



ARTIGO DE REVISÃO

Efeitos tóxicos de mercúrio sobre a pressão arterial e a contratilidade miocárdicaDalton Valentim Vassallo¹¹Doutor em Ciências Fisiológicas – Professor de Fisiologia na UFES/EMESCAM

Recebido em 2 de setembro de 2016

Artigo aprovado em 3 de outubro de 2016

Palavras-ChavesMercúrio;
Contratilidade
Miocárdica;
Toxicidade**Resumo**

A contaminação ambiental por metais pesados como o mercúrio (Hg), cádmio (Cd) e chumbo (Pb) produz consequências para a saúde em seres humanos. As ações de mercúrio são importantes neste contexto, devido à sua alta toxicidade e à alta mobilidade em ecossistemas que promovem toxicidade para muitos órgãos e tecidos do nosso corpo. As consequências para a saúde de tal exposição não são claramente compreendidas. O mercúrio tem sido usado por muitos anos em uma grande variedade de atividades humanas, e hoje em dia as fontes naturais e artificiais estão aumentando significativamente a exposição a este metal. Vários estudos mostram que a exposição de mercúrio induz alterações no sistema cardiovascular, como a hipertensão em seres humanos e animais. Em preparações isoladas do miocárdio, o mercúrio, em concentrações μM , produz um efeito inotrópico positivo seguido por um efeito tóxico com inotropismo negativo em concentrações mais elevadas. O metal produz efeito redutor potente da atividade da ATPase miosínica e, em corações isolados, promove a redução da pressão desenvolvida, da frequência cardíaca e aumenta a incidência de arritmias. Sobre os vasos produz vasoconstrição

periférica e pulmonar importante. Em animais anestesiados também reduz a pressão arterial e provoca bradicardia. A redução da pressão arterial é devido ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca diastólica e hipertensão pulmonar. Nos últimos anos, focamos esforços voltados utilizando as mesmas preparações usando concentrações nanomolares de mercúrio. Essas concentrações mostraram, efeitos tóxicos depois de algum tempo de tratamento, explicado pelo fato de que as células concentram mercúrio. Além disso, promovendo exposição crônica ao mercúrio por 30 dias observamos efeitos cardiovasculares que mostravam: nenhum aumento da pressão arterial; parâmetros hemodinâmicos com uma única alteração, o aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; em corações isolados observou-se redução da pressão desenvolvida e das derivadas temporais de pressão em condições basais e em quase todos os valores de pressão diastólica estudados; diminuição da resposta β -adrenérgica; o tratamento não altera os parâmetros contráteis dos músculos papilares do ventrículo esquerdo, mas aumenta a atividade da Ca^{2+} -ATPase miosínica e inibiu a atividade específica de Na, K-ATPase; e promove disfunção endotelial coronariana pelo aumento da produção de radicais livres. Os resultados descritos nesta revisão indicam que a exposição de mercúrio, mesmo em doses baixas, afeta a função cardiovascular. Como resultado, os valores de referência que definem os limites para a ausência de perigo devem ser reduzidos.

*Autor para correspondência:

dalton.vassalo@emescam.br

Introdução

O uso de metais pesados tem íntima ligação à história do homem. Desde a pré-história o homem descobriu os metais como importante material para fabricação de utensílios e ferramentas. Entretanto, os registros referentes aos metais não são somente aqueles que relatam os seus benefícios. Metais pesados, tais como mercúrio (Hg), cádmio (Cd) e chumbo (Pb) são contaminantes ambientais e tóxicos para diversos órgãos e tecidos do nosso organismo.^{12,30} O mercúrio se destaca neste contexto, devido à sua elevada toxicidade e grande mobilidade nos ecossistemas.³⁶

O Hg^{2+} vem sendo utilizado comercialmente e na medicina por séculos. No passado, comumente constituía muitas medicações e hoje ainda, é o principal conservante empregado em vacinas. Mesmo com o conhecimento da sua toxicidade, embora em escala menor, ainda permanece sendo utilizado em equipamentos hospitalares, como termômetros e esfigmomanômetros e, comercialmente, em lâmpadas fluorescentes e baterias. Desta forma, o seu uso leva à exposição tanto ocupacional como acidental.¹³ Muitos organomercuriais foram utilizados como praguicidas (eventualmente, de forma desaconselhada, ainda são empregados), outros seguem tendo aplicação médica

como antisséptico (como o sal sódico do ácido *o*-etilmercúrio, conhecido comercialmente como Merthiolate) e também já houve a era dos diuréticos mercuriais (Azevedo, 2003).

O Hg é absorvido sob a forma de vapor (por via pulmonar), através do trato gastro-intestinal (ingestão oral, forma solúvel), ou pela pele e glândulas sebáceas (forma insolúvel), distribuindo-se e acumulando-se em quase todos os órgãos e tecidos do nosso organismo.^{11,38}

As formas químicas mais comuns, que permitem estas modalidades de absorção, são a de HgCl₂, que é solúvel em água, a de metil mercúrio, bem absorvido pela via digestiva e que, comumente, se acumula em animais como peixes (daí a absorção por seres humanos que se alimentam destes animais), e a de mercúrio metálico (que gera vapores ou aerossóis) que pode ser absorvido devido à sua alta solubilidade em lipídeos. Após absorção o Hg concentra-se, principalmente, nos rins e no tecido nervoso. Seus efeitos já são conhecidos sobre o sistema nervoso central, promovendo lesões graves e irreversíveis; sobre o rim, promovendo lesões tubulares e glomerulares; sobre os intestinos (ação cáustica do Hg responsável pela forma aguda dos transtornos digestivos), gerando quadros graves de diarreia por lesão da mucosa intestinal, além de efeitos tóxicos sobre outros órgãos e tecidos (hidroargirismo crônico). A intoxicação crônica por Hg provém da absorção de pequenas quantidades, por períodos prolongados de tempo, geralmente resultado de exposição de origem profissional.

Considerando que o mercúrio pode ser concentrado dentro das células, apresentando concentrações intracelulares maiores do que as plasmáticas,¹¹ o nosso propósito é descrever uma série de resultados experimentais acerca dos efeitos agudos e crônicos de concentrações observadas em indivíduos expostos a esse metal,

como as obtidas após a retirada de obturações de amálgama dentário, sobre o aparelho cardiovascular, tendo em vista que hoje o mercúrio é largamente utilizado em produtos industrializados, técnicas diversas e pode ser acumulado em alimentos, ou absorvido sob formas diversas, nas indústrias de extração.

A EPA¹⁷ (US Environmental Protection Agency's, 1997) recomenda valor de referência de mercúrio no sangue, onde a exposição é considerada sem efeito adverso de 5,8 ng/ml (~21,6 nM)^{24,37,40} e estima que cada amálgama dental libere de 3 a 17 µg de vapor de mercúrio por dia. Em indivíduos com restauração de amálgama a concentração de mercúrio inorgânico no sangue é de cerca de 4,3ng/ml(~16 nM).⁴⁹ Indivíduos com mais de seis restaurações de amálgama tem em média 2,3 µg Hg/g de tecido⁸ e podem chegar, em alguns casos, a 380 µg Hg/g.²⁰ A concentração no sangue, relatada em populações não expostas, é de aproximadamente 3ng/ml (~11 nM)⁵³ e em estudo com trabalhadores expostos ao mercúrio foi encontrada concentração sanguínea de mercúrio 10,8 ± 1,3 ng/ml (~39,6 nM) e de 1,6 ± 0,2 ng/ml em indivíduos controles.²⁵ Os valores séricos em residentes da província de Guizhou na China, uma típica área contaminada foi de 7,5 ± 3,2 ng/ml (~27,5 nM) enquanto em indivíduos não expostos foi de 0,91 ± 0,3 ng/ml.¹⁰ Crianças espanholas, consumidoras de dieta rica em peixe, possuem concentração de mercúrio no cabelo três vezes maior quando comparados a crianças que não consomem peixe (1,4 ng/g vs 0,49 ng/g), concentração esta superior a recomendada pela EPA (1 ng/g).¹⁶ Em populações que vivem na bacia Amazônica e que utilizam os peixes como principal fonte proteica da alimentação as concentrações de mercúrio no cabelo chegaram a até 150 µg/g, sendo que somente 2 dos 40 municípios estudados possuem a

concentração de mercúrio média abaixo do valor recomendado pela OMS.⁴ A OMS (WHO, 1990) estipula uma concentração menor que 6 µg/g de mercúrio como aceitável em cabelo de humanos.⁵³

As alterações funcionais promovidas pelo mercúrio muitas vezes vêm acompanhadas de alterações em um ou mais processos envolvidos no mecanismo de acoplamento excitação-contracção como: 1) inibição a Na⁺-K⁺-ATPase;^{1,2} 2) inibição da Ca²⁺-ATPase miosínica;³⁵ 3) inibição da bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático;²⁹ 4) inibição Ca⁺⁺-Mg⁺⁺-ATPase⁴⁶ e 5) diminuição da capacidade antioxidante plasmática e aumento significativo de radicais livres circulantes.²⁶

Su & Chen⁴⁸ mostraram que o metilmercúrio promove um efeito bifásico em tecido atrial de ratos. Inicialmente, quando os tecidos atriais estão expostos a pequenas concentrações (0,5 a 2 ppm), ocorre um efeito inotrópico positivo, acompanhado por déficit de contratilidade à medida que a concentração do metal aumenta (2 a 50 ppm). Esses achados funcionais foram acompanhados por alterações estruturais em músculos papilares e em átrios, como dilatação da mitocôndria e do retículo sarcoplasmático (RS). Outros estudos também mostram como diferentes concentrações de HgCl₂ influenciam na força contrátil de músculos papilares e tiras de ventrículo direito, alteram a cinética do cálcio ativador; a atividade das proteínas contráteis, o funcionamento do RS.^{3,9,14,18,39}

Além disso, considerando que pouco se conhecia sobre os efeitos desse metal sobre a atividade cardiocirculatória, iniciamos em nosso laboratório, desde 1991, estudos sobre efeitos tóxicos agudos do mercúrio sobre o aparelho cardiovascular. Até então, poucos estudos tinham demonstrado, como

descrito acima, que o mercúrio diminuía a contratilidade miocárdica e promovia queda da pressão arterial.^{43,48} Com base nas ações bioquímicas do mercúrio, inibição da atividade de ATPases (Na,K-ATPase e Ca-ATPase), por interação com os grupamentos SH das proteínas,^{11,32,39,41,42} dados de nosso laboratório mostraram que o metal tem efeito similar aos digitálicos em pequenas concentrações (0,5 a 1 µM - efeito inotrópico positivo) seguido da depressão da contratilidade em concentrações maiores.^{39,50} Essas observações estão baseadas no fato de que o mercúrio, mesmo nestas baixas concentrações, é capaz de inibir a atividade da Na,K-ATPase¹¹ levando ao aumento da concentração intracelular de Na, que por sua vez reduz a atividade do trocador Na/Ca, aumentando o Ca intracelular.⁵⁻⁷ O Ca é então captado pelo retículo sarcoplasmático, aumentando a sua concentração nesta organela. Este efeito, mesmo pequeno, é capaz de, durante ativação da contração, levar a pequenos aumentos na liberação de Ca ativador pelo retículo sarcoplasmático, gerando maior resposta contrátil.

Um aspecto interessante é que os efeitos sobre o aumento da força desenvolvida foram percentualmente menores do que os efeitos sobre a derivada temporal da força. Essa aumentava mais precocemente e voltava às condições basais com concentração de mercúrio, que já deprimia o desenvolvimento de força.³⁹ Como a derivada temporal é inversamente proporcional ao tempo, observamos que o mercúrio interage com os canais de rianodina do retículo sarcoplasmático e aceleram a liberação de cálcio do retículo, o que promove um aumento mais acentuado da derivada.^{9,39} Outro aspecto, observado em fatias de ventrículo direito, é que a exposição ao mercúrio (20 nM) acentuava efeitos de intervenções inotrópicas positivas, já que o metal aumentava a concentração intracelular de cálcio.

Estudos mostram que no sistema cardiovascular o mercúrio promove diminuição da pressão arterial, da frequência cardíaca, aumento do intervalo PR do eletrocardiograma e elevada incidência de arritmias e bloqueio de condução atrioventricular.³³ Sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca de ratos anestesiados, a injeção de mercúrio, por via sistêmica (5 mg/kg de HgCl₂ em ratos), promove queda importante da pressão arterial e da frequência cardíaca.⁴⁴ Nossos resultados também demonstraram que esses efeitos são acompanhados de aumento de pressão diastólica, tanto no ventrículo esquerdo, como no direito, de aumento da pressão sistólica do ventrículo direito e queda da pressão sistólica do ventrículo esquerdo. O aumento da pressão sistólica do ventrículo direito mostrava uma correlação linear negativa com a pressão parcial de oxigênio. Considerando que a redução da pressão parcial de oxigênio promove vasoconstrição pulmonar, este achado explica a hipertensão pulmonar. Entretanto, a perfusão de leito arterial pulmonar com exposição ao mercúrio também mostrou uma vasoconstrição pulmonar importante.⁴⁴ Assim, dois efeitos importantes contribuem para o desenvolvimento da hipertensão pulmonar, a redução da pressão parcial de oxigênio e o efeito vasoconstritor promovido pelo mercúrio.

Pudemos comprovar que sobre o coração, tanto em preparações isoladas como em ratos anestesiados, o efeito inotrópico negativo devia-se à inibição da ATPasemiosínica e a uma sobrecarga de cálcio (calciumoverload), associados ao aumento da produção de radicais livres. Entretanto, em animais anestesiados, a queda da pressão arterial provocada pela administração aguda de mercúrio acompanhava-se, também, de um quadro de insuficiência cardíaca diastólica e hipertensão pulmonar. Esta última era resultado de um potente efeito

vasoconstritor do mercúrio sobre os vasos pulmonares.

Interessantemente, a bradicardia resultante da exposição aguda ao mercúrio é bloqueada pela atropina. Paralelamente ocorre diminuição da resposta hipotensora e cronotrópica negativa à acetilcolina. Esse último fato deveu-se ao fato de que a administração aguda de Hg promove aumento da atividade da colinesterase plasmática e miocárdica.⁴⁴

Porém, a exposição aguda em concentração nanomolar aumentou a pressão arterial sistólica, diastólica, frequência cardíaca e reatividade pressórica à fenilefrina.³⁴ Além disso, Cunha et al.¹⁴ mostraram que o efeito tóxico do mercúrio sobre a contratilidade ventricular é diferenciada para os ventrículos direito e esquerdo, já que no primeiro o mercúrio provoca aumento da contratilidade, fato que contradiz resultados, de nosso laboratório, obtidos com preparações de ventrículo esquerdo, tanto em papilares isolados como com corações perfundidos.^{39,50} Outro achado interessante é que o tratamento agudo mercúrio (20 µM) em fatias de ventrículo direito promove potencialização de efeitos inotrópicos promovidos por aumento de cálcio extracelular e por estimulação β-adrenérgica com isoproterenol.¹⁸ Esse efeito encontra suporte na inibição da bomba de sódio pelo mercúrio, que aumenta o sódio intracelular e reduz a atividade do trocador Na/Ca, aumentando o cálcio intracelular.

Em corações isolados a exposição ao metal promove aumento da pressão diastólica do ventrículo esquerdo³ de corações expostos agudamente a 20 nM de HgCl₂ e aumento, dose-dependente (0,1 a 3 µM de HgCl₂), desse parâmetro em ventrículo direito.¹⁴ O mercúrio também promove diminuição da pressão sistólica isovolumétrica do ventrículo esquerdo, imediatamente após exposição

a 0,5; 1; 2; 10 μM e após 30 minutos de exposição a 20 nM.^{3,33} No entanto, a exposição ao metal não modifica a resposta dos corações ao estiramento, ou seja, esses corações possuem o mecanismo de autorregulação heterométrica preservado.³³

Além disso, o mercúrio tem ações diretas sobre os vasos. Em nosso laboratório, estudando o leito vascular caudal de ratos, já observamos que o mercúrio tem ações vasoconstritoras resultantes da redução da atividade vasodilatadora dependente do endotélio e da formação de anions superóxido, estimulando a produção de vasoconstrictores derivados da via da ciclooxigenase.¹⁵ Em artérias caudais de ratos, o HgCl_2 (6 nM) aumenta a resposta contrátil à fenilefrina e à produção de angiotensina II por ativação da enzima conversora de angiotensina local.⁵¹

Os resultados descritos acima foram obtidos com concentrações micro e nanomolares de mercúrio. Entretanto, recentemente, outros trabalhos têm demonstrado que concentrações de mercúrio, no sangue e no plasma, aumentam após a retirada de obturações de amálgama dentário^{7,28,31} e, além disso, Salonen *et al.*⁴⁵ mostraram dados sugestivos de correlação entre o consumo de alimentos com altas concentrações de mercúrio e doenças cardiovasculares. Outros estudos também correlacionam a exposição ao mercúrio com aumento do risco de ocorrência de infarto do miocárdio e de doenças coronarianas.^{23,54} Em habitantes da Amazônia, que estão expostos ao mercúrio através do consumo frequente de peixes, foi observada forte correlação positiva entre concentrações sanguíneas de Hg e pressão arterial sanguínea.¹⁹

A partir de 2006, com a aprovação de um Convênio Internacional pela CAPES, com a Universidade Autónoma de Madrid (UAM), na Espanha, iniciamos estudos das ações crônicas de

concentrações nanomolares de mercúrio.⁵² Na atualidade as pesquisas e publicações, em nível nacional e internacional, dos efeitos tóxicos sobre o aparelho cardiovascular, promovidos por tratamento crônico com baixas concentrações de mercúrio são, em quase sua totalidade, geradas em nosso laboratório e na UAM. Nesse estudo ratos Wistar normotensos receberam, durante 30 (trinta) dias, baixas doses de mercúrio. Os animais foram submetidos a medidas de pressão arterial, controle metabólico e, posteriormente, realizamos estudos de reatividade vascular com anéis da artéria aorta e artérias mesentéricas de resistência. Alguns resultados importantes já foram obtidos, e dentre eles, podemos destacar os seguintes: Ao final do tratamento os ratos expostos ao mercúrio apresentavam níveis sanguíneos de mercúrio de $7,97 \pm 0,59$ ng/mL, valores compatíveis com aqueles encontrados em indivíduos expostos.⁵²

Não observamos alteração na PAS. Com relação aos efeitos cardíacos e hemodinâmicos do tratamento com mercúrio por 30, dias observamos que os parâmetros hemodinâmicos mostraram uma única alteração, aumento da pressão diastólica final de VE (PDFVE) no grupo Mercúrio em relação ao Controle. No entanto, em corações isolados observamos, no grupo exposto ao HgCl_2 , diminuição da pressão desenvolvida e das derivadas temporais na condição basal e em praticamente todas as pressões diastólicas estudadas. Os corações do grupo Mercúrio também apresentaram diminuição da resposta β -adrenérgica.^{21,22}

No entanto, o tratamento crônico com HgCl_2 não foi capaz de alterar os parâmetros contráteis em músculos papilares do VE, mas aumentou a atividade da Ca^{2+} -ATPase miosínica e inibiu a atividade específica da NKA. Possivelmente, o aumento da PDFVE *in*

vivo e o efeito inotrópico negativo em corações isolados se devem à inibição da NKA, que causa aumento da concentração intracelular de cálcio, induzindo defeito no relaxamento por sobrecarga de cálcio no músculo cardíaco. Como os parâmetros hemodinâmicos encontram-se preservados *in vivo*, podemos especular que fatores neuro-humorais estejam participando da manutenção do inotropismo cardíaco e pressão arterial. O aumento da atividade da Ca^{2+} ATPase miosínica também poder ser um mecanismo compensatório do músculo cardíaco.

Sugerimos que a diminuição da resposta β -adrenérgica é consequência da dessensibilização dos receptores β cardíacos, por uma ativação simpática aumentada, como mecanismo compensatório, durante a exposição ao $HgCl_2$.

Em resumo, sobre o miocárdio e sobre vasos coronarianos o tratamento com Hg por 30 dias mostrou:

- 1) Não se observa aumento da pressão arterial.
- 2) Os parâmetros hemodinâmicos mostraram uma única alteração, aumento da pressão diastólica final de VE.
- 3) Em corações isolados observamos, no grupo exposto ao $HgCl_2$, diminuição da pressão desenvolvida e das derivadas temporais na condição basal e em praticamente todas as pressões diastólicas estudadas e diminuição da resposta β -adrenérgica.
- 4) O tratamento não foi capaz de alterar os parâmetros contráteis em músculos papilares do VE, mas aumentou a atividade da Ca^{2+} ATPase miosínica e inibiu a atividade específica da NKA.
- 5) Disfunção endotelial coronariana por aumento de produção de radicais livres.

Podemos concluir que à exposição a baixa concentração de $HgCl_2$ promove

efeito inotrópico negativo em corações isolados, déficit de relaxamento *in vivo*, aumento da ATPase miosina e inibição da NKA.

Referências

1. Anner BM, Moosmayer M, Imesch E. Mercury blocks Na-K-ATPase by a ligand-dependent and reversible mechanism. *Am J Physiol.* 1992; 262: 830-6.
2. Anner BM, Moosmayer M. Mercury inhibits Na-K-ATPase primarily at the cytoplasmic side. *Am J Physiol.* 1992; 262: 843-8.
3. de Assis GP, Silva CE, Stefanon I, Vassallo DV. Effects of small concentrations of mercury on the contractile activity of the rat ventricular myocardium. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2003; 134(3): 375-83.
4. Bastos WR, Gomes JP, Oliveira RC, Almeida R, Nascimento EL, Bernardi JV, et al. Mercury in the environment and riverside population in the Madeira River Basin, Amazon, Brazil. *Sci Total Environ.* 2006; 368(1): 344-51.
5. Blaustein MP. Sodium/calcium exchange and the control of contractility in cardiac muscle and vascular smooth muscle. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988; 12 suppl 5: 56-68.
6. Blaustein MP, Ambesi A, Bloch RJ, Goldman WF, Juhaszova M, Lindenmayer GE, et al. Regulation of vascular smooth muscle contractility: roles of the sarcoplasmic reticulum (SR) and the sodium/calcium exchanger. *Jpn J Pharmacol.* 1992; 58 Suppl 2: 107P-114P.
7. Blaustein MP, Lederer WJ. Sodium/Calcium exchange: Its physiological implications. *Physiol Rev.* 1999; 3: 763-854.

8. Björkman L, Sandborgh-Englund G, Ekstrand J. Mercury in saliva and feces after removal of amalgam fillings. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997;144(1):156-62.
9. Brunder DG, Dettbarn C, Palade P. Heavy metal-induced Ca²⁺ release from sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem.* 1988; 263: 18785-92.
10. Chen C, Qu L, Li B, Xing L, Jia G, Wang T, et al. Increased oxidative DNA damage, as assessed by urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine concentrations, and serum redox status in persons exposed to mercury. *Clin Chem.* 2005; 51(4):759-67.
11. Clarkson TW. The pharmacology of mercury compounds. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 1972; 12: 375-406.
12. Clarkson TW. Mercury - An element of mystery. *New Engl J Med.* 1990; 323: 1137-39.
13. Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The Toxicology of Mercury — Current Exposures and Clinical Manifestations. *New Engl J Med.* 2003; 349: 1731-37.
14. Cunha FN, de Assis GP, Silva CE, Stefanon I, Pinto VD, Vassallo DV. Effects of mercury on the contractile activity of the right ventricular myocardium. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2001; 41(3): 374-80.
15. da Cunha V, Souza HP, Rossoni LV, França AS, Vassallo DV. Effects of mercury on the isolated perfused rat tail vascular bed are endothelium-dependent. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2000; 39:124-30.
16. Díez S, Delgado S, Aguilera I, Astray J, Pérez-Gómez B, Torrent M, et al. Prenatal and Early Childhood Exposure to Mercury and Methylmercury in Spain, a High-Fish-Consumer Country. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2009; 56:615-22.
17. EPA. Mercury Study Report to Congress. U. S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. 1997
18. Falcochio D, Assis GP, Stefanon I, Vassallo DV. Small concentrations of mercury enhances positive inotropic effects in the rat ventricular myocardium. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2005; 20:22-5.
19. Fillion M, Mergler D, Sousa Passos CJ, Larribe F, Lemire M, Guimarães JR. A preliminary study of mercury exposure and blood pressure in the Brazilian Amazon. *Environ Health.* 2006; 5:29.
20. Fredén H, Helldén L, Milleding P. Mercury content in gingival tissues adjacent to amalgam fillings. *Odontol Rev.* 1974; 25:207-10.
21. Furieri LB, Fioresi M, Junior RF, Bartolomé MV, Fernandes AA, Cachofeiro V, et al. Exposure to low mercury concentration in vivo impairs myocardial contractile function. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011; 255: 193-9.
22. Furieri LB, Galán M, Avedaño MS, García-Redondo AB, Aquado A, Martínez S, et al. Endothelial dysfunction of rat coronary arteries after exposure to low concentrations of mercury is dependent on reactive oxygen species. *Br J Pharmacol.* 2011; 162: 1819-31.
23. Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer P, Bode P, Aro A, Gómez-Aracena J, et al. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *New Eng J Med.* 2002; 347: 1747-54.
24. Golpon HA, Püchner A, Schmidt L, Jungclas H, Barth P, Welte T, et al. Mercury contamination of rat amylin mimics vasoactivity and cytotoxic effects. *Peptides.* 2003; 24(8):1157-62.
25. Gupta M, Bansal JK, Khanna CM. Blood mercury in workers exposed to the preparation of mercury cadmium

telluride layers on cadmium telluride base. *Ind Health*. 1996; 34:421-5.

26. Gutierrez LL, Mazzotti NG, Araújo AS, Klipel RB, Fernandes TR, Llesuy SF, et. al. Peripheral markers of oxidative stress in chronic mercuric chloride intoxication. *Braz J Med Biol Res*. 2006; 39:767-72.

27. Halbach S, Kremers L, Willruth H, Mehl A, Welzl G, Wack FX, et al. Systemic transfer of mercury from amalgam fillings before and after cessation of emission. *Environ Res*, 1998, 77:115-23.

28. Halbach S, Welzl G, Kremers L, Willruth H, Mehl A, Wack FX, et al. Steady-state transfer and depletion kinetics of mercury from amalgam fillings. *Sci Total Environ*. 2000, 259: 13-21.

29. Hechtenberg S, Beyersmann D. Inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase activity by cadmium, lead and mercury. *Enzyme* 1991; 45:109-115.

30. Klaassen CD. Heavy metals and the heavy-metal antagonists. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. Pergamon Press, New York. 1990; p.1592-1614.

31. Langworth S, Sallsten G, Barregard L, Cynkier I, Lind ML, Soderman E. Exposure to mercury vapor and impact on health in the dental profession in Sweden. *J Dent Res*. 1997; 76:1397-1404.

32. Magour S, Maser H, Greim H. The effect of mercury chloride and methyl mercury on brain microsomal Na⁺-K⁺-ATPase after partial delipidisation with lubrol. *Pharmacol Toxicol*. 1987; 60: 184-6.

33. Massaroni L, Rossoni LV, Amaral SM, Stefanon I, Oliveira EM, Vassallo DV. Hemodynamic and electrophysiological acute toxic effects

of mercury in anesthetized rats and in langendorff perfused rat hearts. *Pharmacol Res*. 1995; 32:27-36.

34. Machado AC, Padilha AS, Wiggers GA, Siman FD, Stefanon I, Vassallo DV. Small doses of mercury increase arterial pressure reactivity to phenylephrine in rats. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2007; 24(2):92-7.

35. Moreira CM, Oliveira EM, Bonan CD, Sarkis JJ, Vassallo DV. Effects of mercury on myosin ATPase in the ventricular myocardium of the rat. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2003; 135(3): 269-75.

36. Nascimento ES, Chasin AAM. Ecotoxicologia do mercúrio e seus compostos. *Cadernos de Referência Ambiental*. 2001; 1: 176 p.

37. National Academy of Sciences. *Toxicological effects of methylmercury*. Washington, DC. National Research Council, 2000.

38. Nielsen JB, Andersen O. Disposition and retention of mercury chloride in mice after oral and parenteral administration. *J Toxicol Environ Health*. 1990; 30: 167-80.

39. Oliveira EM, Rocha JBT, SarkisJJF. In vitro and in vivo effects of HgCl₂ on synaptosomal ATP diphosphohydrolase (EC 3.6.1.5) from cerebral cortex of developing rats. *Arch Intern Physiol Bioch Biophys*. 1994; 102: 97-102.

40. Rice DC. The US EPA reference dose for methylmercury: sources of uncertainty. *Environ Res*. 2004; 95(3):406-13.

41. Rajanna B, Chetty CS, Rajanna S. Effect of mercury chloride on the kinetics of cationic and substrate activation or the rat brain microsomal ATPase system. *Biochem Pharmacol*. 1990; 39:1935-40.

42. Reddy RS, Jinna RR, Uzodinma JE, Desai D. In vitro effect of mercury and cadmium on brain Ca^{2+} -ATPase of the catfish *Ictalurus punctatus*. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1988; 41: 324-8.
43. Rhee HM, Choi BH. Hemodynamic and electrophysiological effects of mercury in intact anesthetized rabbits and in isolated perfused hearts. *Exp Mol Pathol*. 1989; 50: 281-90.
44. Rossoni LV, Amaral SM, Vassallo PF, França A, Oliveira EM, Varner, KJ, et al. Effects of mercury on the arterial blood pressure of anesthetized rats. *Braz J Med Biol Res*. 1999; 32(8): 989-97.
45. Salonen JT, Seppanen K, Nyyssonen K, Korpela H, Kauhanen J, Kantola M, et al. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern finnish men. *Circulation*. 1995; 91: 645-55.
46. Shamoo AE, MacLennan DH. Separate effects of mercurial compounds on the ionophoric and hydrolytic functions of the $(Ca^{++} + Mg^{++})$ -ATPase of sarcoplasmic reticulum. *J Membr Biol*. 1975; 25:65-74.
47. Stern AH. A review of the studies of the cardiovascular health effects of methylmercury with consideration of their suitability for risk assessment. *Environ Res*. 2005; 98:133-42.
48. Su JY, Chen WJ. The effects of methylmercury on isolated cardiac tissues. *Am J Pathol*. 1979; 95: 753-64.
49. Vamnes JS, Eide R, Isrenn R, Höl PJ, Gjerdet NR. Diagnostic value of a chelating agent in patients with symptoms allegedly caused by amalgam fillings. *J Dent Res*. 2000; 79:868-74.
50. Vassallo DV, Moreira CM, Oliveira EM, Bertollo DM, Veloso TC. Effects of mercury on the isolated heart muscle are prevented by DTT and cysteine. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1999;156:113-8.
51. Wiggers GA, Stefanon I, Padilha AS, Peçanha FM, Vassallo DV, Oliveira EM. Low nanomolar concentration of mercury chloride increases vascular reactivity to phenylephrine and local angiotensin production in rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2008; 147: 252-60.
52. Wiggers GA, Peçanha FM, Briones AM, Pérez-Girón JV, Miguel M, Vassallo DV, et al. Low mercury concentrations cause oxidative stress and endothelial dysfunction in conductance and resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 295(3): H1033-H1043.
53. World Health Organization (WHO). Preventing disease through healthy environments exposure to mercury: a major Public Health concern, 1990.
54. Yoshizawa K, Rimm EB, Morris JS, Spate VL, Hsieh CC, Spiegelman D, et al. Mercury and the risk of coronary heart disease in men. *New Engl J Med*. 2002; 347: 1755-60.

Como citar este artigo:

Vassallo DV. Efeitos tóxicos de mercúrio sobre a pressão arterial e a contratilidade miocárdica. *Salus J Health Sci*. [periódico na internet] 2016;2(3):1-10.

Disponível: <http://www.salusjournal.org>