



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**TOXICIDADE DO MERCÚRIO E SEUS EFEITOS
NEURODEGENERATIVOS**

Trabalho submetido por
Rita de Sousa Rebelo
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2016



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**TOXICIDADE DO MERCÚRIO E SEUS EFEITOS
NEURODEGENERATIVOS**

Trabalho submetido por
Rita de Sousa Rebelo
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof.(a) Doutor.(a) Maria Edite da Silva Oliveira Torres

novembro de 2016

“SUCCESS IS OFTEN
ACHIEVED BY THOSE
WHO DON’T KNOW
THAT FAILURE IS
INEVITABLE.”

- COCO CHANEL -

Ao João Salgueiro
Aos meus Pais
Aos meus tios Zé e Jó

AGRADECIMENTOS

O espaço limitado desta secção, não me permite agradecer como gostaria, a todas as pessoas que contribuíram para mais uma etapa da minha vida. Desta forma, deixo um profundo sentimento de reconhecimento.

À **Prof. Doutora Maria Edite da Silva Oliveira Torres**, evidencio o meu profundo agradecimento pela sua orientação cuidada e atenta em todas as fases deste trabalho, pelo empenho demonstrado em todas as reuniões, esclarecimentos, críticas e sugestões, bem como a revisão cuidadosa efetuada a este trabalho. Agradeço também pela simpatia, disponibilidade, encorajamento e orientação, sem os quais a concretização deste trabalho não teria sido possível.

À **Filipa Antunes**, colega deste percurso académico, expresso o meu profundo agradecimento pela sua orientação, disponibilidade, compreensão, ajuda e acima de tudo pela sua amizade. Sem ela não teria sido possível ultrapassar os momentos de maior aflição. Amiga que levo no coração e para a vida. Às minhas colegas e amigas, **Ana Leonor Serrano, Carolina Alfaiate, Tânia Sequeira, Tatiana Costa, Leonor Maciel**. Por toda a paciência, ajuda, incentivo e amizade.

Aos meus amigos, **Margarida Guimarães, David Dias, André Santos, Raquel Costa, Nuno Lopes Ferreira**. Obrigada pela vossa verdadeira amizade, que permitiu a minha ausência neste longo período de tempo, sem nunca me deixarem na mão quando precisei. Ao meu amigo e padrinho de curso, **Gonçalo Jorge**, por toda ajuda durante o meu percurso académico.

Por último, à minha **Família**. Com consciência de que sem eles nada disto teria sido possível, dirijo um agradecimento especial aos **meus pais**, pela coragem, apoio incondicional, pela amizade e pela total ajuda na superação de quaisquer obstáculos que ao longo desta caminhada foram surgindo. Obrigada ao meu mais que tudo, **João Salgueiro**, por toda a paciência, ajuda, incentivo, compreensão e amor que me proporcionou durante esta fase da minha vida. Aos meus **tios Zé e Jó**, por nunca deixarem de acreditar em mim, provando que é certo que existe “Família que é mais que Família”.

RESUMO

Os metais são essenciais para a manutenção da homeostase celular no nosso organismo. Existem elementos químicos que possuem funções fisiológicas conhecidas nos seres humanos, onde alguns deles são metais. No entanto, a exposição excessiva a esses mesmos metais pode levar a graves estados patológicos. Igualmente, a exposição a metais, como o mercúrio, que não possui funções biológicas no nosso organismo, pode levar a graves problemas de saúde, contribuindo, nomeadamente, para um mais rápido desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Este é um metal pesado e tóxico para o ser humano e para o ambiente, sendo a exposição ocupacional uma das principais fontes de exposição. Este existe na natureza nas formas elementar, inorgânica e orgânica, sendo esta última a de maior preocupação a nível da toxicidade humana. O metilmercúrio, uma das formas orgânicas do mercúrio, está associado à neurotoxicidade em seres humanos, tendo efeitos neurológicos mais graves em crianças e mulheres grávidas. Esta neurotoxicidade é essencialmente proveniente da alimentação. O mercúrio ao estar presente na superfície terrestre pode em consequência dos vários níveis tróficos da cadeia alimentar, chegar à alimentação humana através dos peixes, onde se encontra na forma de metilmercúrio. Ainda assim esta não é a única forma de exposição humana.

A exposição ao mercúrio pode assim ser um fator no desenvolvimento, mas não uma causa de doenças como a Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica.

Aqui serão apresentadas as suas propriedades, as principais fontes de exposição, o seu mecanismo no organismo humano, passando pelos seus efeitos na saúde, de como o podemos detectar e finalmente associar os seus efeitos neurotóxicos a algumas doenças neurodegenerativas que se pensa progredirem mais rapidamente devido ao contacto com o mercúrio.

Palavras-chave: Metilmercúrio, Doença Neurodegenerativa, Neurotoxicidade, Metal Pesado.

ABSTRACT

Metals are essential for the maintenance of cellular homeostasis in the body. There are chemical elements, some metals, playing a physiological role in humans. In principle, all excess can be harmful, so excessive exposure to such metals can lead to serious medical conditions such as neurodegenerative diseases. Furthermore, exposure to metals such as mercury, which has no biological functions in the body, can lead to serious health problems. Being a heavy and toxic metal, mercury represents a high level of toxicity to humans and to the environment, where occupational exposure represents its major source of dissemination. It exists in nature in its primordial elemental stage, inorganic and organic, the latter representing the major concern in terms of human toxicity. Methylmercury, one of the organic forms of mercury, is associated to its neurotoxicity to humans, showing more severe neurological effects in children and pregnant women. This neurotoxicity has its provenance through the food chain. Mercury, as an existant component present in the earth's surface can reach the human food chain through fish consumption, in the form of methylmercury. However, this is not the only way of human exposure. Exposure to mercury can be a factor in the development but not a cause of diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis. The following dissertation will describe its properties, the main sources of exposure, its influence in the human body, the effects on well-being, and finally how to detect and associate its neurotoxic effects to some neurodegenerative diseases thought to have its origin from the contact with mercury.

Key words: Methylmercury, Neurodegenerative disease, Neurotoxicity, Heavy metal.

Índice Geral

Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de Abreviaturas.....	11
I. INTRODUÇÃO.....	13
II. MERCÚRIO COMO METAL PESADO	15
A. PROPRIEDADES DO MERCÚRIO	15
1. MERCÚRIO ELEMENTAR.....	16
2. MERCÚRIO INORGÂNICO.....	16
3. MERCÚRIO ORGÂNICO.....	16
B. PRESENÇA DO MERCÚRIO NO AMBIENTE	17
1. ECOTOXICOLOGIA DO MERCÚRIO.....	18
2. EXPOSIÇÃO ALIMENTAR.....	20
3. EXPOSIÇÃO PROFISSIONAL	23
4. EXPOSIÇÃO MEDICINAL	24
5. EXPOSIÇÃO ACIDENTAL.....	25
C. TOXICOCINÉTICA	26
1. ABSORÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DO MERCÚRIO ELEMENTAR.....	27
2. ABSORÇÃO E DESTRIBUIÇÃO DO MERCÚRIO INORGÂNICO	28
3. METABOLIZAÇÃO E ELIMINAÇÃO DO MERCÚRIO ELEMENTAR E INORGÂNICO.....	28
4. TOXICOCINÉTICA DO METILMERCÚRIO	29
D. EFEITOS NA SAÚDE.....	30
1. MERCÚRIO ELEMENTAR.....	32
2. MERCÚRIO INORGÂNICO.....	32
3. METILMERCÚRIO.....	33
E. BIOMARCADORES	34
1. SANGUE.....	35
2. CABELO	36
3. URINA	37
4. LEITE MATERNO	37

III. MERCÚRIO E AS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS.....	39
A. SISTEMA NERVOSO.....	39
B. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS.....	40
1. DOENÇA DE ALZHEIMER.....	44
2. DOENÇA DE PARKINSON	46
3. ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA.....	48
III. CONCLUSÃO.....	51
IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53

Índice de Figuras

Figura 1. Ecotoxicologia do mercúrio - O Hg na atmosfera encontra-se na forma de vapor de mercúrio, oriundo de processos naturais e antropogénicos. O vapor de mercúrio como gás monoatômico quimicamente estável, permanece na atmosfera cerca de um ano, sendo assim globalmente distribuído. Este é oxidado, obtendo-se uma forma inorgânica solúvel em água ($\text{Hg}^0 \rightarrow \text{Hg}^{2+}$). Esta é devolvida à superfície da terra como “água da chuva”, podendo aqui seguir dois caminhos distintos: esta forma inorgânica pode ser reduzida, voltando assim à forma de vapor e sendo devolvido à atmosfera; ou sofre um processo de biometilação por bactérias redutoras de sulfato, produzindo o metilmercúrio. Este ao entrar na cadeia alimentar aquática começa por afectar o plâncton, seguindo-se os peixes herbívoros, peixes carnívoros e os mamíferos marinhos. Segue-se assim a exposição humana através do consumo de peixes. Adaptado de (Liu, Goyer, & Waalkes, 2007).....19

Figura 2. Exemplo da degeneração que ocorre a nível neuronal (estágios de 2 a 5) devido à exposição ao metal. Adaptado de <http://slideplayer.com.br/slide/40762/>.....41

Índice de Tabelas

Tabela 1. Guia de peixes e moluscos saudáveis, indica que tipos de peixes e moluscos se deve ou não evitar. A secção verde apresenta peixes e moluscos com baixos níveis de MeHg. Na secção amarela encontramos os peixes e moluscos com níveis de MeHg um pouco mais elevados. Por fim, na secção vermelha, encontram-se os peixes com maiores níveis de contaminação pelo MeHg, os quais se devem evitar. Adaptado de (*Food Safety Authority of Ireland, 2009*) (*Food and Drug Administration, 2016*) (*Environmental Working Group's, 2001*) (*The Fisheries Blog, 2012*) (*Natural Resources Defense Council, 2016*).....22

Tabela 2. Tabela resumo em que se apresenta as fontes de exposição, assim como a toxicocinética (ADME – Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção), as causas da toxicidade e os efeitos na saúde humana devido à exposição às várias formas de mercúrio: elementar, inorgânico e orgânico.....52

Lista de Abreviaturas

ADME: Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ApoE: Apolipoproteína E

ApoE2: Apolipoproteína E2

ApoE3: Apolipoproteína E3

ApoE4: Apolipoproteína E4

ARN: Ácido Ribonucleico

ATP: Trifosfato de Adenosina

BHE: Barreira Hematoencefálica

C₂H₅Hg ou EtHg: Etilmercúrio

C₆H₅Hg: Fenilmercúrio

C₉H₉HgNaO₂S: Timerosal

CH₃Hg ou MeHg: Metilmercúrio

CK: Creatinina Quinase

DA: Doença de Alzheimer

DN: Doença Neurodegenerativa

DP: Doença de Parkinson

EFSA: *European Food Safety Authority*

ELA: Esclerose Lateral Amiotrófica

EPA: *Environmental Protection Agency*

FAO: *Food and Agriculture Organization*

FDA: *Food and Drugs Administration*

GTP: Trifosfato de Guanosina

Hg: Mercúrio

Hg⁺¹: Ião Mercuroso

Hg⁺²: Ião Mercúrico

Hg⁰: Mercúrio Elementar

Hg_{Inorg}: Mercúrio Inorgânico

Hg_{Total}: Mercúrio Total

JECFA: *Expert Committee on Food Additives*

ROS: *Reactive Oxygen Species*

SNC: Sistema Nervoso Central

SNP: Sistema Nervoso Periférico

TGI: Trato Gastrointestinal

WHO: *World Health Organization*

I. INTRODUÇÃO

Os metais são essenciais para a manutenção da homeostase celular no nosso organismo. Existem 23 elementos químicos que possuem funções fisiológicas conhecidas nos seres humanos, onde 12 deles são metais. No entanto, tudo o que é em excesso pode desencadear algum efeito adverso, como tal, a exposição excessiva a esses mesmos metais podem levar a graves estados patológicos, como a neurodegeneração (Farina, Avila, Rocha, & Aschner, 2013).

Igualmente, a exposição a metais, como o mercúrio (Hg), que não possui funções biológicas no nosso organismo, pode levar a graves problemas de saúde (Farina et al., 2013) (Mahbud, Krishnan, Naidu, & Megharaj, 2016).

O mercúrio é considerado um metal pesado, de número atômico 80, peso atômico 200,59 *g/mol* tendo sido identificado pelo elemento químico Hg (Farina et al., 2013) (Barron, 2004) (Kao, Dault, & Pichay, 2004) (Blood, Studdert, & Grandage, 2002). Este ocorre naturalmente no ar, água e solos, sendo encontrado no meio ambiente de várias formas: elementar, inorgânico e orgânico, sendo este último o mais importante a nível toxicológico (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008) (World Health Organization, 2007) (United Nations, 2010). O metilmercúrio (MeHg), uma das formas orgânicas do mercúrio, está associado à neurotoxicidade em seres humanos, tendo efeitos neurológicos mais graves em crianças e mulheres grávidas (Dong, et al., 2015).

A WHO (*World Health Organization*), considera o mercúrio um dos 10 principais produtos químicos de grande preocupação para a saúde pública (Sheehan, Burke, Navas-Acien, Breysse, McGready, & Fox, 2014). A exposição a químicos ambientais, pesticidas e metais como o mercúrio, tem sido vista como um possível factor de risco para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, devido aos seus efeitos neurotóxicos (Nabi, Methylmercury and Parkinson's Disease, 2014) (Nabi, Methylmercury and Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2014) (Nabi, Methylmercury and Alzheimer's Disease, 2014) (Olshon & Hogstedt, 1981) (Shao, Figeys, Ning, Mailloux, & Chan, 2015).

Nesta dissertação serão apresentadas as suas propriedades, as principais fontes de exposição, o seu mecanismo no organismo humano, passando pelos seus efeitos na saúde, de como o podemos detectar e finalmente associar os seus efeitos neurotóxicos a

algumas doenças neurodegenerativas que se pensam ser provenientes do contacto com o mercúrio (Farina et al., 2013).

II. MERCÚRIO COMO METAL PESADO

A definição de metal não é óbvia. Qualquer elemento químico que se caracteriza por brilho, maleabilidade, ductibilidade, condutividade elétrica e térmica, que se ioniza positivamente em solução, poderá ser considerado como metal (Blood et al., 2002).

Os metais são tipicamente definidos pelas propriedades físicas do elemento no estado sólido, mas que variam amplamente com o elemento metálico. Uma característica importante do ponto de vista toxicológico nos metais é que eles podem reagir em sistemas biológicos pela perda de um ou mais electrões para formar catiões (Liu, Goyer, & Waalkes, 2007).

Os compostos de metais, tem uma longa história no uso farmacológico. Agentes metálicos, em grande parte devido à sua toxicidade potencial, têm sido muitas vezes usados em configurações de quimioterápicos (Liu et al., 2007).

No passado, o mercúrio e seus sais, foram empregues de forma terapêutica como purgativos, como alternativas em inflamações crônicas, como antissépticos, como desinfetantes e ainda adstringentes intestinais (Blood et al., 2002). Em 500 a.C. este foi usado para fazer amálgamas com outros metais. No século XVI o mercúrio foi usado no tratamento da Sífilis (Liu et al., 2007).

A. PROPRIEDADES DO MERCÚRIO

O mercúrio é considerado um metal pesado, tendo sido identificado como elemento químico Hg (Farina et al., 2013) (Barron, 2004) (Kao et al., 2004) (Blood et al., 2002).

Este elemento, é derivado da língua grega, composta por *hydro* que significa água e por *argyros* que significa prata, *hydrargyrum* que deu origem ao Hg (Farina et al., 2013) (Liu et al., 2007) (United Nations, 2010). À temperatura ambiente apresenta-se no seu estado puro, encontrando-se no estado líquido, de cor branco-prateado e inodoro (Farina et al., 2013) (Liu et al., 2007) (Kao et al., 2004) (Barron, 2004) (Albuquerque, 2009) (Blood et al., 2002).

Estabelece facilmente ligas metálicas com outros metais, produzindo assim as amálgamas (Barron, 2004) (Albuquerque, 2009) (Kao et al., 2004).

Este metal é muito tóxico, no entanto algumas misturas ainda são usadas em terapêuticas, principalmente como soluções antissépticas (Albuquerque, 2009). Quando

existe um aumento da temperatura este transforma-se num vapor tóxico e corrosivo, mais denso do que o ar (Barron, 2004) (Kao et al., 2004).

As formas em que o mercúrio pode existir têm diferentes toxicidades e como consequência, diferentes implicações na saúde (World Health Organization, 2007).

1. MERCÚRIO ELEMENTAR

O mercúrio na sua forma elementar encontra-se no estado de oxidação zero (Hg^0), estando no estado líquido à temperatura ambiente. Ao sofrer alterações como o aumento de temperatura, origina vapor de mercúrio (World Health Organization, 2007). Quando este é oxidado pode ainda encontrar-se em mais dois estados de oxidação. Temos assim os catiões: o mercurioso (Hg^{+1}) e o mercúrico (Hg^{+2}) (World Health Organization, 2007) (Liu et al., 2007). Passando a denominar-se de mercúrio inorgânico.

2. MERCÚRIO INORGÂNICO

O mercúrio inorgânico pode existir em dois estados de oxidação: Hg^{+1} e Hg^{+2} (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008) (Liu et al., 2007).

O ião mercurioso é dermatotóxico enquanto que o ião mercúrico apresenta toxicidade renal (Bloom, et al., 2007).

Estes iões de mercúrio ao se ligarem a outros elementos químicos como por exemplo Cloro, Enxofre ou Oxigénio, dão origem a compostos de mercúrio inorgânico, designados sais de mercúrio (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008) (Liu et al., 2007).

3. MERCÚRIO ORGÂNICO

O mercúrio ao formar ligações covalentes, com pelo menos um átomo de Carbono, dá origem a compostos de mercúrio orgânico como por exemplo: Metilmercúrio (CH_3Hg ou MeHg), Etilmercúrio ($\text{C}_2\text{H}_5\text{Hg}$ ou EtHg) e Fenilmercúrio ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Hg}$) (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008) (Liu et al., 2007).

O metilmercúrio é reconhecido como um dos poluentes ambientais mais perigosos, sendo uma preocupação a longo prazo para a saúde pública (Gandhi, Panchal, & Dhull, 2014).

Esta forma de mercúrio é conhecida por ser a mais tóxica para o organismo humano aquando do seu contacto. A exposição ao ser humano pode ocorrer de variadas maneiras, através da alimentação ou de fenómenos naturais da terra (Yu, Lee, & Kim, 2012). A sua exposição irá ser pormenorizada de seguida.

B. PRESENÇA DO MERCÚRIO NO AMBIENTE

O mercúrio está presente no ambiente devido a fontes naturais e antropogénicas. No entanto a maior forma de contaminação humana é proveniente da alimentação baseada em alimentos marinhos (Farina et al., 2013).

O alimento contém uma grande variedade de elementos, como sódio, potássio, ferro, cálcio, boro, magnésio, selénio, cobre e zinco. Estes elementos são essenciais em quantidades de rastreamento para a manutenção de processos celulares. Ainda assim, outros elementos não têm efeitos funcionais no corpo e podem ser nocivos para a saúde, se os alimentos que os contêm forem consumidos regularmente. A maioria dos metais são componentes naturais da crosta terrestre. Os metais e outros elementos podem estar naturalmente presentes nos alimentos ou podem entrar nos alimentos como resultado de atividades humanas, tais como processos industriais e agrícolas (Food Safety Authority of Ireland, 2009).

A toxicidade destes metais é em parte devido à sua capacidade de acumulação em tecidos biológicos, um processo conhecido como bioacumulação. Este processo de bioacumulação de metais ocorre em todos os organismos vivos como resultado da exposição a metais nos alimentos e no ambiente, incluindo animais para consumo humano, tais como peixes e gado, afetando os seres humanos (Food Safety Authority of Ireland, 2009).

O mercúrio é um dos metais particularmente preocupantes em relação aos efeitos nocivos para a saúde. Outros metais potencialmente tóxicos, como o crómio e o urânio, também estão presentes como contaminantes nos alimentos ou na água (Food Safety Authority of Ireland, 2009).

A principal preocupação em relação à toxicidade do mercúrio na população em geral é o efeito potencial das suas formas orgânicas, como o metilmercúrio, no cérebro e no desenvolvimento intelectual em crianças de tenra idade (Food Safety Authority of Ireland, 2009). Dado os efeitos sobre a saúde e o facto de estes metais tóxicos se acumularem no corpo, é essencial controlar os níveis nos géneros alimentícios para proteger a saúde humana (Food Safety Authority of Ireland, 2009).

Apesar dos seus riscos potenciais, o mercúrio continua a ser utilizado numa variedade de produtos e processos em todo o mundo, devido às suas propriedades únicas, sendo o único metal que existe no estado líquido à temperatura ambiente (United Nations, 2010).

Exposições ao mercúrio elementar ou formas de mercúrio inorgânico também podem ocorrer devido ao uso em algumas escolas, de cremes e sabonetes; a presença de mercúrio em alguns medicamentos tradicionais; o uso de mercúrio em práticas culturais; e devido a vários derrames de mercúrio acidentais em casas (United Nations, 2010).

1. ECOTOXICOLOGIA DO MERCÚRIO

Na atmosfera, este elemento, encontra-se na forma de vapor de mercúrio, sendo oriundo da desgaseificação natural da crosta terrestre e de erupções vulcânicas, bem como da evaporação, tanto dos oceanos como dos solos. É de salientar no entanto que fontes antropogénicas, como as indústrias, são um contributo bastante significativo para o mercúrio atmosférico (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008) (Liu et al., 2007).

Os padrões de transporte aéreo e de deposição de emissões de Hg dependem de vários fatores, tais como, a forma química do Hg emitido, as características da área local, a topografia e a meteorologia (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

O vapor de mercúrio como gás monoatômico quimicamente estável, permanece na atmosfera cerca de um ano, sendo assim globalmente distribuído. Este é oxidado, obtendo-se a forma inorgânica solúvel em água ($\text{Hg}^0 \rightarrow \text{Hg}^{2+}$). O elemento nesta forma inorgânica é devolvido à superfície terrestre como “água da chuva”, podendo aqui seguir dois caminhos distintos: pode ser reduzida, voltando assim à forma de vapor e sendo devolvido à atmosfera; ou ser metilada por ação de microrganismos presentes nos

rios, lagos e oceanos, sofrendo um processo de biometilação por bactérias redutoras de sulfato, produzindo o metilmercúrio. Este ao entrar na cadeia alimentar aquática afecta o plâncton, seguindo-se os peixes herbívoros, peixes carnívoros e os mamíferos marinhos. Posteriormente a exposição humana ocorrerá através do consumo de peixes (Yu et al., 2012) (Farina et al., 2013) (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008) (Dórea, 2011) (Myers & Davidson, 1998) (Carocci, Rovito, Sinicropi, & Genchi, 2014) (Barron, 2004) (Kao et al., 2004) (Liu et al., 2007). Estes fenómenos são representados na figura 1 (pág. 19).

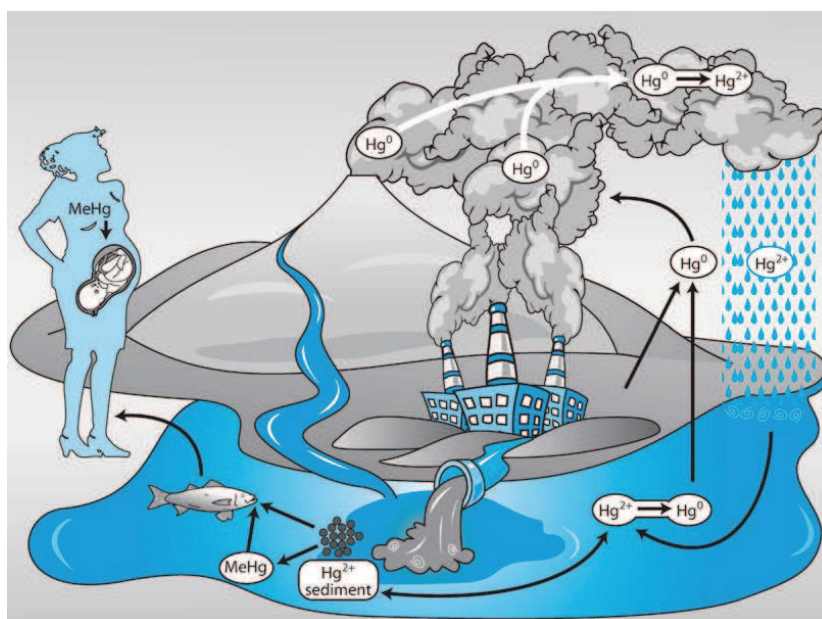


Figura 1. Ecotoxicologia do mercúrio - O Hg na atmosfera encontra-se na forma de vapor de mercúrio, oriundo de processos naturais e antropogénicos. O vapor de mercúrio como gás monoatômico quimicamente estável, permanece na atmosfera cerca de um ano, sendo assim globalmente distribuído. Este é oxidado, obtendo-se uma forma inorgânica solúvel em água ($Hg^0 \rightarrow Hg^{2+}$). Esta é devolvida à superfície da terra como “água da chuva”, podendo aqui seguir dois caminhos distintos: esta forma inorgânica pode ser reduzida, voltando assim à forma de vapor e sendo devolvido à atmosfera; ou sofre um processo de biometilação por bactérias redutoras de sulfato, produzindo o metilmercúrio. Este ao entrar na cadeia alimentar aquática começa por afectar o plâncton, seguindo-se os peixes herbívoros, peixes carnívoros e os mamíferos marinhos. Segue-se assim a exposição humana através do consumo de peixes. Adaptado de (Liu et al., 2007).

2. EXPOSIÇÃO ALIMENTAR

A WHO, considera o mercúrio um dos 10 principais produtos químicos de grande preocupação para a saúde pública (Sheehan et al., 2014).

As evidências de contaminação global omnipresente de mercúrio levou à recente *Minamata Convention on Mercury* (Sheehan et al., 2014). Esta refere-se a um tratado global de 2013 com o objetivo de proteger a saúde humana e o ambiente dos efeitos adversos do mercúrio (Minamata Convention on Mercury, 2016). A Convenção foca-se num metal global e omnipresente que, embora naturalmente, tem amplos usos em objetos do quotidiano e é libertado para a atmosfera, solo e água a partir de uma variedade de fontes. Controlar as libertações antropogénicas deste metal foi o fator chave na definição das obrigações decorrentes da Convenção (Minamata Convention on Mercury, 2016).

Com isto surge a proibição de novas minas de mercúrio bem como a eliminação progressiva das já existentes, surgindo também medidas de controlo das emissões deste metal para a atmosfera, solo e águas (Sheehan et al., 2014) (Minamata Convention on Mercury, 2016).

O consumo de peixe e moluscos marinhos é a principal via de exposição humana ao MeHg, sendo este o composto organomercurial mais encontrado no ambiente aquático (Sheehan et al., 2014) (Carocci et al., 2014) (United Nations, 2010). Como já referido anteriormente a transformação das emissões de Hg para MeHg ocorre no ambiente aquático, onde este último se acumula nas cadeias alimentares (Sheehan et al., 2014). No entanto, após a coação do alimento contaminado com MeHg, ao contrário do que acontece com outros compostos tóxicos ou outras toxinas, não ocorre redução do contaminante MeHg no respetivo alimento (Liu et al., 2007). Deste modo, um indivíduo que siga uma dieta à base de alimentos marinhos como peixe e marisco, poderá estar exposto a elevados níveis de MeHg (Carocci et al., 2014) (United Nations, 2010). Populações menos desenvolvidas e que sejam mais dependentes do consumo local, como os pescadores recreativos, têm uma maior exposição a este metal em comparação com a população em geral (United Nations, 2010). Ainda assim a população com hábitos de consumo de espécies predadoras como o tubarão, têm também uma maior exposição (United Nations, 2010). O nível de MeHg presente nos peixes depende da fonte de contaminação e do nível trófico a que pertence cada peixe (Sheehan et al., 2014).

A FDA (*Food and Drugs Administration*) sugere um guia de peixes e moluscos marinhos saudáveis, especialmente para as mulheres que pensam em engravidar ou que já estão grávidas, lactantes e crianças pequenas. Este tem como objetivo induzir as pessoas à prevenção da exposição a alimentos contaminados e assim prevenir danos na sua saúde (Washington State Department of Health, 2016). A tabela 1 (pág. 22) indica que tipos de peixes e moluscos se deve ou não evitar. A secção verde apresenta peixes e moluscos com baixos níveis de MeHg, como Anchovas, Camarão e Salmão, os quais podemos ingerir em 2 a 3 refeições por semana. Na secção amarela encontramos os peixes e moluscos que apresentam em média níveis de MeHg um pouco mais elevados mas sem um risco excessivo da sua ingestão. Encontra-se aqui o Robalo e a Lagosta que devem ser utilizados numa única refeição semanal. É importante ressaltar que se pode comer qualquer peixe ou molusco das secções verde e amarela, numa semana, mas não de ambas. Por fim, na secção vermelha, encontram-se os peixes com maiores níveis de contaminação pelo MeHg, tais como o Tubarão e o Peixe Espada, os quais se devem evitar. Nesta secção é importante ressaltar que se estivermos perante crianças, mulheres grávidas ou lactantes, estes peixes são estritamente restritos nas suas alimentações (Food Safety Authority of Ireland, 2009) (Food and Drug Administration, 2016) (Environmental Working Group's, 2001) (The Fisheries Blog, 2012) (Natural Resources Defense Council, 2016).

Tabela 1. Guia de peixes e moluscos saudáveis, indica que tipos de peixes e moluscos se deve ou não evitar. A secção verde apresenta peixes e moluscos com baixos níveis de MeHg. Na secção amarela encontramos os peixes e moluscos com níveis de MeHg um pouco mais elevados. Por fim, na secção vermelha, encontram-se os peixes com maiores níveis de contaminação pelo MeHg, os quais se devem evitar. Adaptado de (Food Safety Authority of Ireland, 2009) (Food and Drug Administration, 2016) (Environmental Working Group's, 2001) (The Fisheries Blog, 2012) (Natural Resources Defense Council, 2016).

2-3 Refeições/Semana desta lista	1 Refeição/Semana desta lista	Evitar; Comer Raramente
<ul style="list-style-type: none">• Anchova• Peixe gato• Ostras• Salmão• Sardinha• Carangueijo• Camarão	<ul style="list-style-type: none">• Robalo• Corvina• Lagosta• Tamboril	<ul style="list-style-type: none">• Peixe espada• Tubarão• Bife de atum• Sarda

O consumo de peixe domina assim, a exposição ao MeHg. Deste modo organizações governamentais estabelecem continuamente níveis legais e sem risco para a saúde, para o peixe vendido com destino ao consumo humano (United Nations, 2010). A quantidade de metilmercúrio no peixe e no marisco correlaciona-se com vários fatores, incluindo o tamanho e a idade, as espécies e o nível de mercúrio nas águas que formam o seu habitat primário (Food Safety Authority of Ireland, 2009) (The Fisheries Blog, 2012).

As *Guidelines* do *Codex Alimentarius* preconizam que os níveis de MeHg em peixes não predadores deverá ser até $0,5 \text{ mg/kg}$, enquanto que em peixes predadores os níveis poderão ir até 1 mg/kg . A FDA preconiza para peixes e moluscos 1 mg/kg . Na comunidade Europeia os níveis de MeHg não deverão ultrapassar os $0,5 \text{ mg/kg}$ de peixe (United Nations, 2010).

É necessário também estabelecer valores de referência para o ser humano, aquando das exposições ao MeHg. O Comité Organizacional constituído pela FAO (*Food and Agriculture Organization*)/ WHO/ JECFA (*Expert committee on Food Additives*), que avalia também os químicos presentes no consumo alimentar, estabeleceu níveis de referência para a exposição a este metal. Estes variam entre $0,7$ e $2 \mu\text{g/kg}$ de peso

corporal por semana para o MeHg (Food Safety Authority of Ireland, 2009) (United Nations, 2010).

Já a EPA (*Environmental Protection Agency*) preconiza como valores de referência para o MeHg 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por dia (United Nations, 2010).

Algumas organizações governamentais fornecem aconselhamento nutricional para o consumo de certos tipos e quantidades de peixe, tentando assim limitar a exposição a tóxicos como o MeHg, potencialmente prejudicial também para pescadores recreativos (United Nations, 2010).

Há no entanto a salientar que os níveis de Hg existentes na água potável são bastante reduzidos, não constituindo uma importante fonte de exposição para a população em geral (Liu et al., 2007).

A exposição a este composto deve ser assim minimizada, mesmo reconhecendo que o peixe é um constituinte importante para uma dieta equilibrada (Food Safety Authority of Ireland, 2009).

3. EXPOSIÇÃO PROFISSIONAL

A nível ocupacional a exposição ao Hg pode ocorrer em diferentes atividades profissionais, sendo a via inalatória a principal via de exposição.

Em odontologia, a preparação das amálgamas dentárias usadas para a restauração dentária, são a principal causa de libertação de Hg para o operador (Liu et al., 2007) (United Nations, 2010).

Nos países em desenvolvimento, as minas de ouro e prata são uma das causas de exposição ao Hg. Os mineiros nos processos de extração do ouro ou da prata, produzem amálgamas que contém grandes quantidades de Hg. Estas amálgamas ao serem posteriormente fundidas para extrair o ouro ou a prata, libertam grandes quantidades de vapores de Hg, havendo uma libertação substancial deste para a atmosfera (Farina et al., 2013) (Liu et al., 2007) (United Nations, 2010). É certo que esta exposição atmosférica aos vapores de Hg não é prejudicial apenas para os mineiros presentes. Estes, através das suas roupas podem transportar vapores de Hg para as suas casas colocando as suas famílias também em risco de exposição. Estas minas são consideradas os “*hot-spot's*” da contaminação por vapor de mercúrio (United Nations, 2010).

4. EXPOSIÇÃO MEDICINAL

Ao longo de vários séculos, o Hg foi constituinte de vários medicamentos, através de preparados de mercúrio inorgânico. Estes foram utilizados em medicamentos como diuréticos, antissépticos, sabonetes germicidas, unguentos para a pele e laxantes. No entanto ao longo dos anos estes têm sido substituídos por medicamentos mais seguros (Carocci et al., 2014) (Liu et al., 2007).

As amálgamas dentárias são a principal fonte diária de exposição ao mercúrio para os humanos que as possuem (Farina et al., 2013) (Carocci et al., 2014) (United Nations, 2010). Esta deve-se à vaporização contínua de mercúrio na boca, depositando-se este metal nas gengivas e na cavidade oral. Devido à elevada exposição diária de mercúrio, os lixos e os esgotos domésticos, bem como os provenientes da indústria, são assim uma fonte significativa de mercúrio em rios, lagos e oceanos (Nabi, Methymercury and Parkinson's Disease, 2014) (Liu et al., 2007) (United Nations, 2010).

No entanto o Hg também é utilizado como conservante em vacinas, desde 1930, uma vez que é um dos constituintes do Timerosal. Esta substância de fórmula química $C_9H_9HgNaO_2S$, contém na sua constituição 49,5% de mercúrio, correspondente ao radical de etilmercúrio ligado ao grupo enxofre de tiosalicilato, tendo vindo a ser utilizado como conservante de vacinas e como antisséptico tópico (Carocci et al., 2014) (Liu et al., 2007) (United Nations, 2010). Embora o Timerosal seja considerado estável, este pode decompor-se *in vivo* a temperaturas elevadas ou na presença de bactérias, produzindo assim moléculas de toxicidade aumentada de MeEtHg ou EtHg. É assim importante salientar que 90% das vacinas multidosas mundiais contêm Timerosal, tendo sido observadas reações de hipersensibilidade resultantes destas administrações (Carocci et al., 2014).

O Timerosal tem um efeito antimicrobiano relacionado com a inibição da atividade enzimática bacteriana. Ainda assim a sua atividade antisséptica é atribuída à ionização parcial dos compostos e ao facto de o Timerosal conter um reservatório de etilmercúrio (Committee for Veterinary Medicinal Products, 1996).

Este composto também já foi utilizado para preservar medicamentos tópicos, produtos de limpeza para lentes de contacto e ainda cosméticos (Carocci et al., 2014) (United Nations, 2010).

5. EXPOSIÇÃO ACIDENTAL

Na maioria dos casos, os envenenamentos fatais por Hg são resultantes de exposições acidentais (Liu et al., 2007).

Devido à sua utilização o Hg pode ser encontrado em termómetros, barómetros, lâmpadas, medicamentos, espelhos, detonadores, corantes, baterias, luzes fluorescentes, esfigmomanómetros, amálgamas dentárias, entre outros (Liu et al., 2007) (Barron, 2004) (Kao et al., 2004) (United Nations, 2010). Caso ocorra derramamento de Hg, a partir de algum destes tipos de objetos ou ainda pela fusão de amálgamas com o intuito de recuperação de prata ou de ouro, estamos perante uma exposição acidental (Carocci et al., 2014) (Liu et al., 2007) (United Nations, 2010). No entanto a inalação de grandes quantidades de vapor de mercúrio pode ser fatal (Liu et al., 2007).

Em laboratório também é possível o contacto com este metal. Podemos encontra-lo em produtos farmacêuticos ou até mesmo em alguns reagentes de laboratório (United Nations, 2010). Mesmo em pequenas quantidades este é capaz de penetrar as luvas utilizadas em laboratório, sendo absorvido pela pele rapidamente (Liu et al., 2007).

Existe ainda outros tipos de contaminação sobre a qual a população não tem controlo sobre a sua exposição, entre eles: atividades vulcânicas, fogos florestais, fontes ou estâncias termais (Dórea, 2011) (Barron, 2004) (Kao et al., 2004) (United Nations, 2010).

Existem vários casos documentados de envenenamentos acidentais por mercúrio. Em 1956 a doença de Minemata foi conhecida por ter sido um caso de envenenamento organomercurial devido ao consumo de peixes da baía de Minemata, no Japão contaminados com MeHg. O Hg tinha origem em resíduos industriais (United Nations, 2010) (Carocci et al., 2014) (Liu et al., 2007). A doença de Minemata apresentou sintomas de uma doença neurológica, ou seja, tremores incontroláveis, perda de controlo motor e paralisia facial. Estes sintomas também foram detectados em recém-nascidos, na mesma região (United Nations, 2010) (Carocci et al., 2014).

Outro incidente ocorreu no Iraque e na China, onde houve envenenamento pelo consumo de grãos de arroz que tinham sido tratados com fungicidas, contendo MeHg ou EtHg, com o objetivo de prevenir doenças reticulares das plantas (United Nations, 2010) (Liu et al., 2007). Já no Iraque ocorreu também o envenenamento através do pão que fora fabricado com trigo que tinha sido tratado também com fungicidas à base de Hg (United Nations, 2010) (Carocci et al., 2014). Nestes casos foi possível verificar

sintomas duradouros de intoxicação como cegueira, surdez, problemas de aprendizagem, paralisia cerebral e disartria especialmente em crianças contaminadas *in útero* (Carocci et al., 2014).

Na África do Sul, uma multinacional da Grã-Bretanha, produtora e distribuidora de biocidas, retardadores de chamas, ingredientes para cosméticos e outros produtos químicos especializados, foi acusada de envenenar os seus trabalhadores e de colocar a vizinhança da empresa em risco de exposição ao mercúrio. Esta multinacional estaria a receber remessas de resíduos de mercúrio provenientes dos Estados Unidos e outros países, como parte do programa de reciclagem de mercúrio (United Nations, 2010).

No Camboja, em 1998, o despejo de resíduos tóxicos compostos principalmente de subprodutos da produção de pilhas que continham mercúrio, causou graves efeitos adversos para a saúde humana e para o ambiente circundante. As pessoas ao terem estado em contacto direto com o mercúrio, apresentaram tonturas, fraqueza, dificuldade visual, entre outros sintomas, característicos de uma exposição excessiva ao mercúrio (United Nations, 2010).

C. TOXICOCINÉTICA

A toxicocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) do mercúrio é altamente dependente da forma de mercúrio a que o ser humano tenha sido exposto (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

As características gerais que afetam o potencial tóxico dos produtos químicos podem também ser aplicadas aos metais tóxicos. O efeito tóxico no organismo pode ser condicionado por fatores como, a via de exposição, a dosagem, a duração e a frequência da exposição. Ainda assim existem fatores que podem afetar a toxicidade dos metais, tais como a idade, o género, a capacidade de biotransformação e o estilo de vida do indivíduo (consumo de álcool, de tabaco e alimentação) (Liu et al., 2007).

A entrada do metal no organismo pode ocorrer por variadas vias: digestiva, cutânea ou respiratória, podendo dar-se apenas por uma via ou por várias simultaneamente (Kao et al., 2004).

Os metais podem ser bastante reativos, como tal o primeiro órgão em contacto pode por vezes ser o órgão mais afetado, como o pulmão no caso da inalação (Liu et al., 2007) (Kao et al., 2004).

A idade dos indivíduos é também de extrema importância relativamente à toxicidade dos metais. Os indivíduos mais jovens e os mais idosos são os mais suscetíveis à intoxicação por metais (Liu et al., 2007).

A maior fonte de exposição humana para níveis biologicamente significativos de mercúrio ocorre por exposição ocupacional, sendo a via inalatória a principal via de entrada no organismo. Esta intoxicação verifica-se sobretudo em laboratórios industriais e de pesquisa (Jesus, Marinha, & Moreira, 2010). O Hg é um metal perigoso para qualquer tipo de contacto (oral, dérmico, inalação), pois facilmente atinge a circulação sanguínea (Barron, 2004) (Kao et al., 2004).

Os níveis de concentrações letais de Hg não são conhecidos. No entanto as *guidelines* da EPA sugerem que os níveis de Hg no sangue deverão ser inferiores a $5 \mu\text{g de Hg/L}$ no adulto médio e que a toma diária proveniente de todas as fontes deverá ser inferior de $0,1 \mu\text{g de Hg/kg}$ do peso corporal. Estes valores deverão ser obedecidos sobretudo para grávidas dado serem um tipo de população mais susceptível (Kao et al., 2004).

Exposições acima de $1-2 \mu\text{g/m}^3$ de vapor de mercúrio por algumas horas pode levar a bronquite química aguda e a pneumonia (Kao et al., 2004). Ainda assim concentrações de Hg no sangue acima de $5 \mu\text{g/dL}$, são geralmente acompanhadas de sinais clínicos de toxicidade (Barron, 2004).

O Hg é amplamente distribuído pelo organismo humano, sendo uma parte eliminada pelo leite materno (5%). Os rins também apresentam teores elevados, assim como o SNC (Sistema Nervoso Central) possuindo elevados teores organomercuriais, verificando-se igualmente a passagem deste através da placenta (Jesus et al., 2010) (Kao et al., 2004).

1. ABSORÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DO MERCÚRIO ELEMENTAR

A exposição oral ao mercúrio elementar (no estado líquido), como por exemplo o mercúrio proveniente de um termómetro partido, não é significativa uma vez que este não é absorvido ou transformado no trato gastrointestinal. Assim sendo considera-se que não é biologicamente reativo, e como tal tem poucas ou nenhuma consequências a nível toxicológico (Jesus et al., 2010) (Liu et al., 2007) (Rowland et al., 1997) (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

Da mesma forma, o contato da pele com líquidos resultantes do mercúrio elementar apresenta relativamente baixa absorção pelo organismo, causando apenas sintomas leves tais como irritações da pele, dermatites ou erupções cutâneas (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

Ainda assim, por o mercúrio ser altamente lipofílico, os seus vapores quando inalados são cerca de 80% absorvidos a nível dos pulmões, atravessando facilmente as membranas alveolares até atingirem a circulação sanguínea, resultando numa rápida distribuição por todo o organismo (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008) (Jesus et al., 2010) (Liu et al., 2007).

Como consequência existe uma porção significativa de vapor de mercúrio que atravessa a BHE (Barreira Hematoencefálica) assim como a placenta antes de este ser oxidado nos eritrócitos (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008) (Liu et al., 2007).

2. ABSORÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DO MERCÚRIO INORGÂNICO

A absorção de mercúrio inorgânico através do trato gastrointestinal varia em particular com o sal de mercúrio envolvido. Esta absorção pode diminuir se se verificar uma diminuição da solubilidade do sal em questão no organismo (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008) (United States Environmental Protection Agency, 1997). Até 20% do mercúrio inorgânico pode ser absorvido. Em termos de distribuição, este tem uma capacidade reduzida para penetrar a BHE e a placenta (United States Environmental Protection Agency, 1997).

3. METABOLIZAÇÃO E ELIMINAÇÃO DO MERCÚRIO ELEMENTAR E INORGÂNICO

Na maioria dos tecidos do nosso organismo, o mercúrio elementar (Hg^0) é oxidado ao ião mercurioso (Hg^{2+}). No entanto, também há evidências de que Hg^{2+} pode ser reduzido em tecidos de mamíferos, a Hg^0 . Neste estado de oxidação, o mercúrio elementar atravessa a BHE e a placenta sendo oxidado em ião de mercúrio. Assim, o mercúrio pode ser mantido na forma iónica durante várias semanas ou meses e em vários tecidos

do organismo, especialmente no cérebro e nos rins (Klaassen, 1996) (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

Devido à fraca absorção de Hg^{2+} administrado por via oral, a maior parte da dose ingerida por seres humanos é excretada através das fezes. No entanto, a quantidade que permanece é absorvida pelo organismo por um período de tempo considerável. O tempo de meia-vida de mercúrio inorgânico no sangue é de cerca de 20 a 66 dias. O mercúrio iônico é excretado principalmente na urina e nas fezes, podendo também ser excretado através do leite materno (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

A eliminação de Hg^0 ocorre principalmente através da urina e das fezes. A maior parte do mercúrio excretado na urina ocorre após o Hg^0 ser oxidado. Assim, em geral, a maioria do mercúrio na urina está na forma iônica. No entanto, algum do Hg^0 pode ser excretado diretamente através da urina e das fezes antes da oxidação. Por conseguinte, uma pequena percentagem do mercúrio na urina pode ser sob a forma elementar. Algum Hg^0 também é excretado diretamente através do ar expirado. No entanto, o padrão de excreção é dependente da extensão a que Hg^0 foi oxidado para Hg^{2+} . Existe também evidência de que o mercúrio elementar e/ou iônico podem ser excretados em menor quantidade através de outras vias, incluindo a saliva, o suor e bÍlis (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

4. TOXICOCINÉTICA DO METILMERCÚRIO

O metilmercúrio é a forma orgânica toxicologicamente mais importante (Liu et al., 2007).

Este quando ingerido é absorvido rapidamente pelo TGI (Trato Gastrointestinal) em cerca de 95%. Quando se encontra no estômago, o MeHg é separado dos alimentos pela ação do suco gástrico, combinando-se com a cisteína no duodeno, sendo assim absorvido quase na totalidade. De seguida este liga-se à hemoglobina das hemácias, sendo distribuído por todo o organismo atravessando facilmente a BHE e a placenta (Yu et al., 2012) (Farina, Rocha, & Aschner, 2011) (Farina et al., 2013) (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

O sistema nervoso é particularmente vulnerável aos efeitos neurotóxicos do MeHg nos dois últimos trimestres da gravidez e durante o início da vida pós-natal. Após a absorção quase completa no intestino, o MeHg atravessa facilmente a barreira placentária, sendo

assim transferido para o feto (Grandjean, et al., 1999). Após atravessar a BHE, o MeHg é oxidado e acumula-se, libertando-se radicais livres de oxigênio, devido à sua decomposição, o que numa exposição crónica e, dependendo do nível de exposição, pode eventualmente conduzir a efeitos adversos para a saúde humana (Yu et al., 2012) (Farina et al., 2011) (Farina et al., 2013) (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008). Este no organismo humano tem uma meia-vida biológica relativamente longa, que ronda os 44 a 80 dias (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

O MeHg é excretado através da bilis, mas parte deste é reabsorvido e flui para o fígado. A excreção através das fezes representa cerca de 90% da eliminação de MeHg. É dissolvido e excretado nas fezes na sua forma iónica, sendo ainda possível ser excretado através do leite materno (Yu et al., 2012) (Farina et al., 2011) (Farina et al., 2013) (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008) (Grandjean, et al., 1999).

D. EFEITOS NA SAÚDE

Todo o ser humano é suscetível à exposição acidental de mercúrio, havendo nos seus organismos quantidades vestigiais deste metal. Nestes casos de exposições reduzidas ao tóxico não é espectável que haja efeitos adversos na saúde humana (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

Ainda assim, o Hg pode causar efeitos adversos significativos na saúde humana, se existir uma exposição recorrente a este tóxico (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

Os fatores que determinam a ocorrência de efeitos adversos para a saúde e a gravidade dos efeitos de saúde incluem (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008):

- forma química do mercúrio;
- doses;
- idade da pessoa exposta (desenvolvimento de sistemas são suscetíveis);
- duração da exposição;
- via de exposição (inalação, ingestão ou absorção cutânea);
- padrões alimentares de peixes e mariscos.

A incidência da toxicidade do mercúrio e dos seus compostos são essencialmente o sistema nervoso, o sistema renal e o sistema cardiovascular (Food Safety Authority of Ireland, 2009) (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008). No entanto os sistemas de órgãos em desenvolvimento, como o sistema nervoso fetal, são extremamente mais sensíveis aos efeitos tóxicos do Hg (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008). Este facto leva a que os níveis de MeHg cerebrais do feto sejam mais elevados que os níveis sanguíneos maternos (Food Safety Authority of Ireland, 2009) (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

O sistema nervoso no ser humano desenvolve-se até à adolescência, sendo assim o foco de principal preocupação o sistema nervoso fetal, pois demonstra maior sensibilidade (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008). A EFSA (*European Food Safety Authority*) em comum com outros organismos internacionais, declarou que o cérebro em desenvolvimento deve ser considerado assim o órgão alvo mais sensível para a toxicidade de MeHg (Food Safety Authority of Ireland, 2009).

Outros sistemas possíveis de serem afectados são os: respiratório, gastrointestinal, hematológico, imunológico e reprodutivo (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008). Ainda assim as diferentes formas de mercúrio possuem diferentes padrões de toxicidade (Food Safety Authority of Ireland, 2009).

A toxicidade do mercúrio não é fácil de prever. Cada organismo humano reage de forma diferente aos efeitos tóxicos deste metal, sendo que os principais efeitos tóxicos ocorrem no SNC. Parestesia e demência são os primeiros sintomas de uma intoxicação para baixos níveis de Hg. Seguidamente podem ocorrer sintomas de toxicidade pulmonar grave, gengivoestomatite, gosto metálico e dor de garganta. Para maiores níveis de Hg podem ocorrer sintomas como perdas de memória, depressão, insónia, timidez, anemia, dor no peito, taquicardia, arritmia e dispneia (Laller, Malik, Saini, & Shokand, 2016).

Em seguida descrevem-se os efeitos mais comuns na saúde humana causados pela exposição elevada ao mercúrio elementar, compostos inorgânicos e compostos orgânicos de mercúrio (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

1. MERCÚRIO ELEMENTAR

Distúrbios neurológicos e comportamentais têm sido observados em humanos após a inalação de vapor de Hg⁰ (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

Os sintomas incluem tremores, que inicialmente afetam as mãos e, por vezes, se espalham para outras partes do corpo; labilidade emocional, caracterizada por irritabilidade, excitação, timidez excessiva, perda de confiança e nervosismo; insônias; alterações neuromusculares (como fraqueza, atrofia muscular ou espasmos musculares); encefalites; polineuropatia (como parestesia, perda sensorial da meia-luva, reflexos hiperativos, diminuição da velocidade de condução nervosa sensorial e motora); perda de memória e déficit de desempenho em testes de função cognitiva (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

Em concentrações mais elevadas, podem ser observados efeitos renais, disfunção pulmonar, alterações na visão e surdez (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

A exposição a curto prazo a elevadas concentrações de vapor de mercúrio origina danos no revestimento da boca, irritação nos pulmões, causando sensação de aperto no peito, tosse, náuseas, vômitos, diarreia e aumento da pressão arterial (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

2. MERCÚRIO INORGÂNICO

A função renal é o ponto-chave na exposição ao mercúrio inorgânico. A Glomerulonefrite Autoimune é a complicação mais observada após a exposição a esta forma de mercúrio. Ainda assim a taxa de absorção renal pode ser diminuída (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

Como principal função renal temos a filtração de produtos tóxicos e de excesso de líquidos do sangue, eliminando-os através da urina. O glomérulo é então participante desta ação. Assim qualquer lesão no glomérulo impede a sua capacidade de filtração e como consequência afeta o funcionamento renal (Junqueira, Carneiro & Joazeiro, 2007). O sangue ao não ser filtrado, faz com que as toxinas se acumulem no organismo (Liu et al., 2007) (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

Efeitos cardíacos em crianças também podem ser observados após a sua ingestão acidental, podendo ocorrer taquicardia e hipertensão arterial (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

A exposição dérmica pode também levar a efeitos adversos tais como a dermatite. Não existem estudos humanos que ligam a exposição a Hg^{+2} com efeitos cancerígenos (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

3. METILMERCÚRIO

O alvo crítico para a toxicidade do MeHg é efetivamente o Sistema Nervoso. No entanto é necessário ter uma especial atenção durante a sua fase de desenvolvimento. Uma exposição durante a gravidez é de extrema importância pois o metilmercúrio quando ligado à cisteína atravessa muito facilmente a BHE e a barreira placentária, sendo assim, o feto é facilmente afetado devido aos efeitos tóxicos do MeHg (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

Os índices de neurotoxicidade do MeHg incluem défices neurocomportamentais, perdas neuronais, ataxia, parestesia, distúrbios sensoriais, distúrbios visuais, deficiência auditiva, paralisia, dificuldades motoras e em casos mais severos a morte (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

A neurotoxicidade do MeHg é bem conhecida através de estudos e intoxicações, mesmo para baixos níveis de exposição. Este é um composto tóxico forte que influencia enzimas, a função da membrana celular, causa stress oxidativo, disfunção mitocondrial, interrompe a transmissão sináptica, a composição dos microtúbulos, o transporte de aminoácidos e a migração celular no crescimento cerebral (Yu et al., 2012).

A toxicidade reprodutiva do MeHg está confirmada. Esta tem efeitos como a redução do número de espermatozoides, atrofia testicular, aumento do número de nados mortos e deformidade fetal. A imunotoxicidade em humanos ainda não foi confirmada. Não são conhecidos estudos sobre a carcinogénese deste composto (Yu et al., 2012).

A dose definida para a intoxicação por MeHg é de $5 \text{ mg} / 70 \text{ kg}$, sendo que a dose letal é de $150 \text{ a } 300 \text{ mg} / 70 \text{ kg}$ (Yu et al., 2012).

E. BIOMARCADORES

Os biomarcadores de exposição, toxicidade e suscetibilidade são importantes para avaliar o nível de preocupação com intoxicações por metais. Como tal, biomarcadores de exposição como as concentrações do composto tóxico ou de um metabolito no sangue ou na urina, têm sido bastante utilizados neste âmbito (Bloom, et al., 2007) (United Nations, 2010).

O sangue, a urina e o cabelo são as amostras mais utilizados e acessíveis para a quantificação da exposição metálica. Com isto, os resultados de medições individuais podem refletir uma exposição recente ou passada, dependendo do tempo de retenção no tecido em particular (Bloom, et al., 2007) (Sheehan et al., 2014) (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008). A medula, o leite materno e as unhas são ainda possíveis acessos aos níveis de toxicidade (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

As concentrações encontradas no sangue ou na urina são normalmente reflexo de exposições mais recentes e correlacionadas com os efeitos adversos agudos da exposição. Já as concentrações presentes no cabelo podem ser úteis para avaliar as variações da exposição a metais durante o período do seu crescimento. As análises podem assim ser realizadas em segmentos do cabelo, de modo a que se possa observar exposições recentes e mais antigas (Bloom, et al., 2007) (United Nations, 2010).

Os fluidos e tecidos em que se pode monitorizar a exposição de Hg em indivíduos e populações são (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008) (Laller et al., 2016) (United Nations, 2010):

- Sangue
- Sangue e/ou tecido do cordão umbilical
- Cabelo
- Urina
- Leite materno
- Unhas dos pés.

A maioria destes fluidos e tecidos pode ser recolhida de forma não invasiva (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

Os níveis de Hg no cabelo tornaram-se uma medida confiável de exposição ao MeHg (Bloom, et al., 2007).

A concentração de Hg no sangue ou no couro cabeludo têm também sido bastante utilizadas como biomarcadores para a exposição de MeHg (Grandjean, et al., 1999). Devido ao aumento dos riscos associados à exposição durante o desenvolvimento infantil, os resultados dos biomarcadores devem ser interpretados tendo em conta a susceptibilidade dependente da idade (Grandjean, et al., 1999).

Ainda assim o cabelo é geralmente a primeira escolha, pois a amostra proporciona um método simples e não invasivo (United Nations, 2010).

O Hg pode ser analisado rapidamente e com precisão em amostras biológicas colhidas fácil e rapidamente, fazendo com que os estudos epidemiológicos possam escolher entre diferentes marcadores de exposição (Grandjean, et al., 1999).

As amostras devem ser sempre recolhidas utilizando equipamentos e técnicas adequadas, de forma limpa, evitando assim a contaminação e/ou perda da amostra. Com isto é garantida a qualidade de todo o processo. Existem inúmeros métodos analíticos disponíveis para a quantificação da concentração de mercúrio tanto nos fluidos biológicos como nos tecidos que se pretendem analisar (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

1. SANGUE

As concentrações encontradas no sangue são normalmente reflexo de exposições mais recentes e correlacionadas com os efeitos adversos agudos da exposição de Hg (Bloom, et al., 2007) (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008) (United Nations, 2010).

A recolha de sangue é feita por um processo invasivo, requerendo equipamento especializado e esterilizado, bem como um profissional de saúde habilitado (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

Para garantir que não existe contaminação das amostras é necessário garantir a qualidade da recolha, armazenamento e do transporte das mesmas (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

No entanto este fluido biológico pode levantar algumas questões a nível pessoal. É sempre necessário o consentimento da pessoa. Além disso, existem fatores culturais, éticos e/ou sociais que têm de ser tidos em conta. Existem algumas sociedades opositoras ao fornecimento de amostras de sangue devido às crenças éticas e/ou

culturais (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

Existe ainda uma relação direta entre as concentrações de mercúrio no sangue e consumo de peixes contaminados com MeHg. Como já descrito anteriormente, o MeHg na dieta é facilmente absorvido através do TGI e assim distribuído por todo o organismo, onde conseqüentemente o sangue também é afetado (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008) (United Nations, 2010). A concentração de MeHg no sangue atinge o máximo num período entre as 4 e as 14 horas, passando para outros tecidos do organismo, após 20 a 30 horas (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

Os níveis de mercúrio no sangue total são geralmente inferiores a $2 \mu\text{g}/\text{dL}$ em indivíduos não expostos, embora indivíduos com ingestão dietética elevada de peixe possam ser uma exceção (Olson, 2015).

2. CABELO

O cabelo é a primeira escolha como tecido para se identificar um biomarcador, pois proporciona uma forma simples e não invasiva de avaliação à exposição a longo prazo do Hg (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008). Uma vez incorporado no cabelo não volta ao sangue, sendo assim um bom biomarcador de longa duração da exposição do MeHg (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008) (United Nations, 2010).

No entanto a estrutura do cabelo difere de pessoa para pessoa, dependendo da etnia e da idade, podendo assim afetar a incorporação do Hg neste (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

A recolha da amostra de cabelo não é de todo invasiva, implicando apenas o corte de um feixe de cabelo, de cerca de 100 a 150 filamentos, com cerca de 3 cm de comprimento a partir do couro cabeludo (Dong, et al., 2015) (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008). O cabelo cresce cerca de 1 cm por mês podendo assim ser avaliado ao longo do seu crescimento, permitindo assim traçar um perfil de exposição ao longo do tempo. É possível assim a detecção de picos de exposição e ainda de exposições crónicas (Dong, et al., 2015) (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

O mercúrio total (Hg_{Total}) no cabelo é cerca de 250 a 300 vezes mais elevada do que a concentração sanguínea deste (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008). O nível normal de mercúrio no cabelo é de 1 a 2 mg/g , podendo chegar a 10 mg/g no caso de consumidores de peixe contaminado uma ou mais vezes por dia. O MeHg geralmente representa pelo menos 80% do Hg_{Total} analisado no cabelo de consumidores assíduos de peixes contaminados (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008) (United Nations, 2010).

Assim o cabelo é um excelente tecido biológico utilizado para a detecção de MeHg, proporcionando um método preciso e confiável para medir os níveis de ingestão deste (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008) (United Nations, 2010).

3. URINA

A urina é geralmente considerada a melhor escolha de fluido biológico para se detectar biomarcadores de exposição ao mercúrio quando é necessário avaliar exposições recentes a este composto tóxico. A recolha da amostra não é invasiva e é de fácil manipulação (United Nations, 2010).

Os níveis urinários de mercúrio são normalmente inferiores a 10-20 $\mu g/L$. A excreção de mercúrio na urina é um bom indicador da exposição ao mercúrio inorgânico e elementar, mas não o mercúrio orgânico, pois este último é eliminado principalmente nas fezes (Yu et al., 2012) (Farina et al., 2011) (Olson, 2016).

Não existe correlação absoluta entre os níveis urinários de mercúrio e o aparecimento dos sintomas. No entanto, níveis superiores a 300 $\mu g/L$ estão associados a sintomas evidentes (Olson, 2016).

4. LEITE MATERNO

As concentrações de mercúrio no leite materno são uma função da idade, da massa corporal, do estado nutricional, do período de lactação, e do teor de gordura do leite (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

O mercúrio no cabelo é significativamente afectado pela ingestão de metilmercúrio materno durante a gravidez, mas não durante o período de amamentação pós-natal. Ainda assim os níveis de mercúrio no leite não se correlacionam com os cabelos das mães ou dos bebés (UNIDO, 2003b) (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008).

III. MERCÚRIO E AS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

A. SISTEMA NERVOSO

O Sistema Nervoso é constituído por duas partes principais: o Sistema Nervoso Central e o Sistema Nervoso Periférico (SNP). Este coordena as ações voluntárias e involuntárias, transmitindo sinais entre as diferentes partes do organismo, regulando assim as atividades corporais (Ciência em Cena, 2016) (Costa, 2012).

O Neurónio é a unidade fundamental e funcional do sistema nervoso. É um elemento celular dos centros nervosos, de tamanho variado, de forma esférica, ovoide ou poliédrica. Os neurónios comunicam entre si através de sinapses onde é conduzido o impulso nervoso (Costa, 2012) (Ciência em Cena, 2016).

Histologicamente, o neurónio é constituído por dendrites, corpo celular e axónio. As dendrites são prolongamentos numerosos especializados na função de receber os estímulos do meio ambiente, de células epiteliais sensoriais ou de outros neurónios. O corpo celular também conhecido como pericário, é o centro trófico da célula, sendo também capaz de receber estímulos. Este tem na sua constituição núcleo, retículo endoplasmático rugoso, corpúsculos de Nissl, aparelho de Golgi, mitocôndrias e neurofilamentos. O axónio é um prolongamento único, especializado na condução de impulsos que transmitem informações do neurónio para outras células. Este é revestido por uma bainha de mielina, sendo segmentado pelos nodos de Ranvier (Costa, 2012) (Junqueira & Carneiro, 2007) (Ciência em Cena, 2016).

Sob a designação geral de Glia, incluem-se vários tipos celulares. São eles oligodendrócitos, células de Schwann, astrócitos, células da microglia e células epêndimárias (Junqueira & Carneiro, 2007).

O SNC integra o encéfalo e a medula espinal (Costa, 2012) (Ciência em Cena, 2016). O encéfalo é composto, entre outras estruturas, pelo cérebro, cerebelo e tronco encéfalo (mesencéfalo, ponte e bulbo) contendo cerca de 86 biliões de neurónios ligados por mais de 10 000 conexões sinápticas cada. Os neurónios comunicam pelos axónios conduzindo o impulso nervoso para partes distantes do encéfalo para serem recebidas por células específicas. Na medula espinal residem todos os neurónios motores que enervam os músculos e também os eferentes autónomos. Recebe também toda a sensibilidade do corpo e alguma da cabeça, atuando no processamento inicial da

informação de todos estes inputs (neurónios sensitivos). O SNP constitui-se por feixes de axónios que ligam o SNC a todas as outras partes do corpo. Este inclui neurónios motores, mediando o movimento voluntário; o sistema nervoso simpático e o parassimpático, que regulam as funções involuntárias; e o sistema nervoso entérico, que controla o aparelho digestivo (Ciência em Cena, 2016).

B. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Doença Neurodegenerativa (DN) é um termo genérico para uma gama de condições que afetam principalmente os neurónios. Os neurónios são os blocos de construção do sistema nervoso, que normalmente não se reproduzem ou se substituem, como tal, quando estes são danificados ou destruídos no seu todo, não existe forma de serem substituídos ou regenerados pelo organismo (Research, 2014).

Tal como se pode observar na figura 2 (pág. 41), inicialmente há uma compressão da parte central do neurónio (estágio 2). De seguida ocorre uma perda significativa da bainha de mielina, diminuindo assim o impulso nervoso (estágio 3). Ocorre posteriormente a desconecção do axónio, impedindo assim a passagem de qualquer informação (estágio 4). Por fim ocorre a degeneração total do neurónio (estágio 5).

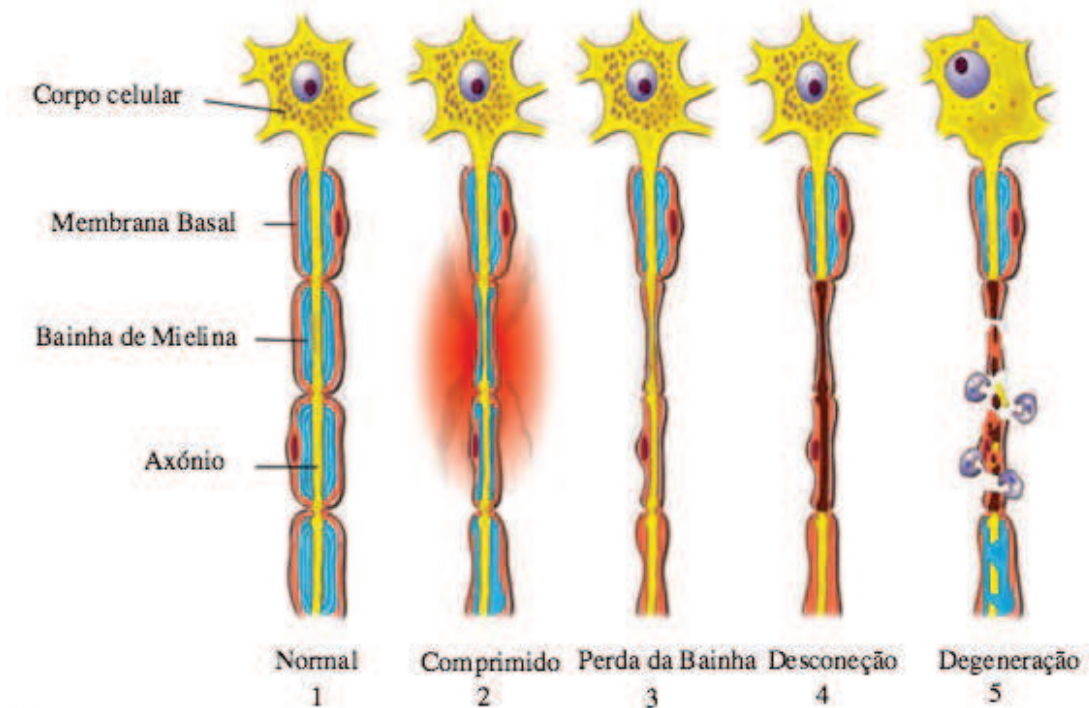


Figura 2. Exemplo da degeneração que ocorre a nível neuronal (estágios de 2 a 5) devido à exposição ao metal. Adaptado de <http://slideplayer.com.br/slide/40762/>

As DN são condições muito debilitantes, incuráveis que afetam pessoas de todas as idades e resultam da degradação progressiva e/ou morte de neurónios. Esta degradação pode afetar o movimento do corpo, havendo ataxia, e afetar o funcionamento do cérebro, originando demência (Research, 2014) (Ciência em Cena, 2016).

Estas doenças são um dos problemas mais importantes a nível de saúde e socioeconómico da atualidade, não sendo ainda conhecidas as causas do seu aparecimento. Os humanos nascem com cerca de 100.000 milhões de neurónios. Com a passagem do tempo, alguns vão-se perdendo e/ou morrendo, e o nosso organismo é apenas capaz de produzir um número mínimo de novas células deste tipo, sendo um processo natural relacionado com o envelhecimento. Contudo, por vezes os neurónios degeneram ou morrem mais rápido do que o normal processo da vida, surgindo assim as doenças neurodegenerativas, podendo ocorrer em qualquer idade (Ciência em Cena, 2016).

Ao existirem neurónios tanto no cérebro como na medula espinal, verifica-se que as doenças neurodegenerativas são dependentes do local onde os neurónios degeneram ou morrem. Estas têm um grande impacto na vida profissional, social e familiar dos

pacientes, podendo levar a uma incapacidade total para exercerem qualquer tipo de atividade cotidiana. Assim, os próprios cuidadores destes pacientes acabam por ser vítimas invisíveis destas doenças (Ciência em Cena, 2016).

A exposição ocupacional a químicos ambientais, pesticidas e metais como o mercúrio, tem sido vista como um possível factor de risco para o desenvolvimento destas doenças neurodegenerativas, devido aos seus efeitos neurotóxicos (Nabi, Methylmercury and Parkinson's Disease, 2014) (Nabi, Methylmercury and Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2014) (Nabi, Methylmercury and Alzheimer's Disease, 2014) (Olshon & Hogstedt, 1981) (Shao et al., 2015).

A acumulação de mercúrio no organismo na sua forma orgânica, MeHg, causa danos no Sistema Nervoso Central, nos estádios iniciais de desenvolvimento, uma vez que altera a estrutura e funcionamento do sistema nervoso (Nabi, Methylmercury and Parkinson's Disease, 2014) (Nabi, Methylmercury and Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2014) (Nabi, Methylmercury and Alzheimer's Disease, 2014) (Shao et al., 2015).

São conhecidos alguns processos onde o mercúrio se encontra presente como fator nas seguintes doenças neurodegenerativas: Doença de Alzheimer (DA), Doença de Parkinson (DP) e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).

Alguns indivíduos, na sua carga genética, possuem um gene que faz com que o seu organismo produza uma apolipoproteína, a ApoE (Apolipoproteína E). Podemos encontrar três alelos possíveis do polimorfismo desta lipoproteína: ApoE2 (Apolipoproteína E2), ApoE3 (Apolipoproteína E3) e ApoE4 (Apolipoproteína E4). Esta, como qualquer proteína é composta por aminoácidos. A cisteína, é um aminoácido com a capacidade de captar o mercúrio no organismo, promovendo a sua excreção. No entanto, nem todos os polimorfismos atuam da mesma maneira no organismo. A ApoE2 contém duas cisteínas na sua constituição, sendo particularmente eficaz na excreção de mercúrio do organismo. A ApoE3 ao conter apenas uma cisteína na sua constituição acaba por não ser muito eficaz nesta tarefa. Por fim a ApoE4, ao não conter nenhuma cisteína na sua cadeia de aminoácidos é totalmente ineficaz na remoção do mercúrio do organismo. Acredita-se assim, que ao se herdar este último polimorfismo, existe uma maior probabilidade de desenvolver uma doença neurodegenerativa (Nabi, Methylmercury and Alzheimer's Disease, 2014).

A morte celular programada (apoptose) é um fator importante na degeneração neurológica em condições como a ELA, DA e DP (Nabi, Methylmercury and Parkinson's Disease, 2014). Existem alguns fatores envolvidos na apoptose: stress

oxidativo; níveis de glutathione reduzidos; inibição da proteína cinase e do citocromo P450; TNF α (fator de necrose tumoral – alfa). Qualquer um destes mecanismos pode ser provocado pela exposição excessiva ao Hg (Nabi, Methymercury and Parkinson's Disease, 2014). O TNF α é uma citocina que controla algumas respostas do sistema imunitário, incluindo a apoptose em células neuronais e imunes. A glutathione é um aminoácido responsável por controlar a apoptose. Quando os níveis deste aminoácido são reduzidos no cérebro, estão presentes espécies reativas de oxigênio e a comunicação neuronal no SNC é interrompida, dando origem a danos neurológicos. A exposição ao Hg provoca elevados níveis de stress oxidativo dando origem às espécies reativas de oxigênio, sendo um fator importante na apoptose e em desordens neurológicas como DP, DA e ELA. A induzida pela exposição ao Hg, tem sido um fator importante da neurotoxicidade do Hg (Nabi, Methymercury and Parkinson's Disease, 2014).

O mercúrio forma conjugados com compostos tiólicos tais como glutathione e cisteína, o que causa a diminuição dos níveis da glutathione, a qual é necessária para diminuir o efeito das ROS (Reactive Oxygen Species), e como tal mitigar as reações que levam ao dano a nível celular (Nabi, Methymercury and Parkinson's Disease, 2014). Este metal pode ainda causar danos bioquímicos a nível celular: danificar ou inibir o ADN (Ácido Desoxirribonucleico); inibição da síntese do ARN (Ácido Ribonucleico); alteração da estrutura proteica; alteração no transporte de cálcio; inibição do transporte de glucose e da sua função enzimática bem como do transporte de outras proteínas ou nutrientes essenciais; indução da formação de radicais livres; inibição da glutathione enzima peroxidase; inibição da captação do glutamato; promoção peroxidação lipídica; e indução de citocinas inflamatórias, sugerindo assim que também pode ser um agente potencial para o desenvolvimento de DN, sendo capaz de produzir no SNC sintomas como tremores e deficiências da coordenação motora (Nabi, Methymercury and Parkinson's Disease, 2014) (Olshon & Hogstedt, 1981) (Shao et al., 2015).

O glutamato é o aminoácido mais abundante no SNC, atuando como um neurotransmissor excitatório, participando também no influxo de cálcio. Os astrócitos, responsáveis por limpar a área em torno das células nervosas, têm como função neutralizar o excesso de glutamato, transformando-o em ácido glutâmico. O Hg ao inibir a função dos astrócitos, provoca uma acumulação de glutamato e de cálcio, causando efeitos neurotóxicos. Este é um fator que ocorre em condições como a DP, ELA e DA (Nabi, Methymercury and Parkinson's Disease, 2014).

A exposição ao Hg pode assim ser um fator no desenvolvimento, mas não uma causa, da ELA, DP e DA (Nabi, Methymercury and Parkinson's Disease, 2014).

1. DOENÇA DE ALZHEIMER

A Doença de Alzheimer é uma demência degenerativa e progressiva, eventualmente fatal, de causa desconhecida (Wells, DiPiro, Schwinghammer, & DiPiro, 2016) (Associação Alzheimer Portugal, 2016). Este tipo de demência é caracterizado por uma deterioração global, progressiva e irreversível de diversas funções físicas e cognitivas como a memória, atenção, concentração, linguagem e pensamento (Wells et al., 2016) (Brown, Lockwood, & Sonawane, 2005) (Associação Alzheimer Portugal, 2016). Estas alterações têm como consequências alterações comportamentais, alterações na personalidade e na capacidade funcional das atividades da vida diária (Brown et al., 2005) (Associação Alzheimer Portugal, 2016).

É uma das causas mais frequentes de demência, com incidência semelhante entre homens e mulheres (Albuquerque, 2009). Ainda assim esta doença é ramificada em duas formas. A Doença de Alzheimer Esporádica, a forma mais comum da doença. Esta pode afetar adultos de qualquer idade, ocorrendo maioritariamente após os 65 anos de idade, afetando pessoas com ou sem antecedentes familiares. Não é certo, mas é possível que algumas pessoas possam herdar uma maior probabilidade de desenvolver a doença. Assim temos a Doença de Alzheimer Familiar, a forma menos comum da doença. Esta será transmitida de geração em geração, ocorrendo mais precocemente, entre os 40 e os 60 anos de idade (Associação Alzheimer Portugal, 2016).

Em termos neuropatológicos, esta doença caracteriza-se pela morte neuronal em determinadas partes do cérebro. À medida que as células cerebrais se vão deteriorando, vão impossibilitando a comunicação dentro do cérebro, danificando as conexões existentes entre as células cerebrais. A sua sintomatologia é bastante subtil, começando por lapsos de memória frequentes e pela dificuldade progressiva em encontrar as palavras certas para os objetos do quotidiano (Brown et al., 2005) (Associação Alzheimer Portugal, 2016). Com o passar do tempo estes sintomas tendem a agravar-se. Existem outros sintomas característicos da DA como a imprevisibilidade emocional, a deterioração de competências sociais, incapacidade de compreensão de instruções, o esquecimento de pessoas ou lugares conhecidos, aplicação de um discurso vago e

dificuldades de memória frequentes e persistentes com maior ênfase em acontecimentos recentes (Associação Alzheimer Portugal, 2016).

Existem ainda alguns fatores de risco para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer: o aumento da idade e a associação familiar com a presença do alelo E4 da apolipoproteína (Brown et al., 2005).

Pensa-se que a Doença de Alzheimer possa estar relacionada com a exposição ao mercúrio, devido aos seus efeitos neurotóxicos. A sua neurotoxicidade provoca sintomas semelhantes aos da DA. Existe assim a possibilidade de este metal acelerar o processo da neurodegeneração desta doença. O mercúrio inorgânico como o metilmercúrio, possui uma grande afinidade pelo selênio, promovendo assim as doenças neurodegenerativas (Mutter, Curth, Naumann, Deth, & Walach, 2010).

Demonstrou-se que tanto o mercúrio orgânico quanto o inorgânico causam mudanças bioquímicas nas estruturas tubulínicas que podem ser encontradas nos cérebros de pacientes com doença de Alzheimer. Em culturas saudáveis de tecido cerebral humano, apenas o mercúrio, mesmo em concentrações mais baixas, foi capaz de inibir a ligação ao Trifosfato de Guanosina (GTP). Este é necessário para a síntese de tubulina e assim para a função neuronal. O mercúrio inibe a polimerização da tubulina para a microtubulina. Como resultado, formam-se emaranhados neurofibrilares e placas senis. Considera-se que a tubulina é a proteína mais vulnerável para o mercúrio, uma vez que a administração de doses muito baixas de mercúrio inorgânico não inibe outras proteínas de ligação a GTP ou Trifosfato de Adenosina (ATP). A tubulina tem pelo menos 14 grupos sulfidrilo que se ligam ao mercúrio com elevada afinidade resultando em perdas funcionais desta e na criação de emaranhados neurofibrilares. Uma vez que as células nervosas humanas não se regeneram, qualquer bloqueio da neurotubulina é particularmente grave (Nabi, Methylmercury and Alzheimer's Disease, 2014).

A administração de doses muito baixas de mercúrio inorgânico promove a hiperfosforilação da proteína Tau em culturas de células neuronais em 24 horas. A hiperfosforilação de Tau é a primeira alteração bioquímica a ser observada no desenvolvimento da doença de Alzheimer, resultando na formação de emaranhados neurofibrilares e falha das funções das células nervosas (Nabi, Methylmercury and Alzheimer's Disease, 2014).

A creatinina quinase (CK) é uma enzima importante para a produção de energia em todas as células do corpo. Esta catalisa a conversão da creatinina e consome ATP para criar ADP, sendo este processo reversível (Nabi, Methylmercury and Alzheimer's

Disease, 2014) (Bürklen et al., 2006). A sua função é reduzida em pacientes com doença de Alzheimer por esta ser inativada por processos de oxidação. Esta modificação oxidativa desativa rapidamente a enzima, e como consequência a atividade desta é diminuída. Este facto é explicado devido à presença de resíduos de cisteína altamente reativos, que são modificados especificamente por espécies reativas de oxigénio (Nguyen, 2016). Ainda assim o mercúrio é capaz de inibir a enzima CK. Este bloqueia a capacidade da CK se ligar ao ADP, impedindo assim a reprodução de ATP (Bürklen et al., 2006).

A exposição ao Hg pode assim ser um fator no desenvolvimento, mas não uma causa, da ELA, DP e DA (Nabi, Methymercury and Parkinson's Disease, 2014).

2. DOENÇA DE PARKINSON

A Doença de Parkinson está associada a achados neuropatológicos e manifestações clínicas altamente características, incluindo deficits motores e, em alguns casos, deterioração mental (Wells et al., 2016).

A DP é uma doença neurodegenerativa do SNC que na maioria dos casos afeta os homens entre os 40 e os 70 anos de idade (Olshon & Hogstedt, 1981).

Caracteriza-se por tremores em repouso, rigidez ao realizar movimentos, falta de expressão facial e, em casos mais avançados, demência (Albuquerque, 2009). Esta doença manifesta-se inicialmente com tremores ligeiros numa mão, braço ou perna que ocorre, normalmente, a uma frequência de três por segundo quando a extremidade afectada está em repouso, aumentando em momentos de tensão (Brown et al., 2005) (Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson, 2016). O tremor melhora quando o paciente move voluntariamente a extremidade afectada, podendo mesmo, desaparecer durante o sono. Com a evolução da doença, o tremor torna-se mais difuso, acabando por afetar as extremidades de ambos os lados do corpo (Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson, 2016).

No entanto nem só do tremor se baseia esta doença. Existem outros tantos sintomas como a rigidez das extremidades, bradicinesia, instabilidade postural e alterações de marcha e da fala (Brown et al., 2005) (Olshon & Hogstedt, 1981) (Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson, 2016). A depressão mental faz também parte do quadro clínico da DP (Brown et al., 2005) (Olshon & Hogstedt, 1981). Estes sintomas

têm graves repercussões na vida diária de um doente com Parkinson. A bradicinesia ao afetar os músculos faciais, leva a que o doente se babe, e que vá perdendo as expressões faciais, ficando inexpressivo. Pode ainda incapacitar o doente de se cuidar no dia a dia, em atividades como a higiene, refeições e até tarefas domésticas. Com tudo isto podemos deparar-nos com sinais de depressão, ansiedade, alterações do sono, perda de memória, obstipação, dificuldade de mastigação e deglutição, disfunção sexual e parestesias (Brown et al., 2005) (Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson, 2016).

Esta doença surge quando os neurónios de uma determinada região cerebral morrem, surgindo assim os primeiros sintomas quando já existe uma perda de 70% a 80% destas células. Em condições normais, estas células produzem dopamina, um neurotransmissor que ajuda a transmitir mensagens entre as diversas áreas do cérebro, controlando o movimento corporal. Com a deterioração destas células, os níveis de dopamina tornam-se anormalmente baixos, originando dificuldades no controlo do tónus muscular e nos movimentos musculares, afetando assim os músculos em repouso e/ou em atividade (Olshon & Hogstedt, 1981) (Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson, 2016). A DP é assim caracterizada pela perda progressiva de neurónios dopaminérgicos (Shao et al., 2015). A sua causa ainda não é clara, mas existem evidências que demonstram que o metabolismo mitocondrial disfuncional e a produção de espécies reativas de oxigénio não controlada, desempenham um papel principal na patogénese da DP (Shao et al., 2015).

Existem várias causas possíveis para a Doença de Parkinson (Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson, 2016). A causa primária desta doença parece ser aumentada pelas exposições a poluentes tóxicos, tais como metais e pesticidas, havendo uma correlação positiva entre a industrialização e a Doença de Parkinson (Nabi, Methymercury and Parkinson's Disease, 2014) (Shao et al., 2015).

Os poluentes ambientais, tais como pesticidas e metais pesados, como o MeHg, têm sido relatados como possíveis factores de risco principais para a patogénese da DP (Nabi, Methymercury and Parkinson's Disease, 2014) (Brown et al., 2005) (Olshon & Hogstedt, 1981) (Shao et al., 2015) (Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson, 2016).

Os principais factores que determinam se as doenças crónicas são induzidas por metais parecem ser a exposição e a sua suscetibilidade genética, que determina a sensibilidade

imune do indivíduo e a sua capacidade de desintoxicar os metais do organismo (Nabi, Methymercury and Parkinson's Disease, 2014).

A exposição ao Hg pode assim ser um fator no desenvolvimento, mas não uma causa, da ELA, DP e DA (Nabi, Methymercury and Parkinson's Disease, 2014).

3. ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

A Esclerose Lateral Amiotrófica é uma doença neurológica degenerativa, progressiva e rara, das células dos cornos anteriores da medula espinal (Costa, 2012) (Brown et al., 2005) (Associação Portuguesa de Esclerose Lateral Amiotrófica, 2016).

Esta doença neuromuscular com uma taxa de incidência de 1 em 100.000 pessoas, de idade adulta, caracteriza-se por atrofia muscular progressiva e contracturas dos membros superiores, paresia e rigidez dos membros inferiores, aumento dos reflexos tendinosos e, ao fim de dois a três anos, paralisia bulbar e morte (Brown et al., 2005) (Costa, 2012). No entanto o intelecto e a personalidade são posteriormente afetados (Brown et al., 2005).

Na ELA, os neurónios motores que conduzem a informação do cérebro aos músculos do nosso corpo, passando pela medula espinal, morrem precocemente. Como consequência, os músculos responsáveis pelo nosso movimento do corpo, ficam mais fracos, podendo levar à atrofia muscular (Associação Portuguesa de Esclerose Lateral Amiotrófica, 2016).

A sintomatologia refere fasciculações, fadiga, câibras e até espasticidade. Com isto os músculos dos membros e os músculos envolvidos na fala, mastigação, deglutição e respiração podem ser afetados (Associação Portuguesa de Esclerose Lateral Amiotrófica, 2016).

No que toca ao SNC, em geral, as funções nervosas superiores, como a memória, não se encontram comprometidas. Não excluindo a possibilidade de haver demência em cerca de 10% dos casos de ELA (Associação Portuguesa de Esclerose Lateral Amiotrófica, 2016).

O Instituto Nacional de Doenças Neurológicas estima que apenas 5-10% de todos os casos de ELA pode ser atribuída à genética, particularmente a uma mutação relacionada com a enzima superóxido dismutase. Isto deixa a vasta maioria de casos, sem etiologia

conhecida, com um potencial de associação ambiental descrita resumidamente a seguir (Brown et al., 2005) (Nabi, Methylmercury and Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2014).

Os produtos químicos agrícolas têm uma associação significativa com o desenvolvimento da ELA. Os metais como o mercúrio e o chumbo tendem em desempenhar um papel no desenvolvimento da ELA (Brown et al., 2005).

O principal fator que determina se as condições crônicas são induzidas por metais, é a exposição a estes e a suscetibilidade genética que determina a sensibilidade imune do indivíduo e a sua capacidade de excretar os metais do organismo (Nabi, Methylmercury and Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2014).

O mercúrio têm tendência para se acumular nas mesmas áreas afetadas pela ELA: tronco cerebral, cerebelo, neurónios do motoneurônio superior, raiz do gânglio dorsal e rombencéfalo (Nabi, Methylmercury and Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2014).

A exposição ao Hg pode assim ser um fator no desenvolvimento, mas não uma causa, da ELA, DP e DA (Nabi, Methylmercury and Parkinson's Disease, 2014).

III. CONCLUSÃO

Os metais estão constantemente presentes na vida do ser humano. Através da ingestão de alimentos contaminados e da poluição ambiental o ser humano é exposto a estes tóxicos (Farina et al., 2013). Os metais pesados são reconhecidos agentes ambientais que afetam o desenvolvimento cerebral (Brown et al., 2005).

O interesse na toxicidade dos metais evoluiu a partir da necessidade de regulamentação implementado pelas agências reguladoras como a EPA, com o objetivo de definir normas ambientais para os metais como o mercúrio (Farina et al., 2013).

O mercúrio é uma das substâncias conhecidas, mais tóxicas para humanos (Mutter et al., 2010). Os compostos tóxicos derivados do mercúrio aqui discutidos, podem ser absorvidos de várias formas, atingindo o SNC e afetando assim os neurónios. O mecanismo de toxicidade não é ainda claro, ao contrário das suas evidências clínicas, que permanecem com grande preocupação (Farina et al., 2013). Na tabela 2 (pág. 52), encontramos um resumo da toxicidade do mercúrio nas suas diferentes formas, referido neste trabalho.

Os biomarcadores de exposição, toxicidade e suscetibilidade são importantes para avaliar o nível de exposição e consequentemente intoxicações por metais (Bloom, et al., 2007) (United Nations, 2010). O sangue, a urina e o cabelo são os tecidos mais utilizados e acessíveis para a quantificação da exposição metálica. Com isto, os resultados de medições individuais podem refletir uma exposição recente ou passada, dependendo do tempo que fica retido no tecido em particular (Bloom, et al., 2007) (Sheehan et al., 2014) (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008). Os biomarcadores são assim instrumentos de monitorização à exposição de Hg em indivíduos e populações (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, 2008) (Laller et al., 2016) (United Nations, 2010).

A sua compreensão é essencial na concepção de novas abordagens terapêuticas, incluindo diferentes antioxidantes com potenciais terapêuticos contra metais como o mercúrio, que através do stress oxidativo possui efeitos neurotóxicos (Farina et al., 2013).

A exposição ao Hg pode assim ser um fator no desenvolvimento, mas não uma causa, da ELA, DP e DA (Nabi, Methymercury and Parkinson's Disease, 2014).

Tabela 2. Tabela resumo em que se apresenta as fontes de exposição, assim como a toxicocinética (ADME – Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção), as causas da toxicidade e os efeitos na saúde humana devido à exposição às várias formas de mercúrio: elementar, inorgânico e orgânico.

	Metilmercúrio	Mercúrio Elementar	Mercúrio Inorgânico
Fontes	Consumo de peixe Poluição Pesticidas	Amálgamas dentárias Termômetros	Provenientes do mercúrio elementar
Absorção	95-100% no TGI 100% no inalado	80% do vapor inalado é absorvido	7-15% é absorvido quando ingerido na forma líquida 2-3% é absorvido pela pele
Distribuição	Atravessa a BHE e a Placenta afetando o feto	Atravessa a BHE e a placenta afetando o feto	Não documentado
Metabolismo	Oxidação	Oxidação, dando origem às formas iônicas	Produto final da oxidação do mercúrio elementar
Excreção	90% nas fezes 10% na urina Leite materno Cabelo		Urina Fezes Suor Saliva
Causa de Toxicidade	Oxidação	Oxidação em mercúrio inorgânico	Produto final da oxidação do mercúrio elementar
Efeitos na Saúde	Neurotoxicidade Perdas neuronais Ataxia Parestesia Dificuldades motoras Deficits neurocomportamentais Morte	Tremores Insónias Irritabilidade Alterações neuromusculares	Glomerulonefrite autoimune

IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albuquerque, C. N. (2009). Dicionário de Termos Farmacêuticos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

A ELA. (2016). Apela.pt. Disponível em http://www.apela.pt/page/150/a_ela

Associação Alzheimer Portugal (2016). Saber mais sobre a Doença. Associação Alzheimer Portugal. Disponível em <http://alzheimerportugal.org/pt/saber-mais-sobre-a-doenca>.

Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson (2016). Parkinson.pt. Disponível em <http://www.parkinson.pt/?lop=conteudo&op=7a614fd06c325499f1680b9896beedeb&id=c3992e9a68c5ae12bd18488bc579b30d>

Barron, T. (2004). Mercury in our environment. *Journal CDA* , 32(7), 556-563.

Blood, D. C., Studdert, V. P., & Grandage, J. (2002). Dicionário de Veterinária (2ª Edição ed.). Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan.

Bloom, J. C., Brandt, J. T., Kaminski, N. E., Kaplan, B. L., Holsapple, M. P., Jaeschke, H., et al. (2007). Target Organ Toxicity. In C. D. Klaassen, L. J. Casarett, J. Doull, & C. D. Klaassen (Ed.), *Toxicology The Basic Science of Poisons* (7nd Edition ed., pp. 453-807).

Brown, R. C., Lockwood, A. H., & Sonawane, B. R. (2005). Neurodegenerative Diseases: An Overview of Environmental Risk Factors. *Environmental Health Perspectives* , 113 (9), 1250-1256.

Bürklen, T., Schlattner, U., Homayouni, R., Gough, K., Rak, M., Szeghalmi, A., & Wallimann, T. (2006). The Creatine Kinase/Creatine Connection to Alzheimer's Disease: CK Inactivation, APP-CK Complexes and Focal Creatine Deposits. *Journal Of Biomedicine And Biotechnology*.

Carocci, A., Rovito, N., Sinicropi, M. S., & Genchi, G. (2014). Mercury Toxicity and Neurodegenerative Effects. In D. M. Whitacre (Ed.), *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* (Vol. 229, pp. 1-18). Springer International Publishing.

Ciência em Cena. (02 de Março de 2016). www.gulbenkian.pt. Obtido em 26 de Agosto de 2016, de www.cienciaemcena.pt: http://imprensaregional.cienciaviva.pt/conteudos/artigos/?acao=showartigo&id_artigo=868

Committee for Veterinary Medicinal Products. (1996). *Thiomersal and Thimerfonate*. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.

Costa, M. F. (2012). *Dicionário de termos médicos*. Porto, Portugal: Porto Editora.

Cunha, M. E. (2004). Método de detenção de mercúrio e outros metais (SEM-XRM), importância médico-legal. ICBAS, Mestrado em Medicina Legal, Porto.

Disponível em <http://slideplayer.com.br/slide/40762/>

Dong, Z., Jim, R. C., Hatley, E. L., Backus, A. S., Shine, J. P., Spengler, J. D., et al. (2015). A longitudinal study of mercury exposure associated with consumption of freshwater fish from a reservoir in rural south central USA. *Environmental Research*, 136, 155-162.

Dórea, J. G. (2011). Integrating Experimental (In Vitro and In Vivo) Neurotoxicity Studies of Low-dose Thimerosal Relevant to Vaccines. *Neurochemical Research*, 36(6), 927-938.

Environmental Working Group's (2001). *Fish Women Should Avoid*. EWG. Disponível em <http://www.ewg.org/research/brain-food/fish-women-should-avoid>

Farina, M., Avila, D. S., Rocha, J. B., & Aschner, M. (2013). Metals, Oxidative Stress and Neurodegeneration: A focus on Iron, Manganese and Mercury. *Neurochem Int.*, 62(5), 575-594.

Farina, M., Rocha, J. B., & Aschner, M. (2011). Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity: Evidence from experimental studies. *Life Sciences*, 89(15-16), 555-563.

Food and Drug Administration (2016). Mercury Levels in Commercial Fish and Shellfish (1990-2010). Fda.gov. Disponível em <http://www.fda.gov/Food/FoodborneIllnessContaminants/Metals/ucm115644.htm>

Food and Drug Administration (2016). What You Need to Know About Mercury in Fish and Shellfish (Brochure). Fda.gov. Disponível em <http://www.fda.gov/food/resourcesforyou/consumers/ucm110591.htm>

Food and Drug Administration (2016). Food Safety for Moms-to-be: While You're Pregnant – Methylmercury. Fda.gov. Disponível em <http://www.fda.gov/Food/ResourcesForYou/HealthEducators/ucm083324.htm>

Food Safety Authority of Ireland. (2009). Mercury, Lead, Cadmium, Tin and Arsenic in Food. *Toxicology Factheet Series* (1), 1-13.

Gandhi, D. N., Panchal, G. M., & Dhull, D. K. (2014). Neurobehavioral toxicity in progeny of rat mothers exposed to methylmercury during gestation. *Ann Ist Super Sanità*, 50(1), 28-37.

Grandjean, P., Budtz-Jorgensen, E., White, R. F., Jorgensen, P. J., Weihe, P., Debes, F., et al. (1999). Methylmercury Exposure Biomarkers as Indicators of Neurotoxicity in Children Aged 7 Years. *American Journal of Epidemiology*, 150(3), 301-305.

Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. (2008). Guidance for Identifying Populations at Risk from Mercury Exposure. *United Nations Environment Programme* (pp. 1-final). Geneva: World Health Organization.

Jesus, L. F., Marinha, M. S., & Moreira, F. R. (2010). Amálgama dentário: fonte de contaminação por mercúrio para a Odontologia e para o meio ambiente. *Cad. Saúde Colet.* , 18(4), 509-515.

Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2007). Tecido Nervoso. In L. C. Junqueira, & J. Carneiro, *Histologia Básica* (11ª Edição ed., pp. 153-164). Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan.

Junqueira, L. C., Carneiro, J., & Joazeiro, P. P. (2007). Aparelho Urinário. In L. C. Junqueira, & J. Carneiro, *Histologia Básica* (11ª Edição ed., pp. 371-374). Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan.

Kao, R. T., Dault, S., & Pichay, T. (2004). Understanding the mercury reduction issue, the impact of mercury on environment and human health. *Journal CDA* , 32(7).

Laller, S., Malik, M., Saini, R. S., & Shokand, P. (2016). Mercury Toxicity from Dental Clinics: A Mini Review. *World Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 2(5), 197-198.

Liu, J., Goyer, R. A., & Waalkes, M. P. (2007). Toxic Effects of Metals. In C. D. Klaassen, L. J. Casarett, J. Doull, & C. D. Klaassen (Ed.), *Toxicology The Basic Science of Poisons* (7nd Edition ed., pp. 931-979).

Mahbud, K. R., Krishnan, K., Naidu, R., & Megharaj, M. (2016). Mercury toxicity to *Eisenia fetida* in three different soils. Berlin: Springer.

Minamata Convention on Mercury (2016). Minamata Convention on Mercury - Convention. [Mercuryconvention.org](http://www.mercuryconvention.org). Disponível em: <http://www.mercuryconvention.org/Convention/tabid/3426/Default.aspx>

Mutter, J., Curth, A., Naumann, J., Deth, R., & Walach, H. (2010). Does Inorganic Mercury Play a Role in Alzheimer's Disease? A Systematic Review and an Integrated Molecular Mechanism. *Journal of Alzheimer's Disease* (2), 357-374.

Myers, G. J., & Davidson, P. W. (1998). Prenatal methylmercury exposure and Children: Neurologic, Developmental, and Behavioral Research. *Environmental Health Perspectives* , 106(3), 841-847.

Nabi, S. (2014). Methylmercury and Parkinson's Disease. In S. Nabi, & B. Lew (Ed.), *Toxicity Effects of Mercury* (pp. 211-218). Aligarh, India: Springer India.

Nabi, S. (2014). Methylmercury and Alzheimer's Disease. In S. Nabi, & B. Lew (Ed.), *Toxicity Effects of Mercury* (pp. 201-209). Aligarh, India: Springer India.

Nabi, S. (2014). Methylmercury and Amyotrophic Lateral Sclerosis. In S. Nabi, & B. Lew (Ed.), *Toxicity Effects of Mercury* (pp. 251-261). Aligarh, India: Springer India.

Natural Resources Defense Council (2016). A guide to protecting your family's health – Mercury in fish. [nrdc.org. Disponível em https://www.nrdc.org/sites/default/files/walletcard.pdf](https://www.nrdc.org/sites/default/files/walletcard.pdf)

Nguyen, D. (2016). *What Enzymes Does Mercury Inhibit?*. *Education.seattlepi.com*. Disponível em <http://education.seattlepi.com/enzymes-mercury-inhibit-4790.html>

Olshon, C.-G., & Hogstedt, C. (1981). Parkinson's disease and occupational exposure to organic solvents, agricultural chemicals and mercury--a case-referent study. *Scand J Work Environ Health* , 7 (4), 252-256.

Olson A.D. (2016). Mercury Toxicity Workup: Approach Considerations, Mercury Level Analysis, Imaging Studies. *Emedicine.medscape.com*. Disponível em <http://emedicine.medscape.com/article/1175560-workup?pa=e2XVVsdUFn21fAAjSZfuGO8fHJkRuZpuwb2I4BznHnF7r1T8bZ0RLnqk3NX8%2BaPeCG2xWz8jWk%2FgZ54>

Olson A.D. (2015). Mercury Toxicity Workup: Approach Considerations, Mercury Level Analysis, Imaging Studies. *Emedicine.medscape.com*. Disponível em <http://emedicine.medscape.com/article/1175560-workup>

Research, J. (2014). JPND. Obtido em 26 de Agosto de 2016, de Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research: <http://www.neurodegenerationresearch.eu/about/what/>

Shao, Y., Figeys, D., Ning, Z., Mailloux, R., & Chan, H. M. (2015). Methylmercury can induce Parkinson's-like neurotoxicity similar to 1-methyl-4-phenylpyridinium: a genomic and proteomic analysis on MN9D dopaminergic neuron cells. *The Journal of Toxicological Sciences*, 40(6), 817-828.

Sheehan, M. C., Burke, T. A., Navas-Acien, A., Breyse, P. N., McGready, J., & Fox, M. A. (2014). Global methylmercury exposure from seafood consumption and risk of development neurotoxicity: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*, 92, 254-269F.

The Fisheries Blog (2012). Mercury in fish, what should i eat?. The Fisheries Blog. Disponível em <https://thefisheriesblog.com/2012/10/01/mercury-in-fish-what-should-i-eat/>

United Nations. (2010). Executive summary of the document on guidance for identifying populations at risk from mercury exposure. Intergovernmental negotiating committee to prepare a global legally binding instrument on mercury (pp. 1-final). Chiba: United Nations Environment Programme.

United Nations. (2010). Guidelines on the environmentally sound management of elemental mercury and waste containing or contaminated with mercury. Intergovernmental negotiating committee to prepare a global legally binding instrument on mercury (pp. 1-final). Chiba: United Nations Environment Programme.

United Nations. (2010). Report on indicators to evaluate and track the health impacts of mercury and identify vulnerable populations. Intergovernmental negotiation committee to prepare a global legally binding instrument on mercury (pp. 1-final). Chiba: United Nations Environment Programme.

United States Environmental Protection Agency. (1997). Mercury Study Report to Congress. Executive Summary (pp. 1-final). United States Environmental Protection Agency.

Washington State Department of Health (2016). Healthy Fish Guide. Doh.wa.gov.
Disponível em
<http://www.doh.wa.gov/CommunityandEnvironment/Food/Fish/HealthyFishGuide>

Wells, B. G., DiPiro, J. T., Schwinghammer, T. L., & DiPiro, C. V. (2016). Manual de Farmacoterapia (9nd Edition ed.). AMGH Editora.

World Health Organization. (2007). Exposure to Mercury: A Major Public Health Concern. Preventing Disease Through Healthy Environments (pp. 1-4). Geneva: World Health Organization.

Yu, K. M., Lee, K. E., & Kim, Y. M. (2012). Methylmercury Exposure and Health Effects. *Journal of Preventive Medicine & Public Health* (6), 353-363.