



## ARTIGO DE REVISÃO

**Efeitos da exposição crônica ao mercúrio em circulações especiais****Lorena Barros Furieri<sup>1</sup>; Franck Maciel Peçanha<sup>2</sup>; Giulia Alessandra Wiggers<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Doutora, Professora do Departamento de Enfermagem, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.

<sup>2,3</sup> Doutor, Professor da Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana, RS, Brasil.

Recebido em 2 de setembro de 2016

Artigo aprovado em 3 de outubro de 2016

**Palavras-Chaves**

mercúrio, artérias coronárias, artérias cerebrais, inervação vascular

**Resumo**

Já está bem demonstrado que a exposição ao mercúrio, seja ele orgânico ou inorgânico, é um fator de risco cardiovascular. A exposição crônica ao mercúrio é considerada fator de risco para o desenvolvimento de diferentes tipos de doenças e, mais recentemente, foi observado o importante efeito deletério que este tipo de exposição provoca no sistema vascular. Neste trabalho serão discutidos os efeitos sobre os leitos vasculares coronariano, cerebral e mesentérico superior. A exposição durante 30 dias ao HgCl<sub>2</sub> promove disfunção endotelial em artérias coronárias, evidenciado por redução da biodisponibilidade de NO relacionado ao aumento do estresse oxidativo. Em artérias cerebrais, o mesmo modelo de exposição à baixa concentração de mercúrio leva a uma redução do relaxamento a BK e aumento da contração a 5-HT, também por redução da biodisponibilidade de NO. A exposição ao metal participa do desenvolvimento de vasoespasmos em artérias basílicas. Além das alterações na atividade vasoconstrictora e vasodilatadora induzida por fármacos, o tratamento com mercúrio também aumenta a resposta vasoconstrictora à estimulação elétrica. E que essa alteração se deve a modificações na modulação nitrérgica e adrenérgica em artérias mesentéricas superiores, por redução da liberação e biodisponibilidade de NO via nNOS e aumento da liberação de ânion superóxido e noradrenalina. A

exposição ocupacional ou ambiental ao mercúrio é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico.

\*Autor para correspondência:

lorafurieri@yahoo.com.br

## Introdução

O mercúrio é um contaminante que afeta a saúde humana e ambiental.<sup>1</sup> Os efeitos à saúde humana dependem de sua forma química, já que as fontes de exposição, os órgãos alvo, a toxicidade e o metabolismo diferem muito entre elas.<sup>2</sup>

A exposição ocupacional ao mercúrio, normalmente, resulta da exposição ao mercúrio inorgânico e ao mercúrio elementar como vapor. Dentistas, técnicos de consultórios odontológicos, trabalhadores de indústrias de cloro e soda, mineiros, trabalhadores de indústrias de equipamentos de medição e de lâmpadas fluorescente são os principais indivíduos expostos.<sup>3-5</sup>

A concentração de vapor de mercúrio elementar considerada segura para inalação crônica pela OMS é de 0,2 µg/m<sup>3</sup>/Kg/dia. A concentração não deve exceder 1 µg/m<sup>3</sup> no ar ano.<sup>6</sup>

A exposição ao mercúrio orgânico ocorre, basicamente, pela ingestão de peixes contaminados (metil-mercúrio) e pela exposição ao etilmercúrio contido em cosméticos e em vacinas contendo o conservante timerosal.<sup>7,8</sup> O Brasil é um dos poucos países em desenvolvimento que ainda permitem e disponibilizam para a população vacinas contendo timerosal.<sup>9</sup> A exposição intrauterina e de crianças já se mostrou capaz de alterar o desenvolvimento neurológico.<sup>8</sup>

Em encontro realizado em 2010 (The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) foi discutido que os efeitos benéficos do consumo de peixe para o neurodesenvolvimento infantil são

reduzidos quando há contaminação pelo metilmercúrio).<sup>10</sup>

De acordo com a OMS, pessoas que consomem peixes e frutos do mar uma ou mais vezes por dia podem ter concentrações de mercúrio em cabelo alcançando até 10 µg/g. No entanto, em indivíduos que não consomem peixes habitualmente, as concentrações não podem exceder 1 a 2 µg/g.<sup>11</sup> No Brasil, a recomendação do Ministério da Saúde é a ingestão de até 400g de pescado com concentração de 0,5 µg/g de mercúrio consumido por adulto semanalmente.<sup>12</sup>

Os casos de exposição ao mercúrio mais graves ocorreram no Iraque e em Minamata (Japão). Em Minamata, entre as décadas de 20 e 60, uma empresa japonesa especializada na produção de acetaldeído e PVC despejava metilmercúrio diretamente na baía da cidade. Estima-se que em quatro décadas foram despejados cerca de 150 toneladas de metilmercúrio na baía, levando à contaminação de peixe e à contaminação da população que comia esses peixes contaminados. No total, dois milhões de pessoas foram expostas, 900 pessoas morreram e 3000 pessoas sofreram a “Doença de Minamata”, que é caracterizada por convulsões severas, surtos de psicose, perda de consciência e coma.<sup>3,13</sup>

No Iraque, entre o fim da década de 60 e início da década de 70, outro caso de intoxicação populacional por mercúrio ocorreu. Grãos de soja e cevada foram tratados com fungicidas mercuriais e deveriam ser utilizados exclusivamente para plantio. No entanto, famílias utilizaram esses grãos para produção direta de pães e de outros alimentos. Após ingestão de mercúrio orgânico presente nos pães e

outros alimentos produzidos com os grãos contaminados, 6900 pessoas foram hospitalizadas, 475 pessoas morreram e 15 crianças nasceram com anormalidades congênitas.<sup>14</sup>

No Brasil, a bacia amazônica é o local onde há maior contaminação por mercúrio. A preocupação decorrente da contaminação pelo metal surgiu na década de 80 pela grande quantidade de metal lançado no ambiente pelas atividades de garimpo iniciadas em 1979. A exposição populacional se dava pela inalação do vapor de mercúrio pelos garimpeiros e pelo consumo de peixes contaminados com metilmercúrio.<sup>15</sup>

O consumo de peixes contaminados com mercúrio é uma importante fonte de exposição na bacia amazônica. A população ribeirinha possui altas concentrações de mercúrio no cabelo, além de correlação positiva entre exposição ao mercúrio e pressão arterial sanguínea.<sup>16</sup>

O mercúrio elementar e seus compostos orgânicos e inorgânicos podem causar sérios danos aos diversos órgãos e tecidos do organismo humano, tanto após exposição aguda quanto crônica.<sup>17</sup> No sistema renal, eles são responsáveis por lesão glomerular, injúria tubular, insuficiência renal e apoptose.<sup>18</sup> No trato gastrointestinal, os compostos inorgânicos e o mercúrio metálico provocam estomatites, náuseas, vômitos, dores abdominais, anorexia, diarreias, colite, necrose da parede intestinal, hematêmese, salivagem excessiva e até perda dos dentes.<sup>19,20</sup>

No sistema nervoso central (SNC) os efeitos mais frequentes da exposição ao mercúrio inorgânico são: irritabilidade, fadiga, mudanças comportamentais, tremores, cefaleia, perda auditiva e cognitiva, disartria, incoordenação motora e alucinações. A exposição ao metilmercúrio leva a alterações graves no desenvolvimento do SNC.<sup>20,21</sup>

A exposição crônica ao mercúrio é considerada fator de risco para o

desenvolvimento de diferentes tipos de doenças e, mais recentemente, foi observado o importante efeito deletério que este tipo de exposição provoca no sistema vascular. Sendo assim, é necessário conhecer os efeitos, bem como os mecanismos de ação, do mercúrio sobre o sistema vascular. Neste trabalho serão discutidos os efeitos sobre os leitos vasculares coronariano, cerebral e mesentérico.

#### - Artérias coronárias

Wiggers e colaboradores (2008) desenvolveram um modelo experimental de exposição durante 30 dias ao  $HgCl_2$ , no qual os ratos tratados alcançaram uma concentração igual a  $7,97 \pm 0,59$  ng/ml.<sup>22</sup> O valor de referência recomendado pela agência norte americana *Environmental Protection Agency* de concentração sanguínea de mercúrio sem que haja efeitos adversos para a saúde é de 5,8 ng/mL ou ~ 21 nmol/L. A OMS estipula uma concentração menor que 6 µg/g de mercúrio como aceitável em cabelo de humanos.<sup>23</sup>

Furieri e colaboradores mostraram, pela primeira vez, os efeitos da exposição à baixa concentração de  $HgCl_2$  durante 30 dias, utilizando esse modelo experimental, sobre a reatividade de artérias coronárias de ratos. Mesmo em baixa concentração, o tratamento com mercúrio foi capaz de alterar o funcionamento desse importante leito vascular. As artérias coronárias apresentaram maior reatividade à serotonina e também déficit de relaxamento à acetilcolina. Os dados sugerem que esses efeitos observados se devem ao aumento da produção de radicais livres derivados do oxigênio, principalmente o ânion superóxido, ocasionando redução da biodisponibilidade de NO. E, ainda, por aumento da participação de prostanoídes vasoconstrictores derivados da via do ácido araquidônico-ciclooxigenase.<sup>24</sup>

Confirmando os resultados encontrados na reatividade vascular coronariana, também foi encontrado que a produção local de NO em artérias coronárias septais está prejudicada, enquanto há um importante aumento da geração de ânion superóxido. A expressão gênica das duas principais isoformas geradoras de radicais livres da NADPHoxidase, a NOX-1 e NOX-4 está aumentada, sugerindo que essa é a principal fonte de produção de espécies reativas após exposição ao HgCl<sub>2</sub>. A expressão gênica da SOD-2, uma importante enzima responsável por transformar o ânion superóxido em H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e oxigênio molecular, também está aumentada. Quando avaliada a morfologia dos vasos coronarianos, observou-se que o tratamento com HgCl<sub>2</sub>, além de alterar o funcionamento vascular e promover disfunção endotelial, ainda foi capaz de reduzir a área total do vaso e a área de seu lúmen.<sup>24</sup>

A fim de elucidar os mecanismos pelos quais ocorria a disfunção endotelial encontrada, também foram estudados os efeitos da exposição durante 24 horas ao HgCl<sub>2</sub> em células endoteliais explantadas de coronárias suínas. E observou-se que nessas células expostas ao metal há maior produção de espécies reativas derivadas do oxigênio e que o aumento da produção é concentração dependente. Após exposição concomitante a alguns conhecidos antioxidantes, como tempol, apocinina e tiron, houve redução da produção de EROs, sugerindo que a principal fonte geradora desses radicais livres é a NADPHoxidase. Em células endoteliais, a maior produção de EROs também está relacionada à redução da produção de NO, como foi observado após medida de nitritos e nitratos, produtos da degradação de NO, em meio de cultivo celular. No entanto, a expressão proteica da principal sintase responsável pela produção de NO em células endoteliais, a eNOS, está aumentada em células endoteliais expostas ao HgCl<sub>2</sub>. Esse dado visto em conjunto com a redução da produção de EROs produzido pela incubação com L-NAME, inibidor não seletivo das NOS, demonstra que além do

aumento da expressão da eNOS ser compensatório à redução de NO, também está contribuindo para a produção de radicais livres por desacoplamento da eNOS.<sup>24</sup>

#### - Artérias cerebrais

Wiggers e colaboradores (2016) utilizando o modelo animal experimental de exposição crônica a baixas concentrações de mercúrio que mimetiza a exposição humana a este metal, observaram, em artérias basílicas de ratos, aumento da resposta contrátil a 5-HT e prejuízo na vasodilatação dependente do endotélio. Estes resultados sugerem que a exposição a este metal provoca disfunção endotelial.<sup>25</sup>

Além da disfunção endotelial, a redução da biodisponibilidade do óxido nítrico foi observada quando realizada curva concentração resposta a 5-HT na presença de L-NAME (inibidor da NOS). O L-NAME provocou menor aumento da resposta contrátil a 5-HT nas artérias dos ratos expostos ao mercúrio quando comparadas as artérias dos ratos não expostos ao metal caracterizando a redução da biodisponibilidade do óxido nítrico. Vale ressaltar que a exposição ao mercúrio não provocou alteração nas isoformas da SOD.<sup>25</sup>

Neste estudo também foi notado redução da resposta contrátil a 5-HT na presença do antioxidante Tiron e de Apocinina (inibidor da NADPH oxidase). Além disso, foi observada melhora da resposta vasodilatadora a Bradicinina na presença de Tiron e SOD. Na presença de indometacina ocorreu redução da resposta contrátil a 5-HT e melhora da resposta vasodilatadora a Bradicinina. Esses resultados sugerem envolvimento do aumento da produção de ânion superóxido e dos prostanoídes derivados da via da ciclooxigenase no incremento da resposta contrátil a 5-HT e da piora da resposta vasodilatadora à Bradicinina. Isso indica que a disfunção

endotelial provocada pela exposição crônica ao cloreto de mercúrio, neste leito vascular, está relacionada ao aumento da produção de espécies reativas do oxigênio e dos produtos derivados da via da COX e à redução da biodisponibilidade de óxido nítrico.<sup>25</sup>

- Efeitos sobre a inervação nitrérgica e adrenérgica em artérias mesentéricas

Diversos estudos de nosso grupo já haviam demonstrado, em muitos leitos vasculares, como a exposição crônica afeta a reatividade vascular. No entanto, ainda não havia na literatura descrição dos efeitos dessa exposição na inervação vascular. O tônus vascular é determinado por um equilíbrio na liberação de diversos neurotransmissores.<sup>26,27</sup> As artérias mesentéricas possuem inervação nitrérgica, adrenérgica e peptidérgica, que participam no controle do tônus vascular em diferentes situações fisiopatológicas e podem ser avaliadas através da estimulação elétrica arterial.<sup>28-30</sup>

Blanco-Rivero et al (2011) mostraram que a exposição à baixa concentração de mercúrio aumenta a resposta vasoconstrictora à estimulação elétrica em artérias mesentéricas superiores, como resultado da liberação combinada de Noradrenalina, NO e CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina). Ao avaliar a participação da NA no aumento da vasoconstricção induzida pela estimulação elétrica, observou-se aumento da participação da inervação adrenérgica em artérias de ratos tratados, seja por aumento da liberação e/ou alteração da resposta das células musculares lisas vasculares a NA. Adicionalmente, há redução da participação da inervação nitrérgica, responsável pela liberação de NO via nNOS-fosforilada.<sup>31</sup>

Desta forma, podemos afirmar que além das alterações na reatividade vasoconstrictora e vasodilatadora induzida por fármacos, o tratamento com mercúrio também aumenta

a resposta vasoconstrictora à estimulação elétrica. E que essa alteração se deve a modificações na modulação nitrérgica e adrenérgica. Há redução da liberação e biodisponibilidade de NO, provavelmente por redução da atividade da nNOS e aumento da liberação de ânion superóxido e aumento da liberação de NA.<sup>31</sup>

Os trabalhos de nosso grupo mostram, pela primeira vez, que a exposição à baixa concentração de HgCl<sub>2</sub>, próxima às encontradas em indivíduos que removeram amálgamas dentários, que foram expostos a vapor de mercúrio, ou que consomem rotineiramente peixes contaminados, foi capaz de causar disfunção endotelial em artérias coronárias e cerebrais. E, ainda, alteração na participação na inervação nitrérgica e adrenérgica em artérias mesentéricas superiores. Ou seja, a exposição a esse metal, rotineiramente encontrado no ambiente e por contaminação ocupacional é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico.

## Referências

1. United Nations Environment Programme. Global Mercury Assessment 2013: Sources, Emissions, Releases, and Environmental Transport. 2013; 42.
2. United Nations Environment Programme. The Global Atmospheric Mercury Assessment: Sources, Emission, Transport. UNEP Chemical Branch, Geneva. 2008.
3. Asano S, Eto K, Kurisaki E, Gunji H, Hiraiwa K, Sato M, et al. Review article: acute inorganic mercury vapor inhalation poisoning. *Pathol Int.* 2000; 50(3):169-174.
4. Jamil N, Baqar M, Ilyas S, Qadir A, Arslan M, Salman M, et al. Use of Mercury in Dental Silver Amalgam: An Occupational and Environmental Assessment. *Biomed Res Int.* 2016 Jun 30. [Epub ahead of print]

5. Mahaffey KR. Mercury exposure: medical and public health issues. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2005; 116: 127-154.
6. World Health Organization. *Mercury Exposure and Health Impacts among Individuals in the Artisanal and Small-Scale Gold Mining (ASGM) Community*. Geneva. 2013.
7. Al-Saleh I. Potential health consequences of applying mercury-containing skinlightening creams during pregnancy and lactation periods. *Int J Hyg Environ Health.* 2016; 219(4-5): 468–474.
8. Marques RC, Abreu L, Bernardi JV, Dórea JG. Neurodevelopment of Amazonian children exposed to ethylmercury (from Thimerosal in vaccines) and methylmercury (from fish). *Environ Res.* 2016 Jan 7. [Epub ahead of print]
9. Ministério da Saúde, Brasil. *Manual de normas e procedimentos para vacinação.* 2014
10. FAO/WHO. *Report of the Joint FAO/WHO Expert Consultation on the Risks and Benefits of Fish Consumption.* 2011.
11. World Health Organization. *Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure.* Geneva: WHO. 2008.
12. Ministério da Saúde, Brasil. Portaria nº 685, de 27 de agosto de 1998. Aprova o Regulamento Técnico “Princípios Gerais para o Estabelecimento de Níveis Máximos de Contaminantes Químicos em Alimentos e seu Anexo Limites Máximos de Tolerância para Contaminantes Inorgânicos.
13. Eto K. Minamata disease: a neuropathological viewpoint. *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 2006;108(1):10-23.
14. Bakir F, Damluji SF, Amin-Zaki L, Murtadha M, Khalidi A; Al-Rawi NY, et al. Methylmercury poisoning in Iraq. *Science.* 1973; 181(96):230-241.
15. Hacon S, Yokoo E, Valente J, Campos RC, Da Silva VA, De Menezes AC, et al. Exposure to mercury in pregnant women from Alta Floresta-Amazon basin, Brazil. *Environ Res.* 2000;84(3):204-210.
16. 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.
17. Ha E, Basu N, Bose-O'Reilly S, Dórea JG, McSorley E, Sakamoto M, et al. Current progress on understanding the impact of mercury on human health. *Environ Res.* 2016 Jul 18. [Epub ahead of print]
18. Kim NH, Hyun YY, Lee KB, Chang Y, Ryu S, Oh KH, et al. Environmental heavy metal exposure and chronic kidney disease in the general population. *J Korean Med Sci.* 2015 Feb 16. [Epub ahead of print]
19. Berglund A, Molin M. Mercury levels in plasma and urine after removal of all amalgam restorations: the effect of using rubber dams. *Dent Mater.* 1997;13(5):297-304.
20. Graeme KA, Pollack CV Jr. Heavy metal toxicity, Part I: arsenic and mercury. *J Emerg Med.* 1998;16(1):45-56.
21. Nascimento, ES, Chasin AAM. *Ecotoxicologia do mercúrio e seus compostos. Cadernos de Referência Ambiental.* 2001; 1: 176.
22. Wiggers GA, Peçanha FM, Briones AM, Pérez-Girón JV, Miguel M, Vassallo DV, et al. Low mercury concentration cause oxidative stress and endothelial dysfunction in conductance and resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(3):1033-1043.
23. Gibb H, O’Leary KG. Mercury exposure and health impacts among individuals in the artisanal and small-scale gold mining community: a comprehensive review. *Environ Health Perspect.* 2014;122(7):667-672.

24. Furieri LB, Galán M, Avendaño MS, García-Redondo AB, Aguado 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(8):1819-31.
25. Wiggers GA, Furieri LB, Briones AM, Avendaño MS, Peçanha FM, Vassallo DV, et al. Cerebrovascular endothelial dysfunction induced by Mercury exposure at low concentrations. *Neurotoxicology*. 2016;53:282-289.
26. Loesch A. Perivascular nerves and vascular endothelium: recent advances. *Histol. Histopathol*. 2002; 17: 591-597.
27. Sastre E, Marquez-Rodas I, Blanco-Rivero J, Balfagón, G. Perivascular innervation of the superior mesenteric artery: pathophysiological implications. *Rev Neurol*. 2010; 50: 727-737.
28. Balfagón, G., Márquez-Rodas, I., Alvarez, Y., Alonso, M. J., Cachofeiro, V., Salaiques, M. and Lahera, V. Aldosterone modulates neural vasomotor response in hypertension: role of calcitonin gene-related peptide. *Regul Pept*. 2004;120: 253-260.
29. del Campo L, Ferrer M, Balfagón, G. Hypertension alters the function of nitrergic and sensory innervation in mesenteric arteries from female rats. *J. Hypertens*. 2009;27, 791-9.
30. Ferrer M, Marín, J, Balfagón G. Diabetes alters neuronal nitric oxide release from rat mesenteric arteries. Role of protein kinase C. *Life Sci*. 2000; 66, 337-45.
31. Blanco-Rivero J, Furieri LB, Vassallo DV, Salaiques M, Balfagón G. Chronic HgCl<sub>2</sub> treatment increases vasoconstriction induced by electrical field stimulation: role of adrenergic and nitrergic innervation. *Clin Sci (Lond)*. 2011;121(8):331-41.

#### Como citar este artigo:

Furieri LB, Peçanha FM, Wiggers GA. Efeitos da exposição crônica ao mercúrio em circulações especiais. *Salus J Health Sci*. [periódico na internet] 2016;2(3):23-9.

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