-0,389	0,055
IST				
Acertos	-0,019	0,929	-0,116	0,580
Lat abertura	-0,235	0,258	0,368	0,071
Lat decisão	-0,180	0,389	0,131	0,533
Abertas	0,027	0,896	-0,180	0,389
SOC	0,215	0,312	-0,226	0,289
PRM	-0,107	0,612	-0,292	0,157
SRM	0,111	0,597	-0,222	0,285
SSP				
Direto	0,153	0,467	-0,246	0,235
Inverso	-0,410	0,042	0,487	0,014

r: coeficiente de correlação de Spearman, correlação entre testes neuropsicológicos e tempo de exposição e de afastamento do vapor de mercúrio para o grupo exposto; SSP: Spatial Spam; SRM: Spatial Recognition Memory; PMR: Pattern Recognition Memory; SOC: Stockings of Cambridge; IST: Information Sampling Task; DMS: Delayed Matching to Sample.

A tabela 10 indica que há correlação estatisticamente significativa inversa entre os anos de exposição e o desempenho no SSP inverso ($p=0,042$) e direta entre o tempo de cessação da exposição e o desempenho no mesmo teste ($p=0,014$).

6.3. Pupilometria

6.3.1. Análise descritiva

As tabelas abaixo dispostas apresentam a análise descritiva dos dados de pupilometria dinâmica.

Tabela 11. Resultados mínimo e máximo para Tempo para o Pico.

Tempo	Mínimo	Máximo
Grupo exposto		
1cd/m ²	534	1434
10cd/m ²	767	1467
100cd/m ²	934	1534
Grupo controle		
1cd/m ²	834	1267
10cd/m ²	833	1534
100cd/m ²	1000	1933

Tabela 12. Resultados mínimo e máximo para Amplitude do Pico.

Amplitude	Mínimo	Máximo
Grupo exposto		
1cd/m ²	0,54	0,75
10cd/m ²	0,47	0,66
100cd/m ²	0,46	0,69
Grupo controle		
1cd/m ²	0,53	0,70
10cd/m ²	0,48	0,66
100cd/m ²	0,47	0,64

De acordo com a tabela 12, os valores máximo e mínimo de amplitude do pico são, em geral, muito parecidos, não havendo um grupo que se destaque por valores mais altos ou mais baixos do que os demais.

Tabela 13. Resultados mínimo e máximo para Tempo em 75% de Recuperação para os grupos exposto e controle.

Tempo 75%	Mínimo	Máximo
Grupo exposto		
1cd/m ²	1333	7366
10cd/m ²	2033	6600
100cd/m ²	2100	6534
Grupo controle		
1cd/m ²	1067	5167
10cd/m ²	1600	4633
100cd/m ²	2133	4867

De acordo com a tabela 13, os valores mínimos e máximos intragrupais para tempo em 75% de recuperação são maiores entre os indivíduos expostos do que para os sujeitos do grupo controle.

6.3.2. Resultados do grupo exposto em comparação com o controle

Dentre os valores já descritos, houve diferença estatisticamente significativa no tempo em 75% de recuperação do diâmetro pupilar 10cd/m² (tabela 16). Nos demais valores, sujeitos expostos e sujeitos do grupo controle não diferiram estatisticamente.

Tabela 14. Tempo para o Pico dos grupos Exposto e controle nas luminâncias de 1, 10 e 100cd/m².

Tempo Pico	Grupo Exposto		Grupo Controle		P
	M+DP	Mean Rank	M+DP	Mean Rank	
1cd/m ²	1015 ($\pm$ 186)	28,63	1053 ($\pm$ 102)	21,93	0,439
10cd/m ²	1095 ($\pm$ 146)	25,55	1106 ($\pm$ 138)	25,43	0,976
100cd/m ²	1220 ($\pm$ 158)	26,07	1231 ($\pm$ 231)	23,45	0,527

M: média; DP: desvio padrão; *p*: valor obtido com teste de Mann-Whitney, comparação entre grupo exposto e controle.

Figura 31. Resultados por grupo quanto ao tempo médio, em milissegundos, para o pico de contração pupilar na luminância de 1cd/m². Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. Nos tempos de 1050 e 1355 há dois pontos de dispersão sobrepostos.

Figura 32. Resultados por grupo quanto ao tempo médio, em milissegundos, para o pico de contração pupilar na luminância de 10cd/m². Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. No tempo equivalente a 1095 há dois pontos de dispersão sobrepostos.

Figura 33. Resultados por grupo quanto ao tempo médio, em milissegundos, para o pico de constrição pupilar na luminância de 100cd/m². Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos.

Tabela 15. Amplitude do Pico para os grupos exposto e controle nas luminâncias de 1, 10 e 100cd/m².

Amplitude	Grupo Exposto		Grupo Controle		P
	M+DP	Mean Rank	M+DP	Mean Rank	
1cd/m ²	0,63 (±0,47)	28,63	0,61 (±0,50)	21,93	0,115
10cd/m ²	0,55 (±0,46)	25,48	0,55 (±0,42)	25,53	0,992
100cd/m ²	0,52 (±0,47)	24,34	0,53 (±0,40)	25,95	0,697

M: média; DP: desvio padrão; p: valor obtido com teste de Mann-Whitney, comparação entre grupo exposto e controle.

Figura 34. Resultados por grupo quanto à amplitude média do pico na luminância de 1cd/m². Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos.

Figura 35. Resultados por grupo quanto à amplitude média do pico na luminância de 10cd/m². Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. Na amplitude correspondente a 0,59 há dois pontos de dispersão sobrepostos.

Figura 36. Resultados por grupo quanto à amplitude média do pico na luminância de 100cd/m². Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos.

Tabela 16. Tempo em 75% de Recuperação pra os grupos exposto e controle nas luminâncias de 1, 10 e 100cd/m².

Tempo 75%	Grupo Exposto		Grupo Controle		<i>p</i>
	M+DP	Mean Rank	M+DP	Mean Rank	
1cd/m²	3195 (±1130)	27,26	2951 (±1158)	24,05	0,452
10cd/m²	3874 (±1004)	29,28	3158 (±878)	19,83	0,025
100cd/m²	4166 (±1062)	27,50	3716 (±757)	21,38	0,140

M: média; DP: desvio padrão; *p*: valor obtido com teste de Mann-Whitney, comparação entre grupo exposto e controle.

Figura 37. Resultados por grupo quanto ao tempo médio, em milissegundos, em 75% de recuperação na luminância de 1cd/m². Os resultados do grupo exposto MD aparecem em forma de dispersão, ao lado do gráfico dos sujeitos expostos. No tempo equivalente a 5800ms, há dois pontos de dispersão sobrepostos.

Figura 38. Resultados por grupo quanto ao tempo médio, em milissegundos, em 75% de recuperação na luminância de 10cd/m².

Figura 39. Resultados por grupo quanto ao tempo médio, em milissegundos, em 75% de recuperação na luminância de 100cd/m². Nos tempos equivalentes a 6800 e 6900ms, há dois pontos de dispersão sobrepostos.

6.3.3. Correlações

Utilizou-se o Teste de Correlação de Spearman para checar possíveis correlações entre os resultados do exame de pupilometria e dados gerais (idade, pontuação no Inventário Beck de Depressão, anos de exposição e anos de afastamento do vapor de mercúrio) dos pacientes expostos e o grupo controle. Não foram encontradas correlações entre os resultados da pupilometria e os anos de exposição e afastamento do metal ou a idade dos sujeitos.

Tabela 17. Correlações entre os resultados do exame de pupilometria e anos de exposição e afastamento do vapor de mercúrio entre os sujeitos do grupo exposto.

	Anos de exposição		Anos de afastamento	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
1cd/m²				
T pico	-0,108	0,594	-0,710	0,726
Ampl	-0,270	0,173	0,231	0,246
T 75%	-0,154	0,443	-0,770	0,704
10cd/m²				
T pico	-0,229	0,261	-0,004	0,985
Ampl	-0,359	0,072	0,304	0,134
T 75%	0,015	0,942	0,450	0,825
100cd/m²				
T pico	0,105	0,617	-0,454	0,220
Ampl	-0,138	0,510	0,280	0,176
T 75%	0,211	0,311	-0,277	0,181

r: coeficiente de correlação de Spearman – correlação entre resultados no exame de pupilometria e anos de exposição e afastamento do vapor de mercúrio para o grupo exposto.

De acordo com a tabela 17, não houve correlação significativa entre os resultados do teste de pupilometria e o tempo de exposição e cessação da exposição vapor de mercúrio entre os indivíduos do grupo exposto.

Tabela 18. Correlações entre os resultados do exame de pupilometria e a idade entre os sujeitos do grupo exposto e grupo controle.

Idade	Grupo Exposto		Grupo Controle	
	r	p	r	p
1cd/m²				
T pico	-0,238	0,196	0,237	0,344
Ampl	0,076	0,684	-0,016	0,951
T 75%	-0,146	0,433	0,352	0,151
10cd/m²				
T pico	-0,149	0,432	0,014	0,956
Ampl	0,203	0,281	0,298	0,230
T 75%	0,062	0,745	0,337	0,172
100cd/m²				
T pico	0,090	0,643	0,106	0,696
T pico	0,003	0,989	-0,078	0,760
Ampl	0,263	0,157	0,225	0,370
T 75%	0,354	0,059	0,324	0,190

r: coeficiente de correlação de Spearman – correlação entre resultados no exame de pupilometria e idade para grupo exposto e grupo controle.

A tabela 18 indica que não houve correlações entre a idade dos sujeitos e os resultados do exame de pupilometria.

Tabela 19. Correlações entre os resultados do exame de pupilometria e a pontuação no Inventário Beck de Depressão entre os sujeitos dos grupos exposto e controle.

Beck	Grupo Exposto		Grupo Controle	
	r	P	r	P
1cd/m²				
T pico	-0,208	0,261	-0,026	0,920
Ampl	0,127	0,495	-0,009	0,972
T 75%	0,018	0,924	0,049	0,852
10cd/m²				
T pico	-0,418	0,227	0,079	0,762
Ampl	0,124	0,512	0,361	0,155
T 75%	0,193	0,308	0,387	0,125
100cd/m²				
T pico	0,027	0,896	-0,180	0,389
Ampl	0,013	0,947	0,307	0,231
T 75%	0,264	0,166	-0,312	0,223

r: coeficiente de correlação de Spearman – correlação entre resultados no exame de pupilometria e pontuação no Inventário Beck para grupo exposto e grupo controle.

Não foram encontradas correlações significativas entre o exame de pupilometria e o Inventário Beck entre os sujeitos do grupo exposto e controle.

6.4. Correlações entre Avaliação Neuropsicológica e Exame de Pupilometria

O teste de correlação de Spearman também foi utilizado para que se analisasse a potencial presença de correlações significativas entre os resultados da avaliação neuropsicológica e do exame de pupilometria entre os grupos exposto e controle. Para isto, os testes neuropsicológicos (PRM, SSP Direto e Indireto, SRM, SOC, IST acertos e latências e DMS simultâneo, com intervalo e total) foram individualmente comparados a cada um dos aspectos examinados no exame de pupilometria (tempo para o pico máximo de constrição, amplitude do pico de constrição e tempo em 75% de recuperação do diâmetro pupilar, em 1, 10 e 100cd/m² de luminância). As tabelas 20 e 21 indicam as correlações estatisticamente significativas encontradas.

Tabela 20. Correlações significativas entre a pontuação no teste SOC e o tempo em 75% de recuperação pupilar entre os indivíduos expostos.

SOC	Grupo Exposto	
	r	P
T 75%		
1cd/m ²	-0,393	0,039
10cd/m ²	-0,514	0,006

r: coeficiente de correlação de Spearman – correlação entre o teste SOC e medidas de pupilometria para o grupo exposto; SOC: Stockings of Cambrigde.

Dentre os pacientes do grupo exposto, houve correlação inversa estatisticamente significativa entre a pontuação no SOC e o tempo de recuperação de 75% do diâmetro pupilar nas luminâncias de 1cd/m² (p=0,039) e 10cd/m² (p=0,006).

Tabela 21. Correlações significativas entre a pontuação no teste DMS Simultâneo e o tempo em 75% de recuperação pupilar entre os indivíduos expostos.

DMS		
Simultâneo	Grupo Exposto	
	<i>r</i>	<i>p</i>
T 75%		
1cd/m ²	-0,492	0,007

r: coeficiente de correlação de Spearman – correlação entre DMS Simultâneo e medidas de pupilometria; DMS: Delayed Matching to Sample.

Houve correlação inversa estatisticamente significativa entre o teste DMS Simultâneo e o tempo para 75% de recuperação pupilar, entre os pacientes expostos, na luminância de 1cd/m².

7. Discussão

7.1. Avaliação Neuropsicológica

O presente estudo encontrou diferenças significativas entre o desempenho dos sujeitos que foram intoxicados por vapor de mercúrio e os indivíduos do grupo controle na maior parte dos testes neuropsicológicos aplicados, em concordância com os dados da literatura (Powell, 2000; Smith, Langolf & Goldberg, 1983; Soleo et al., 1990; Zachi, 2007; Zachi, Taub & Ventura, 2008). O grupo exposto apresentou resultados abaixo do esperado em: memória operacional, memória espacial, memória visual de longo prazo, memória visual de curto prazo, latência para início da tarefa e latência para tomada de decisão. Além disso, os pacientes expostos ao vapor de mercúrio apresentaram sintomas mais acentuados de depressão de acordo com o Inventário Beck de Depressão, havendo diferença significativa entre a pontuação desse grupo e a do grupo controle.

Os sintomas depressivos são esperados, uma vez que a depressão consiste em uma das principais características da população intoxicada por vapor de mercúrio, mesmo após a cessação do contato com o metal (Faria, 2003; Zachi, 2005). Mas como salienta Zachi (2005), somam-se aos fatores endógenos as condições nas quais se encontram esses indivíduos: muitos deles, desempregados, sem condições de saúde para procurar novos empregos, e sofrendo de comorbidades que geram dores crônicas como fibromialgia e tendinite. Deste modo, é difícil determinar quanto dos sintomas depressivos são causados por fatores fisiológicos da exposição ao mercúrio e quanto se deve ao elemento reativo.

Os déficits em memória visual de curto e longo prazo (DMS com intervalo e PRM) encontrados no presente estudo também foram verificados em pesquisas anteriores. Mathiesen, Ellingsen & Kjuus (1999), Ellingsen et al. (2001), Echeverria et al. (2005) e Sletvold, Svendsen, Syversen & Hilt (2012) encontraram efeitos do mercúrio na memória visual de pacientes expostos ao metal. O déficit foi observado, ainda, em estudo que avaliou indivíduos que se intoxicaram através da ingestão excessiva de peixes e frutos do mar contaminados pelo metal, todos com baixos níveis de mercúrio na urina (Masley, Masley & Gualtieri, 2012), o que indica que mesmo a exposição a baixos níveis pode causar danos à memória visual.

Em relação à memória viso-espacial, também foram encontradas diferenças significativas entre o grupo com histórico de exposição e o grupo controle no presente estudo. Estes dados são corroborados pelos resultados encontrados por Kishi et al. (1994) e Echeverria et al. (1998).

No que tange a percepção visual, os sujeitos expostos ao vapor de mercúrio não apresentaram diferenças de desempenho quando comparados ao grupo controle (teste DMS simultâneo). Déficits em percepção visual entre pacientes intoxicados por mercúrio permanecem controversos na literatura. Liang et al. (1993) e Moen, Hollund & Riise (2008) observaram desempenho abaixo do esperado nesta função em pacientes com histórico de exposição ao metal. Por outro lado, em concordância com o presente estudo, Haut et al. (1999) e Powell (2000) também não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

No SSP, teste que avalia a memória operacional visual espacial, o grupo exposto ao vapor de mercúrio obteve resultados inferiores aos apresentados pelo grupo controle. Esse achado corresponde ao relatado por Echeverria et al. (2005), que mediram a memória operacional através de um subteste verbal da bateria WAIS (Dígitos). No entanto, utilizando-se do mesmo instrumento (Dígitos), Zachi (2005) não encontrou diferença estatisticamente significativa entre indivíduos intoxicados pelo mercúrio e pessoas sem histórico de intoxicação pelo metal. Os sujeitos de Echeverria et al. (2005) ainda se encontravam em exposição crônica, enquanto os indivíduos avaliados por Zachi (2005) já estavam afastados da fonte expositora, assim como os sujeitos da atual pesquisa. O teste utilizado neste estudo difere do subteste utilizado pelos demais pesquisadores, uma vez que acessa a memória operacional de forma visual (e não verbal, como o Dígitos, da bateria WAIS).

As funções executivas, conceito que se aplica aos processos cognitivos responsáveis por controle inibitório, planejamento e execução de tarefas, foram medidas pelos testes SOC (planejamento), SSP indireto (memória operacional) e IST (tomada de decisão). Foi encontrada diferença significativa entre os resultados dos grupos em memória operacional, conforme discutido acima. Não foram observadas diferenças entre os resultados do grupo exposto e do grupo controle em planejamento e nem no número total de acertos no teste de tomada de decisão. Haut et. al (1999) avaliaram trabalhadores afastados da exposição há cerca de um ano e encontraram perdas em

flexibilidade cognitiva. Corral et al. (2013) encontraram déficit em controle inibitório após a avaliação neuropsicológica de mineradores no Chile. Por outro lado, Zachi (2005) não verificou alterações nas funções executivas – que avaliou através do Wisconsin Card Sorting Task (com foco em controle inibitório e flexibilidade mental). No presente estudo, ambos os grupos (intoxicados por vapor de mercúrio e controle) apresentaram baixa pontuação no teste de planejamento, e vários sujeitos tiveram o teste interrompido por falta de compreensão das regras, ou obtiveram pontuação igual a zero. Sabe-se que o planejamento – que está entre o que há de mais refinado quando se fala em funções cognitivas – está profundamente relacionado ao grau de escolaridade dos indivíduos (Ardila et al. 2005). Como a média de escolaridade dos participantes, em geral, foi baixa (menos de 10 anos em ambos os casos), é possível que a ausência de diferenças estatísticas entre os grupos tenha ocorrido devido a um baixo desempenho generalizado, associado à baixa escolaridade, de modo que o fator “escolaridade” esteja se sobrepondo à intoxicação. No teste envolvendo tomada de decisão (IST), em que os sujeitos tinham por tarefa inferir qual a cor predominante das caixas presentes na tela, podendo, para isso, “abrir” quantas caixas quisessem, houve diferença estatisticamente significativa na latência para início da execução, latência para a tomada de decisão e número de caixas abertas. A latência para início da execução do teste, tal qual a latência para tomada de decisão, significativamente maiores entre os indivíduos do grupo exposto, pode ser compreendida como uma lentidão psicomotora decorrente da intoxicação por vapor de mercúrio (Taub et al. 2006; Zachi et al., 2007). Finalmente, os sujeitos com histórico de intoxicação abriram, em média, menos caixas do que os do grupo controle. Esse dado pode refletir um perfil de alto risco, ou seja, uma tendência à procura por altos ganhos, sem maiores ponderações quanto às potenciais perdas. Não há registros de outras pesquisas que tenham avaliado a tomada de decisão em indivíduos que foram intoxicados pelo mercúrio em qualquer de suas formas, o que confere caráter inédito a este resultado. Novas pesquisas se fazem necessárias para investigar um possível perfil de tomada de decisão em indivíduos com histórico de exposição ao mercúrio.

Entre os indivíduos do grupo controle, constatou-se correlação entre o aumento da idade e pior desempenho no teste de memória operacional (SSP indireto). Tal correlação é esperada, uma vez que o envelhecimento está intimamente relacionado ao declínio das funções cognitivas em geral (Grady & Craik, 2000). Correlações ainda

mais disseminadas e robustas entre a idade e o desempenho nos testes neuropsicológicos seriam naturais. É possível que isso não tenha ocorrido devido ao pequeno tamanho da amostra de sujeitos no grupo controle, ou em decorrência da homogeneidade etária do grupo. A idade dos sujeitos do grupo exposto ao vapor de mercúrio não apresentou correlações com o desempenho na avaliação neuropsicológica. Uma vez que os resultados destes indivíduos revelaram baixo desempenho nas tarefas cognitivas em geral, pode-se dizer que a exposição ao vapor de mercúrio é responsável por um rebaixamento tamanho das funções cognitivas, que se sobrepõe à questão etária. Ou seja, indivíduos mais jovens já apresentam déficits maiores do que aqueles associados ao envelhecimento natural na população sem histórico de exposição. Desta forma, o curso das perdas pelo envelhecimento não é o mesmo que aquele que ocorre em indivíduos que não foram intoxicados pelo vapor de mercúrio. A ação do mercúrio sobre as funções cognitivas, associada ao envelhecimento, é um tema ainda pouco explorado e acaba se misturando com outra questão que ainda carece de respostas mais sólidas: a cessação da exposição ao mercúrio pode “aliviar” os sintomas neuropsicológicos?

Alguns autores, como Kishi et al. (1994) encontraram correlações entre o tempo de afastamento da exposição ao metal e o melhor desempenho em determinadas tarefas cognitivas. No presente estudo, apenas um subteste da bateria de avaliação neuropsicológica apresentou melhor desempenho correlacionado com maior tempo de afastamento da fonte expositora (este dado é aprofundado mais à frente nesta discussão). No entanto, faltam estudos longitudinais, que façam retestagens das funções neuropsicológicas de tempo em tempos, nos mesmos sujeitos com histórico de exposição, com o intuito de se comparar o desempenho de cada indivíduo com seus próprios resultados prévios. O estudo de Zachi et al. (2008) é uma das poucas pesquisas publicadas com essa proposta. Os autores testaram 13 pacientes intoxicados por vapor de mercúrio duas vezes, com 18 meses passados entre a primeira e a segunda avaliação. O artigo relata piora de desempenho estatisticamente significativa em teste que avalia memória verbal de curta duração (Dígitos direto). De todo modo, mais estudos, com maior diferença temporal entre as avaliações e maior tamanho da amostra, ainda são necessários antes que sejam estabelecidas conclusões mais robustas. Além disso, um acompanhamento mais longo, com avaliações periódicas, poderia ilustrar como a ação

do envelhecimento se manifesta em meio a essas alterações neuropsicológicas nos sujeitos expostos ao mercúrio.

Entre os pacientes do grupo controle, os resultados da avaliação neuropsicológica não mostraram correlação com os sintomas de depressão avaliados pelo Inventário Beck de Depressão. Como este grupo apresentou baixa pontuação no inventário, revelando baixa predisposição à depressão, é natural que não se encontrem correlações com significância estatística. Encontra-se bem estabelecido o fato de que a queda no desempenho cognitivo está associada a sintomas depressivos consolidados (Douglas & Porter, 2009), que foram apresentados por apenas 1 sujeito do grupo controle. Os demais indivíduos do grupo apresentaram pontuação indicativa de ausência de sintomas ou sintomas leves, que geram pouca ou nenhuma alteração detectável pela avaliação neuropsicológica. No grupo exposto, por outro lado, a correlação negativa entre memória visual de curto prazo e memória operacional reflete os efeitos dos sintomas depressivos sobre as habilidades neuropsicológicas. A memória operacional é especialmente afetada pela depressão (Christopher & MacDonald, 2005; Rose & Ebmeier, 2006), tal qual a memória visual de curto prazo (Hammar & Schmid, 2013). Vale salientar que, neste caso, elas estão ainda mais intimamente conectadas, já que a memória operacional foi testada através de seu componente visuo-espacial pelo teste SSP inverso.

Finalmente, apenas um teste, o SSP inverso, mostrou correlação com o tempo de exposição ao vapor de mercúrio e também com o tempo de cessação da exposição. Os dados indicam que quanto maior o tempo de exposição, pior o desempenho do indivíduo no teste, sendo que esse déficit diminui à medida que aumenta o tempo de afastamento da fonte expositora. Conforme exposto anteriormente, este teste avalia a memória operacional, função bastante sensível a alterações no organismo, tais quais: uso de drogas, doenças crônicas, demências e intoxicações em geral. Mesmo que a memória operacional seja um indicador eficiente de possíveis alterações, o teste SSP inverso mostrou-se particularmente efetivo como marcador na presente pesquisa – correlacionando-se com todos os fatores testados (idade, sintomas depressivos, tempo de exposição ao vapor de mercúrio e tempo de afastamento da fonte expositora).

Esperava-se encontrar mais correlações entre os tempos de exposição e afastamento da fonte expositora e os testes neuropsicológicos, até porque, a amostra do

estudo é bastante heterogênea no que diz respeito aos respectivos períodos de cada sujeito. É possível, no entanto, que as características individuais de cada organismo e, portanto, sua suscetibilidade à intoxicação, constituam fator predominante no que diz respeito à potencialidade dos déficits cognitivos associados à intoxicação.

Conforme anteriormente mencionado, uma preocupação dos pesquisadores em relação aos sujeitos com histórico de exposição ao vapor de mercúrio participantes do estudo, era a de que eles tivessem sido selecionados dentre os menos afetados pela exposição ao metal, devido aos critérios de exclusão adotados, que incluem o uso de diversos medicamentos que podem afetar o SNA e, portanto, comprometer os resultados do exame de pupilometria. Desta forma, foram avaliados 6 pacientes que fazem uso de medicação diurética para HAS e os resultados destes sujeitos foram apresentados junto aos gráficos dos dois grupos principais, em forma de dispersão. A ideia de se examinar estes pacientes que fazem uso de medicação diurética surgiu apenas na etapa final do estudo, o que inviabilizou uma coleta mais extensa. Portanto, trata-se de uma amostra pequena ($n=6$), com pouco valor para uma avaliação mais rigorosa, que geraria resultados inócuos caso lhe fosse aplicada análise estatística mais rebuscada. A função da inclusão deste novo grupo de pacientes é a de meramente ilustrar possíveis diferenças entre os pacientes expostos ao vapor de mercúrio com e sem uso de medicação para HAS e confirmar a hipótese da “seleção” de indivíduos menos afetados pela exposição. Desta forma, não se formou um grupo controle que faça uso do mesmo medicamento para fins de comparação. Os resultados dos novos sujeitos serão apresentados secundariamente, enquanto dispersão nos gráficos de comparação entre os grupos principais (pacientes com histórico de exposição ao vapor de mercúrio e grupo controle).

Os resultados do Inventário Beck de Depressão indicam sintomas de depressão mais severos entre os indivíduos expostos MD que podem ser observados através da comparação do gráfico dos sujeitos expostos com os resultados dos indivíduos expostos MD, dispostos em forma de dispersão (figura 19). A depressão, conforme mencionado anteriormente, é uma comorbidade frequentemente na intoxicação por vapor de mercúrio. Os resultados do inventário, portanto, corroboram a teoria formulada no presente estudo de que os pacientes com histórico de exposição sem HAS como comorbidade seriam os menos afetados, ou menos vulneráveis à intoxicação. Desta

forma, estes indivíduos seriam, também, menos vulneráveis aos sintomas de depressão diretamente associados à exposição.

Apontamentos da literatura indicam que indivíduos com HAS apresentam déficits cognitivos em comparação a sujeitos sem a doença (Elias, Goodell & Dore, 2012; Goldstein, Levey & Steenland, 2013). Além disso, é possível que os pacientes expostos MD tenham se prejudicado mais com a exposição ao vapor de mercúrio do que os demais, o que seria mais um fator gerador de maiores déficits cognitivos. No entanto, analisando-se os resultados obtidos, é possível observar que o desempenho dos grupos exposto e exposto MD nos testes aplicados não é destoante. Os dois grupos demonstraram resultados semelhantes. Por outro lado, a amostra de pacientes expostos MD é muito pequena para que se possa tirar quaisquer conclusões mais refinadas. Conforme explicado na metodologia, trata-se de uma amostra meramente ilustrativa. Soma-se a isto o fato de que não há estudos de nosso conhecimento que tenham feito esta divisão entre pacientes intoxicados por mercúrio que fazem uso de medicação diurética e outros que não possuem indicação de medicações para HAS. Portanto, por ora, mais pesquisas são requeridas para confirmar os dados obtidos.

7.2. Exame de Pupilometria

Dentre os parâmetros avaliados, a amplitude de constrição da pupila e o tempo para o pico de constrição estão associados à atividade parassimpática, enquanto o tempo em 75% de recuperação pupilar reflete a ação simpática (Fotiou, 2000).

No exame de pupilometria, a média de amplitude máxima de constrição dos grupos foi muito parecida, não havendo diferenças estatisticamente significativas. O mesmo ocorreu com o tempo para o pico de constrição. As diferenças só foram observadas no parâmetro de tempo em 75% de recuperação pupilar, no qual a resposta dos sujeitos intoxicados foi, em média, mais lenta do que a dos indivíduos do grupo controle em todas as luminâncias testadas, havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos na luminância de 10cd/m^2 . Estas alterações refletem danos ao sistema nervoso simpático.

A ausência de achados significativos na porção parassimpática do SNA está de acordo com dados da literatura. Alguns estudos que procuraram associações entre a

exposição ao mercúrio e potenciais danos ao SNA encontram danos apenas na porção simpática (Reis et al., 2007; Taha & Alkadhi, 1982).

Estudo com ratos (Miyakawa et al, 1970) aponta uma toxicidade seletiva do metilmercúrio aos axônios e mielina de fibras periféricas. Mais recentemente, Cheng et al. (2011) investigaram a ação tóxica do cloreto de mercúrio nas fibras simpáticas em criceto. Os autores encontraram perda de fibras simpáticas, revelando grande sensibilidade destas fibras à intoxicação por mercúrio. Em contrapartida, Snyder & Seelinger (1976) testaram 4 humanos intoxicados por metilmercúrio através do consumo de peixes e encontraram velocidades normais de condução das fibras sensoriais e motoras em todos os sujeitos avaliados. No entanto, trata-se de uma amostra muito pequena para que se possam fazer inferências mais aprofundadas. Possíveis lesões axônicas ou perda da mielinização das fibras, também em humanos, poderiam explicar a lentificação da atividade simpática identificada na presente pesquisa.

Não foram encontradas correlações entre os resultados do exame de pupilometria e a idade e pontuação no inventário de depressão em nenhum dos dois grupos. Isto indica que idade e depressão não foram critérios suficientemente determinantes no exame.

De acordo com Fotiou (2007), a diminuição funcional do sistema simpático em idosos pode ser observada pela redução na amplitude no pico e aumento do tempo em 75% de recuperação pupilar. Por outro lado, o tempo para alcance do pico de constrição, sob comando do sistema parassimpático, parece não ser suscetível às ações do envelhecimento. A falta de correlação deste fator com a idade pode estar relacionada ao fato de termos selecionado uma amostra homogênea quanto a este critério. As idades variaram pouco e nenhum paciente com mais de 60 anos foi avaliado nestes dois grupos. Desta forma, os pacientes idosos, que melhor ilustram as perdas simpáticas, não foram incluídos no estudo.

Os resultados do exame de pupilometria não mostraram correlação com os anos de exposição ao vapor de mercúrio, ou com os anos de cessação da exposição. Esses dados indicam que os possíveis danos observados no sistema simpático podem persistir mesmo após anos de afastamento da fonte, assim como as alterações neuropsicológicas.

Os resultados dos pacientes expostos MD, indicados nos gráficos através de dispersão, indicam respostas pupilares parecidas com as dos sujeitos expostos nos parâmetros de tempo para o pico e amplitude do pico. Em relação ao tempo em 75% de recuperação pupilar, porém, os resultados mostram ação retardada nos sujeitos expostos MD. Este é, justamente, o parâmetro no qual as respostas de indivíduos expostos e sujeitos do grupo controle divergiram significativamente, indicando um possível déficit parassimpático após a intoxicação por vapor de mercúrio. Portanto, a resposta parassimpática ainda mais lentificada nos sujeitos expostos MD sugere que os indivíduos com histórico de exposição e em tratamento para HAS sejam ainda mais vulneráveis aos efeitos danosos do mercúrio no SNA parassimpático. No entanto, como a amostra de sujeitos expostos MD é demasiadamente pequena, mais pesquisas são requeridas para que tais resultados sejam confirmados.

7.3. Correlações entre avaliação neuropsicológica e exame de pupilometria

Entre as propostas do presente estudo, esteve, em destaque, a de buscar possíveis associações entre prejuízos cognitivos e prejuízos nas funções pupilares que refletem o funcionamento do SNA, comparando, portanto, funções organizadas em diferentes níveis hierárquicos do sistema nervoso.

Relações entre funções autonômicas e as cognitivas têm sido foco de diversos estudos (Mezzacappa et al., 1998; Musser et al., 2011; Zambotti et al., 2012). A maior parte deles busca associar distúrbios no SNA secundários a alguma doença (TDAH, demências, etc) e o desempenho em tarefas neuropsicológicas. Os achados indicam que o desbalanceamento do SNA está relacionado a comprometimentos cognitivos (Musser et al., 2011; Collins et al., 2012; Zambotti et al., 2012). No entanto, os estudos, em sua maioria, utilizam-se da avaliação da variabilidade da frequência cardíaca como indicador de disfunções autonômicas e fazem uma análise mais geral, sem diferenciar as porções simpática e parassimpática do SNA.

Na presente pesquisa, após aplicação do teste de correlação de Spearman, foram encontrados resultados significativos de correlação negativa (tabelas 24 e 25) entre os resultados da pupilometria e dois dos testes neuropsicológicos utilizados: SOC (funções executivas – planejamento) e DMS simultâneo (percepção visual). Em ambos os casos, a correlação indica que, quanto maior o tempo em 75% de recuperação pupilar, menor o número de acertos nos testes. O déficit simpático, portanto, parece estar associado a um

pior desempenho em percepção visual e nas funções executivas relacionadas a planejamento. Zambotti et al. (2012) avaliaram mulheres com disfunção autonômica e encontraram uma associação entre lentidão simpática e pior desempenho em tarefa que envolve memória operacional.

A associação entre déficits no SNA e pior desempenho em atividades neuropsicológicas ainda requer estudos mais aprofundados. Principalmente em relação ao uso da pupilometria como forma de avaliação do SNA, o que parece ainda não ter sido investigado na literatura prévia.

8. Conclusão

Os resultados apresentados no presente trabalho possibilitaram as seguintes conclusões:

- Os sujeitos expostos ao vapor de mercúrio apresentam prejuízos em: memória visual de curto e longo prazo, memória espacial e tomada de decisão quando comparados aos sujeitos do grupo controle;
- Maior tempo de exposição ao vapor de mercúrio está associado a piores escores em memória operacional;
- Maior tempo de cessação da exposição ao vapor de mercúrio está associado a maiores escores em memória operacional;
- Entre os sujeitos com histórico de exposição ao vapor de mercúrio, maiores escores no inventário de depressão estão associados a piores escores em memória visual de curto prazo e memória operacional;
- Os sujeitos expostos ao vapor de mercúrio apresentaram respostas mais lentas no parâmetro “tempo em 75% de recuperação pupilar”, correspondente à ação simpática do SNA, o que indica possíveis perdas nesta porção do Sistema Nervoso;
- Os resultados do exame de pupilometria não estão associados aos seguintes fatores: idade, depressão, tempo de exposição ao vapor de mercúrio e tempo de cessação da exposição;
- A atividade simpática SNA, medida pelo exame de pupilometria através do parâmetro “tempo em 75% de recuperação pupilar”, está correlacionada às funções de planejamento e percepção visual entre sujeitos com histórico de exposição: quando maior a lentificação da resposta simpática, pior o desempenho dos indivíduos nas funções cognitivas citadas.

9. Referências Bibliográficas

- Agency for Toxic Substance and Disease Registry. (1992). Mercury toxicity. *Environmental Medicine*, 46(6), 1731-1741.
- Alm, A. & Kaufman, P. L. (2002). "The Pupil," in *Adler's - Physiology of the eye - Clinical Application*, 10th ed., Mosby: Elsevier, pp. 713-743.
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). (2001). Threshold limit value for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. *Cincinnati*.
- Anderson A, Ellingsen DG, Morland T, & Kjuus H. (1993). A neurological and neurophysiological study of chloralkali workers previously exposed to mercury vapour. *Acta Neurologica Scandinavica*, 88, 427-33.
- Appenzeller, O. & Oribe, E. (1997). The Autonomic Nervous System; na Introduction to Basic and Clinical Concepts. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 5th edition.
- Ardila, A., Rosselli, M. Matute, E. & Guajardo, S. (2005). The influence of the parent's educational level on the development of executive functions. *Developmental Neuropsychology*, 28(1), 539-560.
- Atchison, W. D. & Hare, M. F. (1994). Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity. *The Faseb Journal*, 8, 622-629.
- Associação Brasileira da Indústria da Iluminação (ABILUX). Disponível em <<http://www.abilux.com.br>>. (Acessado em 26/05/2014).
- Azevedo, F.A. (2003) *Toxicologia do mercúrio*. São Paulo: Intertox
- Bannister, R. & Mathias, C. J. (1999) *Pupil function: test and disorders*, in *Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*, 4th Ed., Oxford: University Press, 245-253.
- Barboni, M. T. S. (2007) *Estudo eletrofisiológico e psicofísico em indivíduos intoxicados por vapor de mercúrio*. Dissertação de Mestrado. Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo.
- Barboni, M. T. S., Costa, M. F., Moura, A. L. A., Feitosa-Santana, C., Gualtieri, M., Lago, M., Medrado-Faria, M. A., Silveira, L. C. L. & Ventura, D. (2008) Visual field losses in workers exposed to mercury vapor. *Environmental Research*, 107(1), 124-131.
- Barboni, M. T. S., Feitosa-Santana, C., Zachi, E. C., Lago, M., Teixeira, R. A., Taub, A., Costa, M. F., Silveira, L. C. L. & Ventura, D. (2009). Preliminary findings on the effects of occupational exposure to mercury vapor below safety levels on visual and neuropsychological functions. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 51, 1403-1412.

- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D. & Damasio, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human pré-frontal cortex. *Cognition*, 50(1-3), 7-15.
- Bimler, L., Feitosa-Santana, C., Paramei, V., Oiwa, N. N. & Ventura, D. (2013) . Saturation-specific pattern of acquired colour vision deficiency in two clinical populations revealed by the method of triads. *Color Research and Application*, 38(2), 125-135.
- Bonci, D. M. O., Lima, S. M. A., Grotzner, S. R., Ribeiro, C. A. O., Hamassaki-Britto, D. & Ventura, D. (2006). Losses of immunoreactive parvalbumin amacrine and immunoreactive alfa protein kinase C bipolar cells caused by methylmercury chloride intoxication in the retina of the tropical fish *Hoplias malabaricus*. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 39, 405-410.
- Bremner, F. & Smith, S. (2006). Pupil findings in a consecutive series of 150 patients with generalised autonomic neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(10), 1163–1168.
- Bremner, F. (2009). Pupil evaluation as a test for autonomic disorders. *Clinical Autonomic Research*, 19, 88-101.
- Brown, K. W. (2001). Workers health and colonial Mercury mining at Huancavelia, Peru. *Americas*, 57(4), 467-496.
- Canto-Pereira, L. H. M., Lago, M., Costa, M. F., Rodrigues, A. R., Saito, C. A., Silveira, L. C. L. & Ventura, D. (2005). Visual impairment related to occupational exposure in dentists. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 19, 517 - 522.
- Castro, S. V. (1985). *Anatomia Fundamental*. 3. ed. São Paulo: Pearson Education do Brasil.
- Cavalleri, A., Gobba, F. (1998). Reversible color vision loss in occupational exposure to metallic mercury. *Environmental Research*, 77(2), 173-177.
- Cheng, S., Lee, J., Chang, H., Chen, H., Chiang, M., Kuo, M. Y. & Kok, S. (2011). Differential toxicities of intraneurally injected mercuric chloride for sympathetic and somatic motor fibers: an ultrastructural study. *Journal of the Formosan Medical Association*, 110(2), 93-99.
- Chiras, D. D. (2008). *Human Biology*, 6th ed. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers.
- Christopher, G. & MacDonald, J. (2005). The impact of clinical depression on working memory. *Cognitive Neuropsychiatry*, 10(5), 379-399.
- CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10ª rev. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1997, vol.1.5.
- Collins, O., Dillon, S., Finucane, C., Lawlor, B. & Kenny, R. A. (2012). Parasympathetic autonomic dysfunction is common in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 33(10), 2324-2333.

- Consolim-Colombo, F. M. & Fiorino, P. (2005). Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial sistêmica – aspectos clínicos. *Revista brasileira de hipertensão*, 12(4), 251-255.
- Costa, G. M., Anjos, L. M., Souza, G. S., Gomes, B. D., Saito, C. A., Pinheiro, M. C. N., Silva Filho, M., Ventura, D. F. & Silveira, L. C. L. (2008). Mercury toxicity in Amazon gold miners: Visual dysfunction assessed by retinal and cortical electrophysiology. *Environmental Research*, 107, 98-107.
- Costa, M. F., Tomaz, S., Souza, J. M., Silveira, L. C. L. & Ventura, D. (2008). Electrophysiological evidence for impairment of contrast sensitivity in mercury vapor occupational intoxication. *Environmental Research*, 107, 132-138.
- Dütsch, M., Marthol, H., Michelson, G., Neundörfer, B. & Hilz, M. J. (2004). Pupillography refines the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. *Journal of the Neurological Sciences*, 222, 75-81.
- Echeverria D, Aposhian, H. V., Woods, J. S., Heyer, N. J., Aposhian, M. M., Bittner, A. C., Mahurin, R. K., Cianciola, M. (1998). Neurobehavioral effects from exposure to dental amalgam Hg(o): new distinctions between recent exposure and Hg body burden. *Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 12(11), 971-980.
- Echeverria, D., Woods, J. S., Heyer, N. J., Rohlman, D. S., Farin, F. M., Bittner, A. C., Li, B. & Garabedian, C. (2005). Chronic low-level mercury exposure, BDNF polymorphism, and association with cognitive and motor function. *Neurotoxicology and Teratology*, 27, 781-796.
- Elias, M. F., Goodell, A. & Dore, G. A. (2012). Hypertension and cognitive functioning – a perspective in historical context. *Hypertension*, 60, 260-268.
- Ellingsen, D.G., Bast-Pettersen, F., Efskind, J. & Thomassen, Y. (2001) Neuropsychological effects of low mercury vapor exposure in chloralkali workers. *Neurotoxicology*, 22(2), 249-258.
- Eppens, M. C., Craig, M. E., Cusumano, J., Hing, S., Chan, A. K. F., Hward, N. J., Silink, M. & Donaghue, K. C. (2006). Prevalence of Diabetes Complications in Adolescents with Type 2 Compared with Tipe 1. *Diabetes Care*, 29, 1300-1306.
- Faria, M.A.M. (2003.) Mercurialismo metálico crônico ocupacional. *Revista de Saúde Pública*, 37(1), 116-137.
- Feitosa-Santana, C., Barboni, M. T. S., Oiwa, N. N., Paramei, G. V., Simões, A. L. A. C., Costa, M. F., Silveira, L. C. L. & Ventura, D. (2008). Irreversible color vision losses in patients with chronic mercury vapor intoxication. *Visual Neuroscience*, 25, 487 - 491.
- Feitosa-Santana, C., Costa, M. F., Lago, M. & Ventura, D. (2007). Long-term loss of color vision after exposure to mercury vapor. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40(3), 409-414.
- Ferrari, G.L., Marques, J.L., Gandhi, R.A., Heller, S.R., Schneider, F.K., Tesfaye, S. & Gamba, H.R. (2010) Using dynamic pupillometry as a simple screening tool to

detect autonomic neuropathy in patients with diabetes: a pilot study. *Biomedical Engineering Online* 9, 26.

- Fotiou, F., Fountoulakis, K. N., Goulas, A., Alexopoulos, L. & Palikaras, A. (2000). A Automated Standardized Pupillometry with Optical Method for Purposes of Clinical Practice and Research. *Clinical Physiology*, 20(5), 336-347.
- Franco, A. C. P. (2013). *Identificação da actividade do Sistema nervosa simpático e parassimpático em dados de pupilometria, utilizando a Singular Spectrum Analysis*. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.
- Fray, P. J. & Robbins, T. W. (1996). CANTAB Battery: proposed utility in neurotoxicology. *Neurotoxicology and Teratology*, 18(4), 499-504.
- Fray, P. J., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (1996). Neuropsychiatric applications of CANTAB. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 11, 329-336.
- Frumkin, H., Letz, R., P. L., Gerr, F., Pierce, M., Sanders, A. et al. (2001). Health effects of long-term Mercury exposure among chloralkali plant workers. *American Journal of Industrial Medicine*, 39, 1-18.
- Grady, C. L. & Craik, F. I. M. (2000). Changes in memory processing with age. *Current opinion in neurobiology*, 10(2), 224-231
- Gimbert, F., Vijver, M. G., Coeurdassier, M., Scheifler, R., Peijnenburg, W. J. G. M., Badot, P. & Vaufleury, A. (2008). How Subcellular Partitioning Can Help to Understand Heavy Metal Accumulation and Elimination Kinetics in Snails. *Environmental Toxicology & Chemistry*, 27 (6): 1284-1292.
- Giza, E., Fotiou, D., Bostantjopoulou, S., Katsarou, Z. & Karlovasitou, A. (2011) Pupil light reflex in Parkinson's disease: evaluation with pupillometry. *International Journal of Neuroscience* 121(1), 37-43.
- Golstein, F. C., Levey, A. I. & Steenland, N. K. (2013). High blood preassure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(1), 67-73.
- Gonzalez, R. C., Woods, R. E., (2008). Digital Image Processing.
- Grandjean, P., Murata, K., Budtz-Jorgensen, E. & Weihe, P. (2004). Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. *The Journal of pediatrics*, 144, 169-176.
- Guyton, A. C. & Hall, J. E. (2002). Tratado de Fisiologia Médica, 10a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp. 558-559.
- Hamar, A. & Schmid, M. (2013). Visual memory performance in patients with major depression: a 9-month follow-up. *Applied Neuropsychology*. DOI:10.1080/09084282.2012.670170. Source: PubMed.
- Harada, M. (1995). Minamata Disease – Methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Critical Reviews in Toxicology*, 25, 1-24.

- Hargreaves, R. J., Evans, J., G., Janota, I., Magos, L. & Cavanagh, J. B. (1988). Persistent Mercury in nerve cells 16 years after metallicmercury poisoning. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 14, 443-452.
- Haut, M. W., Morrow, L. A., Pool, D., Callahan, T. S., Haut, J. S. & Frazen, M. D. (1999). Neurobehavioral effects of acute exposure to inorganic mercury vapor. *Applied Neuropsychology*, 6(4), 193-200.
- Hunter, D. & Russel, D. S. (1954). Focal cerebellar and cerebellar atrophy in a human subject due to organic mercury compounds. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 17, 235-241.
- Igata, A. (1993). Epidemiological and Clinical Features of Minamata Disease. *Environmental Research*, 63, 157-169.
- Iwata, K. & Abe, H. (1986). Neuroophthalmological and pathological studies of organic Mercury poisoning, "Minamata Disease" in Japan. In T. Tsubaki & H. Takahashi (Eds.), *Recent Advances in Minamata Disease Studies. Methylmercury poisoning in Minamata and Niigata, Japan* (pp. 58-74). Tokyo: Kodansha.
- Jones, H. R., Aminoff, T., Aminoff, M. & Pomeroy, S. L. (2013). *The Netter Collection of Medical Illustration: Nervous System, Part II: Spinal Cord and Peripheral Motor and Sensory Systems*, 2nd ed. San Francisco: elsevier.
- Kishi, R., Doi, R., Fukuchi, Y., Satoh, T., Ono, A., et al. (1994). Residual neurobehavioral effects associated with chronic exposure to mercury vapour. *Occupational and Environmental Medicine*, 51, 35-41.
- Kosta, L., Byrne, A. R. & Zelenko, V. (1975). Correlation between selenium and Mercury in man following exposure to inorganic mercury. *Nature*, 254, 238-239.
- Lanting, P., Bos, J. E., Aartsen, J., Schuman, L., Reichert-Thoen, J. & Heimans, J. J. (1990). Assessment of pupillary light reflex latency and darkness adapted pupil size in control subjects and in diabetic patients with and without cardiovascular autonomic neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 53, 912-914.
- Leal, G. (2008). *Desenvolvimento de um pupilómetro*, Dissertação de mestrado. Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa.
- Liang, Y., Sunn, R., Chen, Z. & Li, L. (1993) Psychological effects of low exposure to mercury vapor: application of a computer-administered neurobehavioral evaluation system. *Environmental Research*, 60, 320-327.
- Lim, S., Chung, H. U. & Paek, D. (2009). Low dose mercury and heart rate variability among community residents nearby to an industrial complex in Korea. *Neurotoxicology*, 31, 10-16.
- Lombardi, G., Lanzirotti, A., Qualls, C., Socola, F., Ali, A. M. & Appenzeller, O. (2012). Five hundred years of Mercury exposure and adaptation. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 10, 1-11.
- Lopes, S. (2002). Bio 2. São Paulo, Ed. Saraiva.

- Lucchini, R., Calza, S., Camerino, D., Carta, P., Decarli, A., Parrinello, G. et al. (2003). Application of a latent variable model for a multicenter study on early effects due to mercury exposure. *NeuroToxicology*, 24, 605-616.
- Luciana, M. & Nelson, C.A. (2002). Assessment of neuropsychological function in children through the Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB): Normative performance in 4 to 12 year-olds. *Developmental Neuropsychology*.22(3), 595-624
- Masley, S. C., Masley, L. V. & Gualtieri, T. (2012). Effect of mercury levels and seafood intake on cognitive function in middle-aged adults. *Integrative Medicine*, 11(3), 32-40.
- Mathiesen, T., Ellingsen, D.G. & Kjuus, H. (1999). Neuropsychological effects associated with exposure to mercury vapor among former chloralkali workers. *Scandinavian journal of work, environment and health*, 25(4), 342-350.
- Matushita, J. P., K., Peixoto, R. M. A., Leão Filho, H. M., Missiaggia, G. C., Dias, R. S., Tavares Junior, W. C., Matushita, C. S., & Vieira, J. N. M. (2007). Embolismo por mercúrio metálico: relato de caso. *Radiologia Brasileira*, 40(3), 217-219
- Mela, M., Filipak Neto, F., Yamamoto, F. Y., Almeida, R., Grotzner, S. R., Ventura, D. & Ribeiro, C. A. O. (2014). Mercury distribution in target organs and biochemical responses after subchronic and trophic exposure to Neotropical fish *Hoplias malabaricus*. *Fish Physiology and Biochemistry*, 40, 245-256.
- Mela, M., Filipak Neto, F., Ventura, D. & Ribeiro, C. A. O. (2012). Localization of inorganic and organic mercury in the liver and kidney of *Cyprinus carpio* by autometallography. *Journal of the Brazilian Society of Ecotoxicology*, 7, 1-9.
- Mela, M., Randi, M. A. F., Ventura, D. F., Carvalho, C. V., Pelletier, E. & Ribeiro, C. A. O. (2007). Effects of dietary methylmercury on liver and kidney histology in the neotropical fish *Hoplias malabaricus*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 68, 426 - 435.
- Meyer-Baron, M., Schaeper, M. & Seeber, A. (2002). A meta-analysis for neurobehavioural results due to occupational mercury exposure. *Archives of toxicology*, 76, 127-136.
- Mezzacappa, E., Kindlon, D., Saul, J. P. & Earls, F. (1998). Executive and motivational control of performance task behavior, and autonomic heart-rate regulation in children: physiologic validation of two-factor solution inhibitory control. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 39(4), 525-531.
- Ministério do Meio Ambiente/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2010). *Gerenciamento dos resíduos de mercúrio nos serviços de saúde*. Brasília: MMA/ANVS.
- Miyakawa, T., Deshimaru, M., Sumiyoshi, S., Tersoka, A., Udo, N., Hattori, E. & Tetetsu, L. (1970). Experimental organic Mercury poisoning: pathological changes in peripheral nerves. *Acta neuropathologica*, 15, 45-55.

- Moen, B. D., Hollund, E. B. & Riise, T. (2008). Neurological symptoms among dental assistants: a cross sectional study. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 3-10.
- Musser, E. D., Backs, R. W., Schmitt, C. F., Ablow, J. C., Measelle, J. R. & Nigg, J. T. (2011). *Journal of Abnormal Child Psychology*, 39(6), 841-852.
- Taha, M. N. & Alkadhi, K. A. (1982). Effects of methylmercury chloride on sympathetic preganglionic nerves. *Archives of Toxicology*, 50, 141-147.
- Muppidi, S., Adams-Huet B., Tajzoy, E., Scribner, M., Blazek, P., Spaeth, E. B., Frohman, E., Davis, S. & Vernino, S. (2013). Dynamic pupillometry as an autonomic testing tool. *Clinical Autonomic Research*, 23, 297-303.
- Murata, K., Sakamoto, M., Nakai, K., Dakeishi, M., Iwata, T., Liu, X. J. & Satoh, H. (2006). Subclinical effects of prenatal methylmercury exposure on cardiac autonomic function in Japanese children. *International Archives in Occupational and Environmental Health*, 79, 379-386.
- Oka, T., Matsukura, M., Okamoto, M., Harada, N., Kitano, T., Miike, T. & Futatsuka, M. (2002). Autonomic nervous functions in fetal type Minamata disease patients: assessment of heart rate variability, *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 198, 215-221.
- Park, J. C., Moura, A. L., Raza, A. S., Rhee, D., W., Kardon, R., H. & Hood, D., H. (2011). Toward a clinical protocol for assessing rod, cone, and melanopsin contributions to the human pupil response. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(9), 6624-6635.
- Piikivi, L., Hanninen, H., Martelin, T., & Mantere, P. (1984). Psychological performance and long-term exposure to mercury vapors. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 10(1), 35-41.
- Powell, T.J. (2000). Chronic neurobehavioral effects of Mercury poisoning on a group of Zulu chemical workers. *Brain Injury*, 14(9), 499-510.
- Reis, R. A. M., Herculano, A. M., Silva, M. C. C., Santos, R. M. & Nascimento, J. L. M. (2007). In vitro toxicity induced by methylmercury on sympathetic neurons is reverted by L-cysteine or glutathione. *Neuroscience research*, 58(3), 278-284.
- Ringe, W. K., Saine, K. C., Lacritz, L. H., Hynan, L.S., & Cullum, C. M. (2002). Dyadic short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale- III. *Assessment*, 9, 254-260.
- Robbins, T., James, M., Owen, A., Sahakian, B., McInnes, L. & Rabbit, P. (1994). The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): A factor analytic study in a large number of elderly volunteers. *Dementia*, 5, 266-281.
- Rodrigues, A. R., Botelho de Souza, C. R., Braga, A. M., Rodrigues, P. S. S., Silveira, A. T., Damin, E. T. B., Côrtes, M. I. T., Castro, A. J. O., Mello, G. A., Vieira, J. L. F., Pinheiro, M. C. N., Ventura, D. & Silveira, L. C. L. (2007). Mercury toxicity: contrast sensitivity and color discrimination of subjects exposed to mercury. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40, 415-424.

- Rose, E. J. & Ebmeier, K. P. (2006). Pattern of impaired working memory during major depression. *Journal of Affective Disorders*, 90(2), 149-161.
- Schwingshandl, J., Donaghue, K., Howard, J. N., Bonney, M. A., Simpson, J. & Silink, M. (1993). Pupillary abnormalities in type 1 diabetes occurring during adolescence: Comparisons with cardiovascular reflexes. *Diabetes Care*, 16(4), 630-633.
- Sletvold, H., Svendsen, K. A. O., Syversen, T. & Hilt, B. (2012). Neuropsychological function and past exposure to metallic mercury in female dental workers. *Scandinavian Journal of Psychology*, 53, 136-143.
- Smith, P.J., Langolf, G.D. & Goldberg, J. (1983). Effects of occupational exposure to elemental mercury on short-term memory. *British Journal of Industrial Medicine*, 40, 413-419.
- Smith, S. A. & Smith, S. E. (1999). Bilateral Horner's syndrome: detection and occurrence. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 66, 48-51.
- Snyder, R. D. & Seelinger, D. F. (1976). Methylmercury poisoning: clinical follow-up and sensory nerve conduction studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 39, 701-704.
- Soleo, L., Urbano, M.L., Petrerá, V. & Ambrosi, L. (1990). Effects of low exposure to inorganic Mercury on psychological performance. *British journal of industrial medicine*, 47(2), 105-109.
- Sorensen, N., Murata, K., Budtz-Jorgensen, E., Weihe, P. & Grandjean, P. (1999). Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. *Epidemiology*, 10, 370-375.
- Sorensen, F. W., Larsen, J. O., Eide, R., Schionning, J. D. (2000). Neuron loss in cerebellar cortex of rat exposed to mercury vapor: a stereological study. *Acta Neuropathology*, 100, 95-100.
- Tales, A., Troscianko, T., Lush, D., Haworth, J., Wilcock, G. K. & Butler, S. R. (2001). The pupillary light reflex in aging and Alzheimer's disease. *Aging Clinical and Experimental Research*, 13(6), 473-478.
- Tanan, C. L., Ventura, D. F., Souza, J. M., Mela, M. & Ribeiro, C. A. O. (2006). Electrophysiological study of the effects of mercury intoxication in the retina of the thraira (*Hoplias malabaricus*). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 39, 987-995.
- Taub, A., Zachi, E.C., Teixeira, R. & Ventura, D. (2006). A aplicação da Neuropsicologia na pesquisa experimental: o exemplo da intoxicação por vapor de mercúrio. *Psicologia USP*, 17, 289-302.
- The Psychological Corporation. (1999). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence Manual*. San Antonio: Psychological Corporation.
- Valera, B., Dewailly, E., Poirier, P., Counil, E. & Suhas, E. (2011). Influence of mercury exposure on blood pressure, resting heart rate and heart rate variability in French Polynesians: a cross-sectional study. *Environmental Health*, 10(99), 1-10.

- Ventura, D., M., Costa, M. T. V., Costa, M. F., Berezovsky, A., Salomão, S. R., Simões, A. L., Lago, M., Pereira, L. H. M. C., Faria, M. A. M., Souza, J. M. & Silveira, L. C. L. (2004) Multifocal and full-field electroretinogram changes associated with color vision loss in mercury vapor exposure, *Visual Neuroscience*, 21, 421-429.
- Ventura, D.F., Simões, A.L., Canto-Pereira, L.H.M., Tomaz, S., Lago, M., Costa, M.T.V., Costa, M.F., Souza, J.M., Faria, M.A.M. & Silveira, L.C.L. (2005) Color vision and contrast sensitivity losses of mercury contaminated industry workers in Brazil. *Environmental toxicology and pharmacology*, 19(3), 523-529.
- Wechsler, D. (1981). *Wechsler Adult Intelligence Scale Revised Manual*. New York: Psychological Corporation.
- Winn, B., Whitaker, D., Elliot, D. B. & Phillips, N. J. (1994). Factors affecting light-adapted pupil size in normal human subjects. *Investigative Ophthalmology & visual science*, 35(3), 1132-1137.
- World Health Organization (WHO). (1976). Conference on intoxication due to alkylmercury – treated seed. Baghdad, Iraq.
- World Health Organization (WHO). (2003). Elemental mercury and inorganic mercury compound: human health aspects.
- Yaginuma-Sakurai, K., Murata, K., Shimada, M., Nakai, K., Kurokawa, N., Kameo, S. & Satoh, H. (2009). Intervention study on cardiac autonomic nervous effects of methylmercury from seafood. *Neurotoxicology and teratology*, 32, 240-245.
- Yates, D. B., Trentini, C. M., Tosi, S. D., Corrêa, S. K., Poggere, L. C. & Valli, F. (2006). Apresentação da Escala de Inteligência Wechsler abreviada: (WASI). *Avaliação Psicológica*, 5(2), 227-233.
- Zachi E. C. (2005). *Avaliação neuropsicológica de pacientes expostos ao vapor de mercúrio e de pacientes diabéticos do tipo 2*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo.
- Zachi, E. C., Taub, A., Medrado-Faria, M. A. & Ventura, D. F. (2007) Neuropsychological dysfunction related to earlier occupational exposure to mercury vapor. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40, 425-433.
- Zachi, E.C., Taub, A., Faria, M.A.M., Ventura, D.F. (2008). Neuropsychological alterations in mercury intoxication persist several years after exposure. *Dementia & neuropsychologia*, 2, 91-95.
- Zambotti, M., Covassin, N., Cellini, N., Sarlo, M. & Stegagno, L. (2012). Cardiac autonomic profile during rest and working memory load in essential hypotensive women. *International Journal of Psychophysiology*, 85(2), 200-205.

10. Apêndice

Tabelas comparativas dos resultados dos pacientes expostos ao vapor de mercúrio em comparação com os resultados dos pacientes expostos MD

1. Dados Gerais

Tabela 1. Características gerais dos grupos exposto ao vapor de mercúrio SMD e grupo exposto ao vapor de mercúrio CMD.

	Grupo Exposto	Grupo Exposto MD		<i>P</i>
	<i>n</i>	<i>M+DP</i>	<i>n</i>	<i>M+DP</i>
Sexo	31		6	
Masculino	17		1	
Feminino	14		5	
Idade (anos)		50,13 ($\pm 7,03$)		54,16 ($\pm 4,75$) 0,114
Escolaridade (anos)		9,58 ($\pm 2,49$)		8,83 ($\pm 2,53$) 0,456
Beck		23,93 ($\pm 0,90$)		28,83 ($\pm 2,18$) 0,048
QI		94,03 ($\pm 1,20$)		91,16 ($\pm 9,05$) 0,456

Mann-Whitney, correlação entre grupos exposto e exposto MD

2. Avaliação Neuropsicológica

Tabela 2. Pontuação do grupo exposto ao vapor de mercúrio e do grupo exposto MD no Inventário Beck de Depressão (Mann-Whitney).

	Grupo Exposto	Grupo Exposto MD	<i>p</i>
	<i>M+DP</i>	<i>M+DP</i>	
Beck	23,93 ($\pm 0,90$)	28,83 ($\pm 2,18$)	0,048

Mann-Whitney, comparação entre grupos expostos e expostos MD

Tabela 3. Variáveis específicas dos grupos expostos ao vapor de mercúrio.

	Grupo Exposto			Grupo Exposto MD			<i>P</i>
	<i>n</i>	<i>M+DP</i>	%	<i>n</i>	<i>M+DP</i>	%	
Tempo de exposição (anos)	31,00	11,00 ($\pm 6,33$)		6,00	14,00 ($\pm 6,60$)		0,22
Tempo de afastamento (anos)	31,00	11,81 ($\pm 6,43$)		6,00	12,66 ($\pm 6,50$)		0,80
Depressão							
Sem depressão	0		0	0		0	
Depressão leve a moderada	5		16,12	0		0	
Depressão moderada a grave	21		67,74	3		50	
Depressão grave	5		16,12	3		50	

Mann-Whitney, comparação entre grupos exposto e exposto MD

Tabela 4. Resultados da avaliação neuropsicológica para os grupos expostos ao vapor de mercúrio.

Teste	Grupo Exposto			Grupo Exposto MD			<i>p</i>
	Média	DP	Mean Rank	Média	DP	Mean Rank	
SSP							
Direto	4,62	1,08	19,26	4,00	6,32	11,92	0,112
Inverso	3,51	0,87	18,48	3,33	0,52	15,67	0,564
SRM	12,86	2,60	18,31	12,00	3,63	16,50	0,717
PRM	7,72	2,56	17,59	8,00	1,41	20,00	0,623
SOC	5,64	2,71	19,16	2,67	3,08	9,75	0,033
IST							
Erros	2,07	1,44	19,16	1,33	1,50	14,17	0,334
latência abertura	1902,05	1653,67	18,40	1358,50	594,40	16,08	0,623
latência decisão	15311,83	7518,14	16,26	25303,00	10512,17	26,42	0,024
caixas abertas	8,23	3,62	15,95	15,53	5,86	27,92	0,007
Corretos	6,76	1,33	16,36	8,50	1,76	25,92	0,035
DMS							
com atraso	14,69	5,06	17,84	14,50	7,34	18,75	0,848
Simultâneo	8,59	1,52	18,02	7,83	3,43	17,92	0,983
total correto	23,21	5,11	17,62	22,33	10,46	19,83	0,654

Mann-Whitney Test, comparação entre grupos exposto e exposto MD

3. Exame de pupilometria

Tabela 5. Tempo para o Pico dos grupos expostos nas luminâncias de 1, 10 e 100cd/m².

Tempo Pico	Grupo Exposto		Grupo Exposto MD		<i>p</i>
	M+DP	Mean Rank	M+DP	Mean Rank	
1cd/m ²	1015 (±186)	17,84	1633 (±1072)	25,00	0,147
10cd/m ²	1095 (±146)	17,98	1183 (±217)	21,08	0,520
100cd/m ²	1220 (±158)	18,31	1222 (±213)	16,50	0,717

Mann-Whitney Test, comparação entre grupos expostos ao vapor de mercúrio

Tabela 6. Amplitude do Pico para os grupos expostos nas luminâncias de 1, 10 e 100cd/m².

Amplitude	Grupo Exposto		Grupo Exposto MD		<i>p</i>
	M+DP	Mean Rank	M+DP	Mean Rank	
1cd/m ²	0,63 (±0,47)	19,56	0,62 (±0,64)	16,08	0,481
10cd/m ²	0,55 (±0,46)	17,08	0,60 (±0,82)	25,58	0,071
100cd/m ²	0,52 (±0,47)	16,59	0,57 (±0,68)	24,83	0,717

Mann-Whitney Test, comparação entre os grupos expostos ao vapor de mercúrio

Tabela 7. Tempo em 75% de Recuperação pra os grupos expostos nas luminâncias de 1, 10 e 100cd/m².

Tempo 75%	Grupo Exposto		Grupo Exposto MD		<i>p</i>
	M+DP	Mean Rank	M+DP	Mean Rank	
1cd/m ²	3195 (±1130)	17,19	5194 (±2156)	28,33	0,019
10cd/m ²	3874 (±1004)	15,68	6733 (±1601)	24,83	<0,001
100cd/m ²	4166 (±1062)	15,34	7567 (±1774)	30,83	<0,001

Mann-Whitney Test, comparação entre os grupos expostos ao vapor de mercúrio

11. Anexos

Anexo A – Termo de Consentimento

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Instituto de Psicologia
Departamento de Psicologia Experimental
Setor de Eletrofisiologia e Psicofísica Visual Clínica

Impacto Neurotóxico do Mercúrio avaliado no Sistema Nervoso Central por testes neuropsicológicos e no Sistema Nervoso Autônomo por pupilometria

Você está sendo convidado a participar da pesquisa *“Impacto Neurotóxico do Mercúrio avaliado no Sistema Nervoso Central por testes neuropsicológicos e no Sistema Nervoso Autônomo por pupilometria”*, que tem como objetivo examinar as possíveis alterações que a exposição ao vapor de mercúrio pode causar no funcionamento neuropsicológico e no Sistema Nervoso Autônomo.

Sabe-se que o mercúrio se aloja no sistema nervoso central de seres humanos que são expostos ao vapor do metal e, por este motivo, justifica-se pesquisar possíveis alterações neuropsicológicas e de funções visuais em sujeitos que passaram pela exposição.

O participante será submetido aos seguintes testes: uma bateria de exames neuropsicológicos (CANTABeclipse), que inclui testes computadorizados de atenção, memória, linguagem, funções viso-espaciais, raciocínio abstrato e funções intelectuais gerais (Bateria CANTAB Eclipse); inventário de depressão (Inventário Beck de Depressão); e teste de pupilometria para avaliar o funcionamento do Sistema Nervoso Autônomo.

A presente pesquisa não apresenta demais riscos de qualquer natureza a seus participantes. Aos participantes não serão oferecidos benefícios pela participação. O único benefício da pesquisa é o de ampliação do conhecimento do tema que se propõe a estudar.

Os resultados serão sigilosos e o nome do participante não será divulgado. Após dados dos resultados da avaliação poderão ser divulgados em publicações científicas.

Como participante desta pesquisa:

- você está livre para esclarecer quaisquer dúvidas sobre este estudo antes e durante o curso da pesquisa;
- sua participação é voluntária e você tem liberdade de se recusar a participar da pesquisa ou retirar seu consentimento da mesma a qualquer momento e sem qualquer penalização ou prejuízo;
- você poderá ter conhecimento dos dados obtidos mediante relatório;
- caso seja detectada qualquer alteração grave, será fornecida orientação quanto à necessidade de encaminhamento.

“Após leitura das informações acima, declaro estar consciente da utilidade do presente estudo e autorizo a utilização dos resultados dos exames para análise de dados e publicações científicas.”

Assinatura do Pesquisador
(Ana Luiza Vidal Milioni*)

Assinatura do Participante

Identificação do participante:

Nome:

R.G.:

Data de nascimento:

Endereço:

Cidade:

Estado:

Telefones:

São Paulo, _____ de _____ de 201__.

Este termo de consentimento dispõe de duas vias, sendo uma de posse do participante e outra do pesquisador.

*Pesquisador: Ana Luiza Vidal Milioni

Endereço: Instituto de Psicologia da USP - Av. Professor Mello Moraes, 1721 – Bloco B

Cidade Universitária, SP, São Paulo. CEP: 05508-030.

Telefone para contato: (11) 980844854.

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CPH-IPUSP)

Endereço: Av. Professor Mello Moraes, 1721 – Bloco G, 2º andar, sala 27
CEP 05508-030 - Cidade Universitária - São Paulo/SP

E-mail: ceph.ip@usp.br - Telefone: (11) 3091-4182

Anexo B – Ficha de anamnese

FICHA DE ANAMNESE

Data da avaliação: ____/____/____

HISTÓRICO PESSOAL

Nome do paciente: _____

Sexo: () Masc () Fem

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: ____

Lateralidade: () Destro () Canhoto

Escolaridade: _____

HISTÓRICO MÉDICO

Você foi exposto a vapor de mercúrio? _____

Período: de ____/____ a ____/____

Onde trabalhava e que função exercia quando foi exposto ao vapor de mercúrio?

Existe algum problema médico que te afeta frequentemente? Explique.

Você está atualmente recebendo medicação (especifique)?

Possui lesão por esforço repetitivo?

Você fuma ou faz uso frequente de bebidas alcoólicas?

Já fumou ou fez uso frequente de bebidas alcoólicas no passado? Especifique o período.

Informe qualquer hospitalização/ acidente/ operação que tenha sofrido.

Descrição	Idade	Tempo de permanência no hospital

Tem histórico de:

- Trauma de crânio? Se sim, quando?

- Perda da consciência? Se sim, quando e qual duração?

- Crise convulsiva? Se sim, quando?

OBSERVAÇÕES:

Anexo C – Parecer Consubstanciado do CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação Neuropsicológica e das Funções Visuais em Pacientes Expostos a Vapor de Mercúrio

Pesquisador: Ana Luiza Vidal Milioni

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 15326413.2.0000.5561

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 357.930

Data da Relatoria: 09/09/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo que tem como 'objetivo examinar as possíveis alterações que a exposição ao vapor de mercúrio pode causar no funcionamento neuropsicológico e em determinadas funções visuais (sensibilidade ao contraste e resposta pupilar à luz).

O mercúrio se aloja no sistema nervoso central de seres humanos que são expostos ao vapor do metal e, por este motivo, justifica-se pesquisar possíveis alterações neuropsicológicas e de funções visuais em sujeitos que passaram pela exposição.

Participaram da pesquisa 60 ex-trabalhadores de fábricas de lâmpadas fluorescentes com diagnóstico de mercurialismo ocupacional, que passaram pelos seguintes testes: uma bateria de exames neuropsicológicos (CANTABeclipse), que inclui testes computadorizados de atenção, memória, linguagem, funções visoespaciais, raciocínio abstrato e funções intelectuais gerais (Bateria CANTAB Eclipse); inventários de depressão e ansiedade (Escala Beck de Depressão e Ansiedade); testes psicofísicos para avaliação de funções visuais que medem a funcionalidade das vias magnocelular e parvocelular através da apresentação de estímulos visuais que deverão ser detectados pelos sujeitos (Teste do Pedestal) e resposta pupilar à luz através de medidas do diâmetro pupilar antes, durante e após o aparecimento do estímulo luminoso (Pupilômetro). Serão convidados a participar voluntariamente da pesquisa dois grupos de sujeitos: ex-trabalhadores de

Endereço: Av. Prof. Mello Moraes, 1721 - Bl. "G" sala 27

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-030

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-4182

E-mail: ceph.ip@usp.br

fábricas de lâmpadas fluorescentes com diagnóstico de mercurialismo crônico ocupacional (grupo 1); e indivíduos sem histórico de intoxicação por vapor de mercúrio (grupo 2 - controle). Antes da avaliação, será realizada uma triagem, em que será investigado se o sujeito se enquadra nos critérios de inclusão/exclusão (Tabagismo, alcoolismo, presença de doenças oftalmológicas ou sistêmicas).

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar as funções neuropsicológicas e visuais de ex-trabalhadores de fábricas de lâmpadas fluorescentes com diagnóstico de mercurialismo ocupacional.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Quanto aos riscos, a pesquisadora esclarece que após a aplicação do teste de pupilometria, o participante poderá sentir algum desconforto causado pela claridade. O incômodo passará após alguns minutos. Espera-se que o participante permaneça em observação no laboratório de coleta de dados até que esta sensação cesse. Segundo a pesquisadora, a presente pesquisa não apresenta demais riscos de qualquer natureza a seus participantes.

Aos participantes não serão oferecidos benefícios pela participação. O único benefício da pesquisa é o de ampliação do conhecimento do tema que se propõe a estudar.

Ainda sim, a pesquisadora esclarece que o participante poderá ter conhecimento dos dados obtidos mediante relatório e caso seja detectada qualquer alteração grave, será fornecida orientação quanto à necessidade de encaminhamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estão expressos a relevância social e científica do projeto de pesquisa. Objetivos, referencial e métodos apresentados de modo consistente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória estão apresentados de modo suficiente. O TCLE está escrito de modo cuidado, com bastante clareza, contendo todas as informações necessárias à avaliação do consentimento de modo livre e esclarecido.

Recomendações:

Ajustar o cronograma da pesquisa à nova data para início da coleta de dados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av. Prof. Mello Moraes, 1721 - Bl. "G" sala 27

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-030

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-4182

E-mail: ceph.ip@usp.br

INSTITUTO DE PSICOLOGIA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 357.930

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 13 de Agosto de 2013

Assinador por:
FRAULEIN VIDIGAL DE PAULA
(Coordenador)

Endereço: Av. Prof. Mello Moraes, 1721 - Bl. "G" sala 27

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-030

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-4182

E-mail: ceph.ip@usp.br