ISSN ONLINE - 2447-7826

SALUS

Journal of Health Sciences

VOLUME 02
NÚMERO 3
OUTUBRO
NOVEMBRO
DEZEMBRO
JANEIRO

2016

Sumário

1) Corpo Editorial
2) Instruções para autores
3) Editorial
4) Artigos de Pesquisa

EFEITOS TÓXICOS DE MERCÚRIO SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL E A CONTRATILIDADE MIOCÁRDICA
Dalton Valentim Vassallo. 01

EFEITOS AGUDOS E CRÔNICOS DO CHUMBO SOBRE VASOS DE RESISTÊNCIA
Maylla Ronacher Simões; Jonaína Fiorim; Edna Aparecida Silveira; Mirian Fioresi Lusvarghi 11

EFEITOS DA EXPOSIÇÃO CRÔNICA AO MERCÚRIO EM CIRCULAÇÕES ESPECIAIS
Lorena Barros Furieri; Franck Maciel Peçanha; Giulia Alessandra Wiggers 23

EFEITOS TÓXICOS CARDIOVASCULARES DO COBRE
Karolini Zuqui Nunes; Mirian Fioresi 30

EFEITOS DA EXPOSIÇÃO AO MERCÚRIO SOBRE VASOS DE CONDUTÂNCIA E RESISTÊNCIA
Lorena Barros Furieri; Franck Maciel Peçanha; Giulia Alessandra Wiggers 39

EFEITOS AGUDOS E CRÔNICOS DO CHUMBO SOBRE VASOS DE CONDUTÂNCIA
Edna Aparecida Silveira, Maylla Ronacher Simões, Jonaína Fiorim, Mirian Fioresi 46

EFEITOS CARDÍACOS E NA PRESSÃO ARTERIAL DA EXPOSIÇÃO AO CHUMBO
Mirian Fioresi; Maylla Ronacher Simões; Karolini Zuqui Nunes; Jonaína Fiorim; Edna Aparecida Almeida 54

CORPO EDITORIAL

EDITOR CHEFE	CO-EDITOR	EDITORES ASSOCIADOS
Danilo Nagib Salomão Paulo EMESCAM – Vitória/ES	Henrique de Azevedo Futuro Neto EMESCAM/UFES – Vitória/ES	Renato Lirio Morelato EMESCAM – Vitória/ES Valmin Ramos da Silva EMESCAM – Vitória/ES

CONSELHO DE REVISORES NACIONAIS

Ademar Vieira de Barros – EMESCAM – Vitória/ES
Adércio João Marquezini – EMESCAM – Vitória/ES
Álvaro Armando Carvalho de Morais – EMESCAM – Vitória/ES
Alvino Jorge Guerra – EMESCAM – Vitória/ES
Andre Carnevali da Silva – EMESCAM – Vitória/ES
Andy Petroianu – UFMG – Belo Horizonte/MG
Angela Caulyt Santos da Silva – EMESCAM – Vitória/ES
Antônio Chambô Filho – EMESCAM – Vitória/ES
César Albenes de Mendonça Cruz – EMESCAM – Vitória/ES
Cláudia Gomes Rossoni – EMESCAM – Vitória/ES
Carlo Eduardo Montaño Barreto – UFRJ – Rio de janeiro/RJ
Dalton Valentim Vassalo – EMESCAM/UFES – Vitória/ES
Faradiba Sarquis Serpa – EMESCAM – Vitória/ES
Flávia Imbroisi Valle Errera – EMESCAM – Vitória/ES
Giovana Machado Souza Simões – EMESCAM – Vitória/ES
Glaucia Salles Xavier – EMESCAM – Vitória/ES
Gustavo Peixoto Soares Miguel – UFES – Vitória/ES
Gustavo Rocha Leite – UFES – Vitória/ES
Haydêe Fagundes Moreira Silva de Mendonça – EMESCAM – Vitória/ES
Hebert Wilson Santos Cabral – EMESCAM – Vitória/ES – UFF/RJ
Janine Pereira da Silva – EMESCAM – Vitória/ES
José Aires Ventura – Incaper – Vitória/ES
José Carlos Novaes – EMESCAM – Vitória/ES
Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto – EMESCAM – Vitória/ES
Luciana Carrupt Machado Sogame – EMESCAM – Vitória/ES
Lúcia Helena Sagrillo Pimassoni
Luiz Cálice Cintra – EMESCAM – Vitória/ES
Luiz Renato da Silveira Costa – EMESCAM – Vitória/ES
Maria Diana Cerqueira Sales – EMESCAM – Vitória/ES
Marcela Souza Lima Paulo – EMESCAM – Vitória/ES
Maria da Graça Silva Mattede – EMESCAM – Vitória/ES
Maria de Fátima dos Santos Nacari – EMESCAM – Vitória/ES
Mitre Kalil – EMESCAM – Vitória/ES
Paulo Roberto Savassi Rocha – UFMG – Belo Horizonte/MG
Patrícia Casagrande Dias de Almeida – EMESCAM – Vitória/ES
Raquel de Matos Lopes Gentilli – EMESCAM – Vitória/ES
Silvia Moreira Trugilho – EMESCAM – Vitória/ES
Silvio Roberto Foletto – EMESCAM – Vitória/ES
Solange Rodrigues da Costa – EMESCAM – Vitória/ES
Tarcizo Afonso Nunes – UFMG – Belo Horizonte/MG
Vinícius Gomes da Silveira – UFRJ – Rio de Janeiro/RJ

CONSELHO DE REVISORES INTERNACIONAIS
Carmelo Loinaz Segurola – ANECA – San Sebastián (Guipúzcoa) – Spain
Emilio Vicente López – Zaragoza University – Spain
Anelisa Dazzi Chequer de Souza – Clinical Lecturer at University of Tasmania School of Medicine – Australia
Nick Cooling – University of Tasmania – Austrália
Fátima Helena Sert Kuniyoshi – Mayo Clinic College of Medicine e clinical research associate – Philips Respironics – EUA

BIOESTATICISTA
Lúcia Helena Sagrillo Pimassoni

REVISÃO GRAMATICAL DA VERSÃO EM PORTUGUÊS
Loise Cristina Passos Drumond

SECRETÁRIA EXECUTIVA
Érica Nascimento da Vitória Cavassani

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

SALUS – Journal of Health Sciences / Revista de Ciências da Saúde

EMESCAM – Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória
CNPJ 28.141.190/0004-29
Av. Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Luiza, Vitória, ES, CEP 29045 402
E-mail: contato@salusjournal.org

As regras gerais para as publicações estão resumidas nos "Requisitos Uniformes" para Manuscritos Submetidos a Revistas Biomédicas: "WritingandEditing for BiomedicalPublication" (www.icmje.org/recommendations). São oferecidas sugestões especiais para revisões bibliográficas sistemáticas e meta-análises, estudos retrospectivos e observacionais em epidemiologia, ensaios clínicos, acurácia diagnóstica e pesquisas prospectivas, relato de casos e estudo de casos. Solicitamos aos autores que consultem as informações abaixo antes de submeter um manuscrito para a SALUS.

INFORMAÇÕES AOS AUTORES

A Salus – Journal of Health Sciences, publicada quadrimestralmente, é a revista científica da EMESCAM – Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

A SALUS tem por objetivo publicar pesquisas relevantes na área de ciências da saúde e políticas públicas de saúde, contribuindo para o desenvolvimento social de forma globalizada. Fomenta o estudo, aperfeiçoamento e atualização dos profissionais da especialidade, por meio de discussão, distribuição e promoção da informação baseada em evidências.

Os trabalhos enviados para publicação na SALUS devem versar sobre temas relacionados às ciências da saúde e políticas de saúde.

A revista publica as seguintes categorias de artigos: artigo original, editorial, artigo de revisão/atualização, relato de caso, comunicação breve e nota prévia, carta ao editor, trabalho experimental, correlação clínica-cirúrgica e multimídia.

A aceitação será feita baseada na originalidade, significância e contribuição científica. Artigos com objetivos meramente propagandísticos ou comerciais não serão aceitos.

Os autores são responsáveis pelo conteúdo e informações contidas em seus manuscritos.

A revista será publicada na íntegra no site (www.salusjournal.org).

POLÍTICA EDITORIAL

Norma

A SALUS adota as Normas de Vancouver – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, organizadas pelo International Committee of Medical Journal Editors, disponíveis em: www.icmje.org/recommendations

Política de Submissão e Publicação

Só serão considerados para revisão os manuscritos cujos dados não estejam sendo avaliados por outros periódicos e/ou que não tenham sido previamente publicados.

Os manuscritos aprovados só poderão ser reproduzidos, no todo ou em parte, com o consentimento expresso do editor da SALUS.

Submissão Eletrônica

Os manuscritos devem ser, obrigatoriamente, submetidos eletronicamente no site (www.salusjournal.org/login). Quando entrar

nesse link, o sistema irá pedir seu nome de usuário e senha, caso já esteja cadastrado. Caso contrário, clique no botão “Quero me cadastrar” e faça seu cadastro. Ou ainda, caso tenha esquecido sua senha, use o mecanismo para lembrar sua senha, que gerará um e-mail contendo sua senha.

O sistema de submissão é autoexplicativo e inclui 8 passos:

•1º Passo: classificação do artigo

•2º Passo: inclusão de título e palavras-chave

•3º Passo: cadastro de autores

•4º Passo: inclusão de Resumo e Abstract

•5º Passo: inclusão do manuscrito propriamente dito com referências

•6º Passo: envio de imagens

•7º Passo: geração das declarações de transferência de direitos autorais (copyright), conflito de interesses e cópia do Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

•8º Passo: envio do artigo/ finalização da submissão

Os textos devem ser editados em Word e as figuras e tabelas devem estar em arquivos separados.

Mantenha seu cadastro atualizado, pois a comunicação com os autores é exclusivamente por e-mail.

Os autores poderão acompanhar a tramitação de seu trabalho a qualquer momento no site pelo sistema de gerenciamento de publicações, por meio do código de fluxo gerado automaticamente pelo sistema, ou ainda pelo título de seu trabalho. Caso o artigo esteja “fora de padrão”, o autor será avisado por e-mail e poderá corrigi-lo.

Avaliação pelos Pares (peer review)

Todas as contribuições científicas são revisadas pelo Editor, Editores Associados, Membros do Conselho Editorial e/ou Revisores Convidados. Os revisores respondem a um questionário no qual fazem a classificação do manuscrito, sua apreciação rigorosa em todos os itens que devem compor um trabalho científico, atribuindo uma nota para cada um dos itens do questionário. Ao final são realizados comentários gerais sobre o trabalho e sugestão se o mesmo deve ser publicado, corrigido segundo as recomendações ou rejeitado definitivamente. De posse desses dados, o Editor tomará a decisão. Em caso de discrepâncias entre os avaliadores, poderá ser solicitada uma nova opinião para melhor julgamento. Quando forem sugeridas modificações, as mesmas serão encaminhadas ao autor principal e, em seguida, aos revisores, para estes verificarem se as exigências foram satisfeitas. Os autores têm o prazo de 10 dias para proceder às modificações solicitadas pelos revisores e ressubmeter o artigo. Na resposta aos comentários/sugestões dos revisores, os autores deverão destacar no texto as alterações realizadas. A não observância desse prazo implicará a retirada do artigo do processo de revisão.

Uma vez aceito para publicação, uma prova do artigo editorado (formato PDF) será enviada ao autor correspondente para sua avaliação e aprovação definitiva.

Idioma

Os artigos devem ser redigidos em português ou inglês, empregando linguagem científica, clara e precisa e evitando-se a informalidade da linguagem coloquial. Para os trabalhos que não possuírem versão em inglês ou espanhol, a revista providenciará a tradução.

A SALUS publica os artigos em português, inglês e os resumos em português, inglês e espanhol.

Pesquisa com Seres Humanos e Animais

Investigação em seres humanos deve ser submetida ao Comitê de Ética da instituição, cumprindo a Declaração de Helsinque de 1975, revisada em 2008 (World Medical Association, disponível em: www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf), e a Resolução CNS 466/12 – Conselho Nacional de Saúde, disponível em http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf

Trabalhos experimentais envolvendo animais devem ser submetidos ao Comitê de Ética no Uso de Animais, respeitando a Lei Federal nº 11.794/2008, Decreto nº 6.899/2009 e Resolução CONCEA nº 12/2013 – Diretriz Brasileira de Prática para o Cuidado e Utilização de Animais para fins Científicos e Didáticos (DBCA), disponível em: http://concea.mct.gov.br.

Os estudos randomizados devem seguir as diretrizes CONSORT (disponível em: www.consort-statement.org/consort-statement).

A SALUS apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos, em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação, os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE (www.icmje.org). O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

A declaração de aprovação do estudo no Comitê de Ética em Pesquisa deverá ser encaminhada no momento da submissão do manuscrito. Artigos que não necessitam de aprovação do CEP deverão ser justificados.

Transferência de Direitos Autorais e Declaração de Conflito de Interesses

Os autores dos manuscritos deverão encaminhar, no momento da submissão, a declaração de transferência de direitos autorais (copyright) assinada por todos os autores.

Todos os manuscritos publicados tornam-se propriedade permanente da SALUS e não podem ser publicados sem o consentimento por escrito de seu editor.

Da mesma forma, para efetivação da submissão do manuscrito deverá ser encaminhada uma declaração de conflito de interesses, assinada por todos os autores.

Ambos os documentos, declaração de transferência de direitos autorais e declaração de conflitos de interesse, são padronizados e gerados pelo sistema no momento da submissão do manuscrito.

Critérios de Autoria & Contribuição Individual para a Pesquisa

Sugerimos que sejam adotados os critérios de autoria dos artigos segundo as recomendações do International Committee of Medical Journal Editors. Assim, apenas aquelas pessoas que contribuíram diretamente para o conteúdo intelectual do trabalho devem ser listadas como autores.

Os autores devem satisfazer a todos os seguintes critérios, de forma a poderem ter responsabilidade pública pelo conteúdo do trabalho:

1.Ter concebido e planejado as atividades que levaram ao trabalho ou interpretado os resultados a que ele chegou, ou ambos;

2.Ter escrito o trabalho ou revisado as versões sucessivas e tomado parte no processo de revisão;

3.Ter aprovado a versão final.

Pessoas que não preencham os requisitos acima e que tiveram participação puramente técnica ou de apoio geral podem ser citadas na seção Agradecimentos.

No momento da submissão, deve ser explicitado o tipo de contribuição de cada autor na execução do estudo e preparação do manuscrito, nas seguintes áreas:

1.Desenho do estudo;

2.Coleta, análise e interpretação dos dados;

3.Redação do manuscrito.

Abreviações e Terminologia

O uso de abreviaturas deve ser mínimo. Quando expressões extensas precisam ser repetidas, recomenda-se que suas iniciais em maiúsculas as substituam após a primeira menção. Esta deve ser seguida das iniciais entre parênteses.

Todas as abreviações em tabelas e figuras devem ser definidas nas respectivas legendas.

Deve ser evitado o emprego de abreviaturas no Resumo e Abstract.

Apenas o nome genérico do medicamento utilizado deve ser citado no trabalho, sendo desaconselhado o emprego de nomes comerciais.

SALUS adota a Terminologia Anatômica Oficial Universal, aprovada pela Federação Internacional de Associações de Anatomistas (FIAA).

PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

Seções do Manuscrito

Título e Autores. O título do trabalho, em português e inglês, deve ser conciso e informativo. Devem ser fornecidos os nomes completos dos autores, titulação e vinculação institucional de cada um deles.

Resumo e Abstract. O resumo deve ser estruturado em quatro seções: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusão. O Resumo em inglês deve seguir a mesma estrutura do Resumo em português. Devem ser evitadas abreviações. O número máximo de palavras deve seguir as recomendações da tabela (Limites por tipo de artigo). Nos artigos tipo Relatos de Casos, o resumo não deve ser estruturados (informativo ou livre). As Correlações clínico-cirúrgicas e seções Multimídia dispensam resumo.

Descritores e Descriptors: Também devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave). Os descritores podem ser consultados no endereço eletrônico http://decs.bvs.br/, que contém termos em português e inglês ou www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês, ou nos respectivos links disponíveis no sistema de submissão da revista.

Corpo do manuscrito. Os Artigos Originais e Trabalhos Experimentais devem ser divididos nas seguintes seções: Introdução, Método, Resultados, Discussão, Conclusão e Agradecimentos (opcional). Os Relatos de Caso devem ser estruturados nas seções: Introdução, Relato do Caso e Discussão; e as Correlações clínico-cirúrgicas em Dados Clínicos, Eletrocardiograma, Radiograma, Ecocardiograma, Diagnóstico e Operação. A seção Multimídia deve apresentar as seguintes seções: Caracterização do Paciente e Descrição da Técnica Empregada. Os Artigos de Revisão e Artigos Especiais podem ser estruturados em seções a critério do autor.

As Cartas ao Editor, em princípio, devem comentar, discutir ou criticar artigos publicados na SALUS, mas também podem versar sobre outros temas de interesse geral.

Recomenda-se tamanho máximo de 1000 palavras, incluindo referências, que não devem exceder a cinco, podendo ou não incluir título. Sempre que cabível e possível, uma resposta dos autores do artigo em discussão será publicada junto com a carta.

Referências

As referências dos documentos impressos e eletrônicos devem ser normalizadas de acordo com o estilo Vancouver, elaborado pelo International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, disponível em: http://www.icmje.org).

As referências devem ser identificadas, no corpo do texto, com algarismos arábicos, sobrescrito, obedecendo à ordem de citação no texto. A acurácia das referências é de responsabilidade do autor. Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, sendo separadas por um traço (Exemplo: 6-9). Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 6,7,9).

Publicações com até 6 autores, devem ser citados todos os autores; publicações com mais de 6 autores, citam-se os 6 primeiros seguidos da expressão latina "et al.".

Títulos de periódicos devem ser abreviados de acordo com o List of Journals Indexed for MEDLINE (disponível em:http://www.nlm.gov/tsd/serials/lji.html).

Modelos de Referências

Artigo de Revista

Issa M, Avezum A, Dantas DC, Almeida AFS, Souza LCB, Sousa AGMR. Fatores de risco pré, intra e pós-operatórios para mortalidade hospitalar em pacientes submetidos à cirurgia de aorta. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2013;28(1):10-21.

Organização como Autor

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002;40(5):679-86.

Sem indicação de autoria

21st century heart solution may have a sting in the tail. BMJ. 2002;325(7357):184.

Artigo publicado eletronicamente antes da versão impressa ("ahead of print")

Atluri P, Goldstone AB, Fairman AS, Macarthur JW, Shudo Y, Cohen JE, et al. Predicting right ventricular failure in the modern, continuous flow left ventricular assist device era. Ann Thorac Surg. 2013 Jun 21. [Epub ahead of print]

Artigo de periódico na Internet

Machado MN, Nakazone MA, Murad-Junior JA, Maia LN. Surgical treatment for infective endocarditis and hospital mortality in a Brazilian single-center. Rev Bras Cir Cardiovasc [online]. 2013[cited 2013 Jun 25];28(1):29-35. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-76382013000100006&lng=en&nrm=iso

Capítulo de Livro

Chai PJ. Intraoperative myocardial protection. In: Mavroudis C, Backer C, eds. Pediatric cardiac surgery. 4th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2013. p.214-24.

Livro

Cohn LH. Cardiac surgery in the adult. 4th ed. New York: McGraw-Hill;2012. p.1472.

Tese

Dalva M. Estudo do remodelamento ventricular e dos anéis valvares na cardiomiopatia dilatada: avaliação anátomo-patológica [Tese de doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2011. 101p.

Legislação

Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Bioética. 1996;4(2 Supl):15-25.

Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. Resoluções n. 12 e 13, de 20 de setembro de 2013. Dispõem sobre a diretrizes brasileiras para o cuidado e a utilização de animais para fins científicos e didáticos (DBCA) e prática de eutanásia.

Outros exemplos de referências podem ser consultados no site:

http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

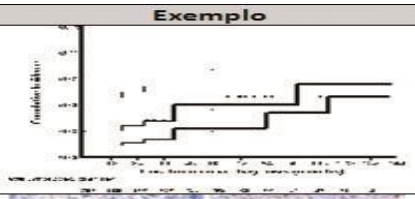
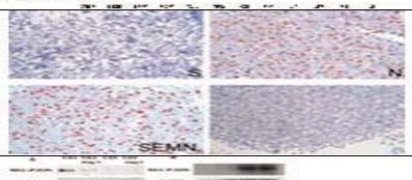
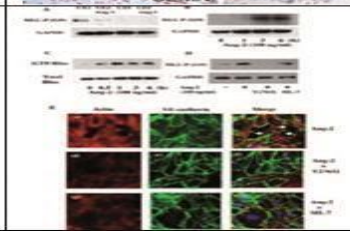
Tabelas e Figuras

As Tabelas e Figuras devem ser numeradas de acordo com a ordem de aparecimento no texto, conter um título e estar em arquivos separados. As tabelas não devem conter dados redundantes já citados no texto. Devem ser abertas nos lados e com fundo totalmente branco.

As abreviaturas utilizadas nas tabelas devem ser mencionadas em ordem alfabética, no rodapé, com as respectivas formas por extenso. Da mesma forma, as abreviaturas empregadas nas figuras devem ser explicitadas nas legendas.

As figuras somente serão publicadas em cores se o autor concordar em arcar com os custos de impressão das páginas coloridas.

Só serão aceitas imagens nos formatos TIFF ou JPEG, com resolução mínima de acordo com o tipo de imagem, tanto para imagens em preto e branco como para imagens em cores, conforme a tabela abaixo.

Tipo	Exemplo	Formato	Resolução
LineArt (imagens com linhas lineares, normalmente gráficos com texto)		TIF ou JPG	900 a 1200dpi
Halftone (imagens, normalmente fotografias)		TIF ou JPG	300dpi
Combo (mistura de gráfico e imagem)		TIF ou JPG	500 a 900dpi

A SALUS solicita que os autores arquivem em seu poder as imagens originais, pois caso as imagens submetidas on-line apresentem algum impedimento para impressão, entraremos em contato para que nos envie estes originais.

Limites por Tipo de Artigo

Visando racionalizar o espaço da revista e permitir maior número de artigos por edição, devem ser observados os critérios abaixo delineados por tipo de publicação. A contagem eletrônica de palavras deve incluir a página inicial, resumo, texto, referências e

legenda de figuras. Os títulos têm limite de 100 caracteres (contando-se os espaços) para Artigos Originais, Artigos de Revisão e Atualização e Trabalho Experimental e de 80 caracteres (contando-se os espaços) para as demais categorias.

	Artigo Original	Editorial	Artigo de Revisão / Atualização	Relato de Caso	Relato de caso e Revisão de literatura	Comunicação Breve e Nota Prévia	Carta ao Editor	Trabalho Experimental	Correlação Clínica-Cirúrgica	Multimídia
N.º máximo de autores	10	4	5	4	6	4	2	10	4	4
Resumo – N.º máximo de palavras	250	-	200	100	100	100	-	250	-	-
N.º máximo de palavras	6.000	1.000	8.000	1.500	3000	2.000	400	6000	800	800
N.º máximo de referências	40	10	75	6	20	6	6	40	10	10
N.º de tabelas e figuras	8	2	8	2	6	2	1	8	2	1
Título Abreviado	—	—	—	—	—	40 Caracteres	—	—	—	—

Modelo de Tabela:

Tabela 1 – Modelo de tabela

ÁREAS	UNESP	UNICAMP	USP	TOTAL
Interdisciplinar	2	2	2	**6**
Biológicas e da Saúde	2	2	2	**6**
Exatas e Tecnológicas	2	2	2	**6**
Humanas e Artes	2	2	2	**6**
TOTAL	**8**	**8**	**8**	**24**

Fonte: Modelo de fonte.

Nota: Modelo de nota.

Modelo de Figura:

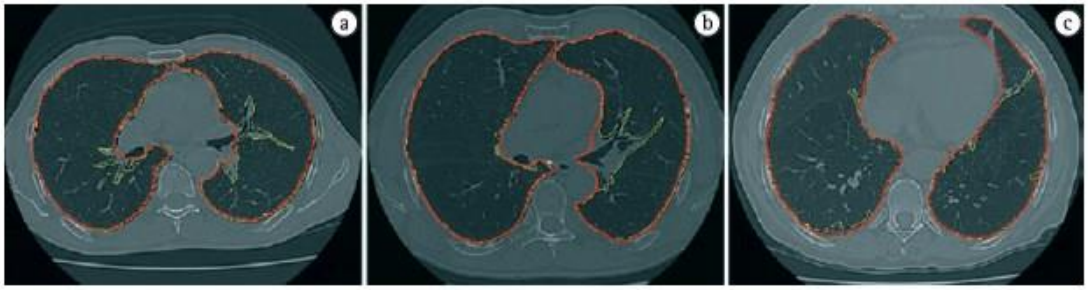


Figura 3 – Exemplos de segmentações classificadas como parcialmente concordantes para o sistema Osiris (contorno amarelo) e o SIStema para a Detecção e a quantificação de Enfisema Pulmonar (SISDEP; contorno vermelho). Sobreposição dos contornos de segmentação em imagens de TCAR em nível de hilo (em a e b) e em nível de base (em c). Em a, a concordância é parcial por imprecisões geradas na segmentação dos dois sistemas; em b, por imprecisão realizada pela segmentação do SISDEP; e em c, por imprecisão ocasionada pela segmentação do sistema Osiris.

Verifique antes de enviar o trabalho

- Carta de submissão indicando a categoria do manuscrito.
- Declaração do autor e coautores de que concordam com o conteúdo do manuscrito.
- Carta de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.
- Manuscrito redigido em processador de texto Word 97 ou superior (formatado para A4); corpo 12; espaço 1,5; fonte Time News Roman; paginado; símbolos matemáticos e caracteres gregos utilizando a fonte Symbol.
- Manuscrito dentro dos limites adotados pela SALUS para a sua categoria.

EDITORIAL

Inicialmente queremos agradecer a excelente oportunidade que a revista SALUS nos oferece de produzir um número especial, com artigos de revisão, sobre efeitos tóxicos de metais pesados sobre o aparelho cardiovascular. Essa é uma oportunidade ímpar posto que poucas oportunidades como essa, acontecem, permitindo uma revisão dessa natureza.

O uso de metais pesados está intimamente ligado à história do homem. Já na 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, sabidamente, tóxicos para diversos orgãos e tecidos do nosso organismo.

Nessa revisão o foco principal será sobre a exposição a metais tóxicos, chumbo mercúrio e cádmio, demonstrando que eles oferecem risco significativo para a saúde pública. Nas revisões em tela objetivaremos avaliar os efeitos resultantes da exposição populacional revendo estudos que mostram as ações tóxicas cardiovasculares desses metais em humanos e em modelos animais. As observações feitas nos últimos 15 anos pelos autores de cada avaliação e outros relatos sobre o efeito de metaistraços, particularmente mercúrio, chumbo e cádmio, em animais e no homem são revistos com especial referência aos mecanismos que fundamentam a hipertensão e aterosclerose.

Dos temas abordados conclui-se que uma forma comum de efeito tóxico é a disfunção endotelial resultante do estresse oxidativo por espécies reativas de oxigênio (ROS), que gera um aumento da reatividade vascular. Estes dois efeitos são conhecidos para constituir mecanismos básicos para o desenvolvimento da hipertensão e aterosclerose

Nossos resultados, obtidos após a exposição com doses / concentrações semelhantes ou inferiores aos considerados segurosapontampara um efeito deletério importante sobre a função endotelial e causando estresse oxidativo

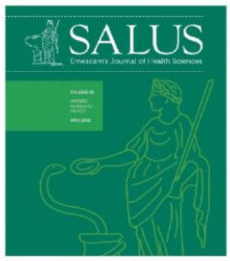
Nosso propósito é que esta revisão, avaliando os efeitos tóxicos gerados por esses 3 metais, tenha como finalidade, chamar a atenção para a saúde pública como um importante risco para a saúde e em particular para o aparelho cardiovascular.

Maylla Ronacher Simões
Doutora em Ciências Fisiológicas

Dalton Valentim Vassallo
Doutor em Ciências Fisiológicas
Professor de Fisiologia EMESCAM/UFES

Salus J Health Sci. 2016; 2(3): 1-10 DOI: https://dx.doi.org/10.5935/2447-7826.20160021

REVISTA SALUS
JOURNAL OF HEALTH SCIENCES



ARTIGO DE REVISÃO

Efeitos tóxicos de mercúrio sobre a pressão arterial e a contratilidade miocárdica

Dalton Valentim Vassallo[1]

[1]Doutor em Ciências Fisiológicas – Professor de Fisiologia na UFES/EMESCAM

Recebido em 2 de setembro de 2016

Artigo aprovado em 3 de outubro de2016

Palavras-Chaves

Mercúrio; 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 uM, 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 Ca2 + -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 $HgCl_2$, 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 EPA[17] (US EnviromentalProtectionAgency'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 tecido[8] 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-contração como: 1) inibição a Na^+- K^+-ATPase;[1,2] 2) inibição da Ca^{2+}-ATPasemiosínica;[35] 3) inibição da bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático;[29] 4) inibição Ca^{++}-Mg^{++}-ATPase[46] e 5) diminuição da capacidade antioxidante plasmática e aumento significativo de radicais livres circulantes.[26]

Su& Chen[48] 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 $HgCl_2$ 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-ATPase[11] 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 $HgCl_2$ 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 esquerdo[3] de corações expostos agudamente a 20 nM de $HgCl_2$ e aumento, dose-dependente (0,1 a 3 µM de $HgCl_2$), 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 mercúrio. Entretanto, recentemente, outros trabalhos têm demonstrado que concentrações de mercúrio, no sangue e no plasma, aumentam após a retirada de obturações de amálgama dentário2[7,28,31] e, além disso, Salonen*et* 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 ± 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+}-ATPasemiosínica 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+}ATPasemiosínica 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+}ATPasemiosínica 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, Fernades 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 Envirron. 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, GreimH. 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, Desaiah D. In vitro effect of mercury and cadmium on brain Ca2+-ATPase of the catfish Ictaluruspunctatus. 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.

REVISTA SALUS
JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

ARTIGO DE REVISÃO

Efeitos agudos e crônicos do chumbo sobre vasos de resistência

Maylla Ronacher Simões[1]; Jonaína Fiorim[2]; Edna Aparecida Silveira[3]; Mirian Fioresi[4]

[1]Doutora em Ciências Fisiológicas pelo PPGCF-UFES; Pós-doutoranda do PPGCF-UFES.

[2,3]Doutora em Ciências Fisiológicas pelo PPGCF-UFES; Fisioterapeutas do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, HUCAM.

[4]Doutora em Ciências Fisiológicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, PPGCF-UFES; Professora do Departamento de Enfermagem, UFES, Brasil.

Recebido em 2 de setembro de 2016

Artigo aprovado em 3 de outubro de2016

Palavras-Chaves

Exposição ao chumbo; Artéria de resistência; Reatividade vascular.

Resumo

Objetivo: Construir uma revisão atualizada sobre o chumbo e seus efeitos sobre os vasos de resistência. **Métodos**: trata-se de uma revisão narrativa estruturada em três fases distintas: 1) elaboração da pergunta norteadora: "Quais os efeitos agudos e crônicos do chumbo sobre vasos de resistência?"; 2) amostragem na literatura e seleção dos estudos; 3) análise crítica dos estudos selecionados. **Resultados**: obteve-se a revisão sobre a história, características, níveis de chumbo e legislação, fontes de exposição, utilização, cinética e distribuição do chumbo no organismo humano, além dos efeitos agudos e crônicos do chumbo sobre vasos de resistência. **Conclusão**: os estudos mostram que os efeitos do chumbo contribuem com alterações cardiovasculares, sendo um fator de risco para a população.

*Autor para correspondência:

yllars@hotmail.com

Introdução

Os metais pesados são considerados ubíquos na natureza contribuindo para a contaminação ambiental e consequentemente, constituem fator de risco à saúde humana e animal.[1] Sabe-se que existem cerca de vinte metais, considerados tóxicos aos organismos, e dentre eles destacam-se o chumbo, cádmio, cobre e mercúrio. Sabe-se que, mesmo em regiões cujas concentrações de contaminação não sejam suficientes para causar intoxicação aguda, a bioconcentração desses metais ao longo da cadeia alimentar, por um período de tempo indeterminado, pode provocar danos detectáveis à saúde.[2]

O chumbo é um elemento tóxico de ocorrência natural, amplamente utilizado há milhares de anos. Trata-se de um dos contaminantes mais comuns do ambiente, devido às inúmeras atividades industriais que favorecem a sua grande distribuição, sendo, portanto, um dos principais contaminantes do meio ambiente.[3,4] Sendo assim, todos os seres humanos possuem chumbo em seus órgãos como resultado da exposição às fontes exógenas.[5] Apesar desse metal não apresentar nenhuma função fisiológica conhecida no organismo, seus efeitos tóxicos sobre os homens e animais são conhecidos há muito tempo por promoverem alterações em praticamente todos os órgãos e sistemas dessas espécies.[6]

De uma maneira geral, o chumbo compromete todos os sistemas orgânicos sendo capaz de alterar os sistemas hematológico[3,7] e imunológico.[8] Esse evento pode ocorrer desde a vida intrauterina, contribuindo para o desenvolvimento de fetos e neonatos com distúrbios no sistema imune, os quais na vida adulta poderão ser mais susceptíveis a problemas alérgicos, infecção, câncer ou doença autoimune.[9]

Os efeitos tóxicos desse metal sobre o tecido nervoso causam encefalopatias (crianças e adultos) e alterações no sistema nervoso periférico, observadas, principalmente, em indivíduos adultos.[3,5,7,10] Vários estudos demonstram que o envenenamento por chumbo em crianças pode produzir prejuízo permanente no sistema nervoso, incluindo dificuldade no aprendizado e redução no quociente de inteligência (QI);[11] problemas comportamentais[12-14] e comprometimento na memória.[15] Além disso, várias pesquisas têm sugerido que esse metal reduz o crescimento físico e a estatura de crianças.[16,17]

Esse cátion prejudica o sistema endócrino cursando com alterações, por exemplo, nos eixos hipotálamo-hipófise-tireoide e glândula suprarrenal.[5,7,18,19]

O sistema renal também é alvo de ação do chumbo, sendo assim, a exposição excessiva e prolongada a esse metal pode causar doença renal progressiva e irreversível, como por exemplo, a nefropatia por chumbo, caracterizada por redução da função renal e na maioria das vezes é acompanhada por hipertensão.[3,5,20]

Ademais, esse metal é classificado pela "International Agency for Research on Cancer" (IARC) como provável carcinógeno humano e os rins são os órgãos mais sensíveis ao desenvolvimento de câncer em ratos expostos ao chumbo. Soma-se a isso, o fato de que os mecanismos cumulativos desse cátion no aparecimento de tumores renais em seres humanos também são relevantes.[21,22]

Quanto ao sistema cardiovascular, são inúmeros os trabalhos que reportam os efeitos prejudiciais do chumbo sobre esse sistema, sendo um dos constituintes envolvidos na causa da hipertensão arterial.[23,24,25,26] Nesse sentido, existem vários estudos que indicam que tanto a exposição ocupacional quanto a exposição ambiental podem promover aumento na pressão sanguínea.[27-29]

Conforme dados apresentados pelo Ministério da Saúde (2006), no Brasil não

existem registros confiáveis sobre o número de indivíduos expostos ocupacional e ambientalmente a esse metal. Embora isso seja um fator de risco importante à saúde humana, ainda não estão bem estabelecidos os reais efeitos tóxicos desse metal no organismo humano. Além disso, não há consenso entre as agências de toxicovigilância quanto aos valores de referência e limites biológicos permitidos para indivíduos expostos a esse metal. Outro fato preocupante é a falta de informação pela população, de um modo geral, sobre as principais fontes de exposição e os malefícios desse metal à saúde dos indivíduos.

O objetivo principal dessa revisão é buscar na literatura evidências científicas relacionadas à concentração tóxica do chumbo no organismo humano e o impacto disso sobre a saúde pública. Além disso, pretende-se descrever as fontes de exposição e utilização do chumbo pelo homem; demonstrar a cinética e distribuição desse metal no organismo humano e descrever os efeitos agudos e crônicos do chumbo sobre o sistema cardiovascular.

Método

Trata-se de uma revisão narrativa relacionada aos efeitos da exposição ao chumbo na função vascular. Optou-se por este tipo de revisão de literatura a qual possibilita a incorporação de evidências por conveniência, por uma expertise na temática, de forma a construir um corpo de conhecimento sobre um determinado tema de relevância científica.

O processo de revisão foi sistematizado em três fases distintas, sendo a primeira delas relativa à elaboração da pergunta norteadora: "Quais os efeitos agudos e crônicos do chumbo sobre vasos de resistência?". A segunda fase correspondeu à amostragem na literatura, que procurou incluir a maior variedade possível de produtos identificados e garantir a variedade e amplitude dos resultados.

Neste sentido, foi realizada seleção eletrônica nas bases de dados da LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe) e MEDLINE (National Library of Medicine, Estados Unidos). A busca eletrônica foi realizada através das seguintes combinações de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "lead exposure;blood lead concentrations; population exposure; effects of lead; vascular reactivity; resistances arteries; mesenteric artery", e se baseou na adoção dos seguintes critérios de inclusão: a indexação de estudos nas respectivas bases de dados nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram definidos como critérios de exclusão: produções sem disponibilidade do texto na íntegra ou com tema central do estudo não relacionado à temática.

A terceira fase desta revisão consistiu na análise crítica dos estudos selecionados. A tomada de decisão quanto à inclusão ou rejeição dos estudos foi baseada na leitura de títulos dos estudos selecionados, seguida pela análise crítica dos resumos, tendo sido rejeitados os estudos com tema central não relacionado à temática proposta para a revisão. Em uma segunda análise, procedeu-se à verificação de conteúdos na íntegra, que foi norteada pela técnica de análise temática para identificação das ideias centrais apresentadas.

Resultados/Discussão

- Exposição ao metal como problema de saúde pública: história, características, níveis de chumbo e legislação.

O chumbo foi um dos primeiros metais a ser trabalhado pelo homem, sendo conhecido desde 3500 a.C., de acordo com as descobertas arqueológicas feitas no Egito. Existem relatos de que a civilização egípcia utilizava o chumbo na cunhagem de moedas e fabricação de cosméticos. Durante o

Império Romano esse metal foi amplamente utilizado na fabricação de canos para o sistema de esgoto; armas e utensílios domésticos como copos, taças e recipientes para líquidos e alimentos; além de aquedutos e reservatórios para fermentação e acondicionamento de bebidas alcoólicas.[30]

O chumbo pertence à família química dos metais do grupo IV b da tabela periódica. Seu número atômico é 82, seu símbolo químico é o Pb.[31] É um metal cinza-azulado, brilhante, inodoro, maleável, insolúvel nos solventes orgânicos e muito resistente à corrosão. Encontra-se em estado sólido à temperatura ambiente, se funde a 327 ºC, com temperatura de vaporização a 1725 ºC. É encontrado na natureza tanto na forma livre como em associação com diversos outros metais. Estas propriedades determinam sua ampla aplicação na indústria e grande importância comercial no mercado mundial.[3,32,33]

Como o chumbo é utilizado por tão longo tempo, a história da intoxicação por este metal também é extensa. Hipócrates, no século V a.C., foi o primeiro a relacionar os sintomas da intoxicação do chumbo ao seu fator causal.[34] Outros relatos de intoxicação ocupacional foram pronunciados na Inglaterra em 1883 por trabalhadores que utilizavam o metal como matéria prima.[35]

A intoxicação pelo chumbo causa uma das mais antigas doenças ocupacionais, chamada Saturnismo ou Plumbismo. O termo saturnismo é uma referência ao Deus Saturno, idolatrado na Roma Antiga. Assim, os efeitos neurológicos da intoxicação por esse metal foram primeiramente descritos no império romano.[35] Ao longo dos anos, os avanços experimentais em modelos animais e populacionais permitiram maior conhecimento sobre os efeitos tóxicos do chumbo nos diferentes sistemas do organismo.

Atualmente, vários estudos apontam o chumbo como fator de risco para o desenvolvimento de alterações cardiovasculares, neurológicas, gastrointestinais, hematológicas, renais e outras. Por isso, esse metal passou a ser considerado um sério problema para saúde pública. Todavia, ainda é necessário o desenvolvimento de pesquisas na área da toxicologia não só para ampliar o conhecimento dos efeitos tóxicos, mas também para a elaboração de medidas preventivas e descobertas de possíveis tratamentos a serem utilizados em casos de intoxicação por esse metal.[4,35,36]

Mediante as várias formas de exposição ao metal, em especial as ocupacionais, e considerando o chumbo um problema para saúde pública, alguns países estabeleceram um nível máximo de chumbo no sangue, acima do qual o indivíduo pode ser afastado do ambiente de trabalho.[31] Nas décadas de 60 e 70 eram comuns níveis de limites máximos de 100 µg/dL. Atualmente, esses níveis foram reduzidos na faixa de 40 a 60 µg/dL em diferentes países.[37]

A Agência de Substâncias Tóxicas e Registro de Doenças (ATSDR)[7] recomenda ser segura uma concentração sanguínea de chumbo inferior 30 µg/dL em adultos. Em ambientes de exposição ocupacional os níveis de concentração sanguínea de chumbo não devem exceder 60 µg/dL. Já a Associação Americana de Pediatria (APA) considera níveis de concentração sanguínea de chumbo ≥ 10 µg/dL excessivos para crianças.

No Brasil, de acordo com a norma regulamentadora nº 7 (NR7) do Ministério do Trabalho (1988),[38] revisada em 2013, os valores de referência de normalidade, o qual representa o valor próximo de ser encontrado em uma população não exposta ocupacionalmente e o Índice Biológico Máximo permitido, são respectivamente, de 40 µg/dL e 60 µg/dL.[38,39] Vale ressaltar que a NR-7 (Portaria nº 24, de 29/12/94), também determina o monitoramento anual dos efeitos tóxicos do chumbo através de exames médicos em trabalhadores expostos.

Entretanto, é comprovado que níveis de chumbo no sangue, inferiores aos fixados por estes órgãos, podem provocar alterações de humor, disfunções da memória, da associação verbal, da inteligência visual e da atenção em trabalhadores expostos ao metal, assim como alterações cardiovasculares.[36,40]

- Fontes de exposição e utilização

O chumbo é relativamente abundante na crosta terrestre, sendo o quinto metal mais abundante no planeta.[41] Sua concentração média no solo é de 10 a 20 mg/kg. Na atmosfera, essa concentração foi estimada em cerca de 0,0005 $\mu g/m^3$ no ar e em águas superficiais a concentração natural do metal é em torno de 0,02 $\mu g/L$.[3]

As maiores fontes naturais de chumbo são as emissões vulcânicas, intemperismo geoquímico e névoas aquáticas, e as fontes geológicas de chumbo são as rochas ígneas e metamórficas.[3,31] Além destas fontes de chumbo, a contaminação do solo pode se dar através de atividades exercidas pelo homem (antropogênicas), principalmente a partir da recuperação do metal de sucatas e rejeitos.[31] No Brasil, o chumbo secundário é obtido, principalmente, da reciclagem de baterias automotivas, industriais e de telecomunicações.[39] A emissão de gases e particulados decorrentes do próprio processo de produção e reciclagem são grandes poluidores do ambiente. Entretanto, a reciclagem ainda é para o meio ambiente economicamente mais viável que a extração.[41]

Em virtude da ampla utilização do metal, o homem torna-se o principal alvo de exposição devido o contato com o chumbo em suas atividades. O chumbo é utilizado em mais de 200 processos industriais diferentes. Na forma de ligas e compostos, é empregado na fabricação de produtos de alta tecnologia como, por exemplo, proteção de reatores nucleares, finas placas de componentes eletrônicos, processos de soldagens, bem como de baterias, tintas e corantes, cerâmicas, cabos e munição.[42,43]

O chumbo metálico é usado na forma de lâmina, canos ou cabos, proporcionando maior flexibilidade e resistência à corrosão. Serve como protetor contra radiações ionizantes e também é utilizado como metalizante para coberturas protetoras, na manufatura de baterias.[42]

Os óxidos de chumbo são usados nas placas de baterias elétricas e acumuladores, como componentes na manufatura de borracha (PbO), como ingredientes nas tintas (Pb_3O_4) e constituintes de vitrificados, esmaltes e vidros. Estima-se que a manufatura da bateria representa cerca de 70 % do consumo mundial desse metal.[3]

A presença de chumbo em tintas foi e ainda é usada na decoração de interiores e exteriores de casas, bem como em brinquedos e móveis. A exposição ao chumbo através da tinta pode ocorrer durante a fabricação e continuar por muitos anos com a deterioração ou remoção da pintura.[44] No Brasil, em agosto de 2008 foi publicada a Lei nº 11.762, que regulariza o uso de pigmentos e secantes à base de chumbo em tintas imobiliárias. A lei estabelece que tintas imobiliárias não possam conter chumbo em concentração igual ou superior a 0,06%, em peso.[45]

O arseniato de chumbo é empregado na fabricação de inseticida; o carbonato de chumbo é empregado na síntese do cloreto de polivinila (PVC); o acetato de chumbo tem importante uso como verniz, antiferrugem em pinturas, reagente analítico; o naftenato de chumbo é um secativo.Este metal também é utilizado em fertilizantes ou adubos agrícolas, distribuindo-se no meio ambiente.[30,31]

O chumbo tetraetílico durante muito tempo no Brasil (1922) foi usado na gasolina para aumentar a potência dos motores de carros e obter maior economia de combustível.[46] Porém desde 1978 foi proibido e no seu lugar utiliza-se o etanol.[31] Esta proibição levou a uma redução drástica da população

em geral ao contato com o chumbo.[47] Entretanto, em vários países ainda há locais em que a gasolina é fonte permanente de exposição a este metal.

Nos países desenvolvidos, o controle das fontes de poluição de chumbo vem sendo implementado gradativamente, com uma intensa atuação dos órgãos ambientais e da saúde pública. No Brasil, o controle é praticamente inexistente, devido à falta de dados sobre a real exposição da população brasileira e interesse dos órgãos nacionais de fiscalização. Por isso, se faz necessário, estudos que mostrem os riscos desta exposição para maior conhecimento da nossa realidade e, desse modo, incentivar os órgãos de saúde pública e de meio ambiente nas ações de controle.[4]

- Cinética e distribuição do chumbo no organismo humano

Como descrito anteriormente, o chumbo é um metal amplamente utilizado há milhares de anos. É considerado um contaminante ambiental, devido às inúmeras atividades industriais que favorecem a sua distribuição. Sendo assim, todos os indivíduos possuem chumbo em seus organismos como resultado da exposição a fontes exógenas. A fim de correlacionar a quantidade de chumbo ambiental e a sua biodisponibilidade com seus efeitos tóxicos no organismo, é importante compreender a interação contínua entre a absorção, distribuição, armazenamento e eliminação deste metal.[4]

- Absorção

O processo de absorção do chumbo proveniente de fontes ambientais depende da quantidade de metal, do seu estado físico e químico, além de ser influenciado por fatores relacionados ao hospedeiro (idade, genética, estado fisiológico) e condições nutricionais.[31] A maior parte do chumbo entra no organismo humano pelo trato respiratório e gastrointestinal e, somente em sua forma orgânica, pode penetrar no organismo por via cutânea.[34] O trato respiratório é a principal via de absorção do chumbo na exposição ocupacional.[31]

- Distribuição

Algumas hipóteses de distribuição cinética do chumbo têm sido apresentadas há algumas décadas pela comunidade científica. Uma das principais ideias se baseia no modelo de distribuição em três compartimentos: sangue, tecidos moles e tecidos mineralizados.[7,31] A meia-vida desse metal nos três compartimentos é bastante diferente, sendo estimada em 36 dias para o sangue, 40 dias para os tecidos moles e 27 anos para os ossos.[3]

A concentração de chumbo no sangue é menor do que 2% do seu total no organismo. O metal presente no sangue é distribuído entre os órgãos, dependendo principalmente da afinidade pelo tecido específico. Níveis elevados têm sido encontrados na aorta, fígado e rins. A retenção do chumbo nos tecidos moles se estabiliza na vida adulta e pode decrescer em alguns órgãos com a idade, contudo continua a se acumular nos ossos e na aorta durante toda a vida.[5,34]

Em adultos, aproximadamente 95% da carga corpórea do chumbo encontra-se nos ossos, visto que esse metal é um análogo biológico do cálcio, seu sítio primário de deposição é o tecido ósseo. Em face da meia-vida longa para o chumbo nos ossos, esse compartimento serve como fonte endógena do metal para outros compartimentos, muito tempo depois de cessada a exposição.[3,4] A mobilização desse cátion para compartimentos sanguíneos, em mulheres grávidas, é de grande importância e constitui um risco para o feto e para mãe.[3]

- Eliminação

A eliminação do chumbo no organismo humano é lenta, com meia-vida é de aproximadamente 10 anos.[34] Esse metal é excretado por diferentes vias, entre as quais,

incluem-se: a excreção renal (75-80%) e a gastrintestinal (15%). Existem outras fontes de excreção que somadas correspondem 8%, são elas: suor, descamação cutânea, cabelo, unhas e leite materno.[31,48]

- Efeitos agudos e crônicos do chumbo sobre vasos de resistência

As artérias de resistência são assim chamadas por apresentar diâmetro menor que 500 μm. Têm papel fundamental na resistência vascular total e, portanto, na manutenção da homeostase pressórica.[49] A resistência vascular periférica é inversamente proporcional ao raio do vaso à quarta potência e, portanto, diminuições no diâmetro destas artérias podem produzir importantes aumentos na resistência periférica e, por conseguinte, na pressão arterial.[49] Na literatura, poucos são os relatos que associam o tratamento agudo ou crônico com o chumbo às alterações na função vascular de artérias de resistência.

Estudos mostram a associação entre níveis sanguíneos de chumbo e hipertensão em animais e humanos.[50-53]Simões et al.[54] demonstraram que baixas doses de chumbo já estão fortemente associadas com o desenvolvimento da hipertensão.

A etiologia da hipertensão induzida por chumbo é descrita por ser causada pela inibição da Na,K-ATPase,[55] pela redução da biodisponibilidade do óxido nítrico mais o aumento da produção endotelial da endotelina.[56-59] Além disso, o aumento da produção e participação de radicais livres na exposição ao metal reduz a biodisponibilidade de NO[60] e depleta as reservas antioxidantes[53,61] ou, em alguns casos, causa seu aumento na tentativa de minimizar os efeitos oxidativos.[61] O aumento da atividade da ECA,[50,62]da Ciclooxigenase-2,[54] a disfunção endotelial[59] também tem sido relatado como alterações promovidas pelo chumbo.

Além desses mecanismos, o aumento da atividade nervosa simpática, redução da sensibilidade do barorreflexo e redução do tônus parassimpático estão envolvidos na hipertensão induzida pelo chumbo.[50,63,64]

As alterações vasculares promovidas pela exposição ao chumbo são bem descrita em artérias de condutância como a aorta. Todavia, os efeitos do chumbo sobre artérias de resistência precisam ser mais bem definidos, sejam em baixas doses ou com doses elevadas, em exposições agudas ou crônicas.

Skoczynska e colaboradores[65] mostraram que nos estudos de perfusão após administração de norepinefrinaa vasoconstrição foi mais pronunciada nos ratos tratados com chumbo.Além disso, mostraram que pequenas doses de chumbo intensificam a resposta dos receptores alfa, diminuiu a resposta dos receptores beta nos vasos sanguíneos.

Estudos em animais e humanos têm demonstrado que a exposição a baixas doses de chumbo produz hipertensão e o chumbo pode causar contração da musculatura lisa vascular.[59,66] Watts e colaboradores,[67] mostraram que o chumbo agudo, em banho de órgãos, interage com PKC em uma forma dependente de cálcio e independente do endotélio para provocar a contração do músculo liso vascular em artérias mesentéricas de coelhos.

Recentemente, Covre et al,[68] avaliaram os efeitos da exposição a baixas concentrações de chumbo em artérias pulmonares de resistência de ratos e mostraram que o tratamento por 7 dias a baixas concentrações promoveu um aumento na deposição do chumbo no leito vascular e levou ao aumento na produção de ânion superóxido nestas artérias. Associado a isto, houve redução da vasoconstrição e a vasodilatação dependente do endotélio a acetilcolina não foi alterada. Esta redução na contração foi devido ao aumento da hiperpolarização pelos canais Kv e SKCa, provavelmente como um mecanismo compensatório para a capacidade de resposta diminuída do NO.

Estudos de Skoczyńska et al,[69] mostraram que o efeito vascular da dopamina em ratos intoxicados com chumbo e cádmio não alteram quando comparados com controle. No entanto, estes metais modificam a reatividade dos vasos mesentéricosa angiotensina e prostaglandinas, mediada pela ação pressora da dopamina. A literatura descreve os efeitos dos prostanoides derivados da COX-2 implicados nos efeitos vasculares da exposição ao chumbo sobre a reatividade vascular de aorta.[59] Sabe-se também que a presença da COX-2 na camada muscular das artérias contribui principalmente para alterar o tono vascular,[70] e o aumento da expressão da COX-2 vascular é frequentemente associada com hipertensão.[71,72]

Estudos com artérias de resistência devem ser priorizados, pois como vemos nestes poucos estudos, este leito é diretamente afetado pela exposição ao chumbo e os mecanismos envolvidos nestas alterações podem contribuir para explicar o aumento da pressão arterial em modelos animais e pessoas expostas.

Considerações finais

O chumbo é um metal pesado, amplamente distribuído na natureza e muito utilizado pelo homem. Tendo em vista a extensa documentação dos efeitos tóxicos do chumbo no sistema cardiovascular, uma elucidação mais detalhada dos alvos celulares e mecanismos através dos quais o chumbo exerce os seus efeitos precisa ser mais estudado, pois a exposição ao metal se torna um risco à saúde com graves consequências fisiológicas. No que tange aos efeitos do chumbo sobre as artérias de resistência, cabe ressaltar que, apesar de poucos estudos, tem sido demonstrado que o metal causa prejuízo na função destes leitos, tanto na exposição aguda como crônica ao chumbo. As ações do metal em artérias de resistência potencializam os efeitos maléficos do metal sobre o sistema cardiovascular, promovendo risco à saúde como hipertensão arterial. Assim faz-se necessária a avaliação das concentrações estabelecidas como seguras para pessoas expostas e não expostas, visando reduzir os efeitos deletérios deste metal para o homem.

Referências

1. Jan AT, Azam M, Siddiqui K, Ali A, Choi I, Haq QM. Heavy Metals and Human Health: Mechanistic Insight into Toxicity and Counter Defense System of Antioxidants. Int J Mol Sci. 2015 Dec 10;16(12):29592-630.

2. Tavares, TM & Carvalho, FM. Avaliação da exposição de populações humanas à metais pesados no ambiente: exemplos no Recôncavo Baiano. Química Nova, São Paulo. 1992; 15(5):147-153.

3. World Health Organization (WHO). (1995) Inorganic Lead. Environmental Health Criteria 165. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization. Geneva. 300 p.

4. Moreira FR, Moreira JC. A cinética do chumbo no organismo humano e sua importância para a saúde. Ciência&SaúdeColetiva. 2004 Jun; 9(1):167-181.

5. Saryan LA, Zenz C. (1994) Lead and its compounds. Occupational medicine. Editora Mosby-Year Book, Inc., EUA.

6. Xie Y, Chiba M, Shinohara A, Watanabe H, Inaba Y. Studies on lead–binding protein and interaction between lead and selenium in the human erythrocytes. Ind Health. 1998jul; 36(3): 234-239.

7. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2005. Toxicological profile for lead.US. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Atlanta.

8- Snyder JE, Filipov NM, Parsons PJ, Lawrence DA. The efficiency of maternal transfer of lead and its influence on plasma IgE and splenic cellularity of mice. Toxicol Sci. 2000 Sep;57(1):87-94.

9. Dietert RR, Piepenbrink MS. Lead and immune function. Crit Rev Toxicol. 2006 Apr;36(4):359-85.

10. EPA - U.S. Environimental Protection Agency. Proposed Requirements for Disclosure of Information Concerning Lead-Based Paint in Housing (November 2, 1994). Disponível em: https://www3.epa.gov/. Acesso em 13/Set/2016.

11. Lanphear BP,Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, et al Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. Environ Health Perspect. 2005 jul;113(7):894-9.

12. Dietrich KN, Ris MD, Succop PA, Berger OG, Bornschein RL. Early exposure to lead and juvenile delinquency. NeurotoxicolTeratol. 2001 Nov-Dec;23(6):511-8.

13. Needleman HL, Riess JA, Tobin MJ, Biesecker GE, Greenhouse JB. Bone lead levels and delinquent behavior. J Am Med Assoc. 1996Feb 7;275(5):363-9.

14. Needleman HL, McFarland C, Ness RB, Feinberg SE, Tobin MJ. Bone lead levels in adjudicated delinquents: a case control study. NeurotoxicolTeratol. 2002Nov-Dec;24(6):711-7.

15. Braun JM, Froehlich TE, Daniels JL, Dietrich KN, Hornung R, Peggy Auinger P, et al. Association of Environmental Toxicants and Conduct Disorder in U.S. Children: NHANES 2001–2004. Environ Health Perspect. 2008Jul;116(7):956-62.

16. Hond ED, Nawrot T, Staessen JA. The relationship between blood pressure and blood lead in NHANES III. J Hum Hypertens. 2002 Aug;16(8):563-8.

17. Vivoli G,Fantuzzi G,Bergomi M, Tonelli E, Gatto MR, Zanetti F, et al. Relationship between low lead exposure and somatic growth in adolescents. J Expo Anal Environ Epidemiol. 1993; 3 Suppl 1: 201-9.

18. Singh B, Chandran V, Bandhu HK, Mittal BR, Bhattacharya A, Jindal SK, et al. Impact of lead exposure on pituitary-thyroid axis in humans. Biometals. 2000 Jun;13(2):187-92.

19. Erfurth EM, Gerhardsson L, Nilsson A, Rylander L, Schütz A, Skerfving S, et al. Effects of lead on the endocrine system in lead smelter workers. Arch Environ Health. 2001 Sep-Oct;56(5):449-55.

20. Diamond GL. Risk assessment of nephrotoxic metals. In: Tarloff J, Lash L. The Toxicology of the Kidney. 2005; 1099-1132.

21. Silbergeld EK. Facilitative mechanisms of lead as a carcinogen. Mutat Res. 2003 Dec 10;533(1-2):121-33.

22. Waalkes MP, Liu J, Goyer RA. Metallothionein-I/II Double Knockout Mice Are Hypersensitive to Lead-Induced Kidney Carcinogenesis: Role of Inclusion Body Formation. Cancer Res. 2004Nov 1;64(21):7766-72.

23. Kopp JS, Barron JT, Tow JP. Cardiovascular Actions of Lead and Relationship to Hypertension: A Review. Environ Health Perspect. 1988Jun;78:91-9.

24. Harlan WR. The Relationship of Blood Lead Levels to Blood Pressure in the U.S. Population. Environ Health Perspect. 1988Jun;78:9-13.

25. Schwartz J. Lead, blood pressure, and cardiovascular disease in men and women. Environ Health Perspect. 1991Feb;91:71-5.

26. Lal B, Murthy RC, Anand M, Chandra SV, Kumar R, Tripathi O, et al. Cardiotoxicity and hypertension in rats after oral lead exposure. Drug ChemToxicol. 1991; 14 (3): 305-318.

27. Sharp DS, Becker CE, Smith AH. Chronic low-level lead exposure. Its role in the pathogenesis of hypertension. Med Toxicol.1987May-Jun;2(3):210-32.

28. Pocock SJ, Shaper AG, Ashby D, Delves T, Whitehead TP. Blood lead concentration, blood pressure and renal function. Br Med J (Clin Res Ed). 1984Oct 6;289(6449):872-4.

29. Pirkle JL, Schwartz J, Landis JR, Harlan WR. The relationship between blood lead levels and blood pressure and its cardiovascular risk implications. Am J Epidemiol. 1985Feb;121(2):246-58.

30. De Capitani EM, Paoliello MMB, Costa de Almeida GR. Fontes de exposição humana de chumbo no Brasil. Medicina.2009 Dez;42(3):301-8.

31. Paoliello MMB, Chasin AAM. Ecotoxicologia do chumbo e seus compostos. Cadernos de Referência Ambiental. 2001; 3:144-154.

32. World Health Organization (WHO). 2013. Cardiovascular diseases (CVDs). World health organization. Disponível em: www.who.int/entity/cardiovascular_diseases/en/. Acesso em: 12/Ago/16.

33. [IUPAC] Commission on Atomic Weights and isotopic Abundances report for the International Union of Pure and Applied Chemistry in Atomic Weights of the Elements. PureandAppliedChemistry. 2003; 75(8):1107-1122.

34. Moraes, GA. Normas Regulamentadoras Comentadas. 11th edição. Revisada, ampliada, ilustrada e atualizada. Rio de Janeiro:GVC; 2014. 2; 3,1045.

35. Stephan MC. 2007. Avaliação dos níveis de contaminação por metais pesados em amostras de sedimentos da região de Santos e Cubatão.66 f. Tese de Mestrado em Saúde Coletiva. Universidade Católica de Santos.

36. Cordeiro R, Lima Filho EC, Salgado PET. Distúrbios neurológicos em trabalhadores com baixos níveis de chumbo no sangue I: Neuropatia periférica. Rev Saúde Pública. 1996; 30 (3): 248-55.

37. Mayer MG, Wilson DN. Health and safety- the downward trend in lead levels. J Power Sources. 1998 May;73(1):17-22.

38. Brasil, Ministério do Trabalho, 1988. Norma Regulamentadora no 7. Programa de Controle Médico e Saúde Ocupacional. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Portaria GM n.º 3.214, de 08 de junho de 1988.

39. Brasil. 2013. Departamento Nacional de Produção Mineral, Sumário Mineral. Disponível em: http://www.dnpm.gov.br/dnpm/sumarios/sumario-mineral-2013. Acesso em: 12/Ago/16.

40. Kasperczyk S, Kasperczyk J, Ostałowska A, Zalejska-Fiolka J, Wielkoszyński T, Swietochowska E, et al. The role of the antioxidant enzymes in erythrocytes in the development of arterial hypertension among humans exposed to lead. Biol Trace Elem Res. 2009 Aug;130(2):95-106.

41. Matos RQ, Ferreira OM. Recuperação de chumbo de baterias automotivas, análise de risco dos resíduos resultantes. [Trabalho de conclusão de curso]. Goiânia: Universidade católica de goiás. 2007. 17p.

42. Kreusch MA. Avaliação com propostas de melhoria do processo industrial de reciclagem do chumbo e indicação de aplicabilidade para a escória gerada. [Dissertação de mestrado]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2005.113p.

43. Parmeggiani L. Encyclopaedia of Occupational Health and Safety, 3ª ed. Geneva: International Labour Office 1983; 2:1200-1209.

44. WHO. 2011. Operational framework Global Alliance to Eliminate Lead Paint. World Health Organization.10 p

45. Brasil., 2008. Lei n. 11.762, de 1 de agosto de 2008. Fixa o limite máximo de chumbo permitido na fabricação de tintas imobiliárias e de uso infantil e escolar, vernizes e materiais similares e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil.

46. Landrigan PJ. The world wide problem of lead in petrol. Bull World Health Organ. 2002; 80 (10).

47. Pirkle JL, Kaufmann RB, Brody DJ, Hickman T, Gunter EW, Paschal DC. Exposure of the US population to lead, 1991–94. Environmental Health Perspective. 1998 Nov; 106(11):745–750.

48. Tsalev DL, Zaprianov ZK. Lead. In Atomic absorption spectrometry in occupational and environment health practice. CRC Press. 1985 May;137-150.

49. Mulvany MJ, Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. Physiological Reviews. 1990 Oct; 70(4): 921-961.

50. Carmignani M, Boscolo P, Poma A, Volpe AR. Kininergic system and arterial hypertension following chronic exposure to inorganic lead. Immunopharmacology. 1999 Oct; 44(1-2):105-110.

51- Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead exposure in cardiovascular disease –A systematic review. Environmental Health Perspectives.2007 Mar; 115(3): 472-482.

52. Andrzejak R, Poreba R, Derkacz A. [Effect of chronic lead poisoning on the parameters of heart rate variability]. Med. Med. Pr2004; 55(2):139–144.

53. Patrick L. Lead toxicity part II: the role of free radical damage and the use of antioxidants in the pathology and treatment of lead toxicity. Altern Med Rev. 2006 Jun; 11(2):114-127.

54. Simões MR, Aguado A, Fiorim J, Silveira EA, Azevedo BF, Toscano CM, et al. MAPK pathway activation by chronic lead-exposure increases vascular reactivity through oxidative stress/cyclooxygenase-2-dependent pathways. Toxicol Appl Pharmacol. 2015 Mar;283(2):127-38.

55. Fiorim J, Ribeiro RF Jr, Azevedo BF, Simões MR, Padilha AS, Stefanon I, et al. Activation of K+ channels and Na+/K+ ATPase prevents aortic endothelial dysfunction in 7-day lead-treated rats. Toxicol Appl Pharmacol. 2012 Jul;262(1):22-31.

56. Khalil-Manesh F, Gonick HC, Weiler EW, Prins B, Weber MA, Purdy RE. Lead-induced hypertension: possible role of endothelial factors. Am J Hypertens. 1993 Sep; 6(9):723-9.

57. Grizzo LT, Cordelline S. Perinatal lead exposure affects nitric oxide and cyclooxygenase pathways in aorta of weaned rats. Toxicol Sci. 2008 May; 103(1): 207-14.

58. Vaziri ND, Gonick HC. Cardiovascular effects of lead exposure.Indian J Med Res.2008 Oct; 128(4):426-435.

59. Silveira EA, Siman FD, de Oliveira FT, Vescovi MV, Furieri LB, Lizardo JH, et al. Low-dose chronic lead exposure increases systolic arterial pressure and vascular reactivity of rat aortas. Free Radic Biol Med.2014 Feb; 67:366-376.

60. Vaziri ND, Ding Y, Ni Z. Compensatory up-regulation of nitric-oxide synthase isoforms in lead-induced hypertension; reversal by a superoxide dismutase-mimetic drug. J Pharmacol ExpTher. 2001 Aug; 298(2):679-685.

61- Farmand F, Ehdaie A, Roberts CK, Sindhu RK. Lead-induced dysregulation of superoxide dismutases, catalase, glutathione peroxidase, and guanylate cyclase. Environ Res. 2005 May; 98(1):33-9.

62. Simões MR, Ribeiro Júnior RF, Vescovi MV, de Jesus HC, Padilha AS, Stefanon I, et al. Acute lead exposure increases arterial pressure: Role of the renin-angiotensin system. PLoS One. 2011 Apr; 6(4):e18730.

63. Boscolo P, Carmignani M, Carelli G, Finelli VN, Giuliano G. Zinc and copper in tissues of rats with blood hypertension induced by long-term lead exposure.Toxicol Lett. 1992 Nov;63(2):135-9.

64. Simões MR, Preti SC, Azevedo BF, Fiorim J, Freire DD Jr, Covre EP, et al. Low-level Chronic Lead Exposure Impairs Neural Control of Blood Pressure and Heart Rate in Rats. Cardiovasc Toxicol. 2016 Jun.

65. Skoczynska A, Juzwa W, Smolik R, Szechinski J, Behal FJ. Response of the cardiovascular system to catecholamines in rats given small doses of lead. Toxicology. 1986 Jun; 39(3):275-289.

66. Nunes KZ, Nunes DO, Silveira EA, Almenara CPC, Broseghini FGB, Vassallo DV, et al. Chronic lead exposure decreases the vascular reactivity of rat aortas: the role of hydrogen peroxide. PLoS One. 2015 Mar 25;10(3):e0120965.

67. Watts SW, Chai S, Webb RC. Lead acetate-induced contraction in rabbit mesenteric artery: interaction with calcium and protein kinase C. Toxicology.1995 May; 99(1-2):55-65.

68. Covre EP, Freire DD Jr, Dalfior BM, Marques VB, Ribeiro RF Jr, Carneiro Lima MT, et al. Low-level lead exposure changes endothelial modulation in rat resistance pulmonary arteries. Vascul Pharmacol. 2016 Oct;85:21-8.

69. Skoczyńska A, Wróbel J, Turczyn B. Function of dopamine in mesenteric blood vessels of rats poisoned with lead and cadmium. Med Pr. 2000;51(5):435-45.

70. Bishop-Bailey D, Hla T, Mitchell JA. Cyclo-oxygenase-2 in vascular smooth muscle. Int J Mol Med.1999 Jan; 3(1):41-8.

71. Álvaréz Y, Briones AM, Balfagón G, Alonso MJ, Salaceis M. Hypertension increases the participation of vasoconstrictor prostanoids from cyclooxigenase-2 in phenylephine responses. J Hypertens.2005 Apr; 23(4):767-777.

72. Álvaréz Y, Pérez-Girón JV, Hernánz R, Briones AM, García-Redondo A, Beltrán A, et al. Losartan reduces the increased participation of cyclooxygenase-2-derived products in vascular responses of hypertensive rats. J PharmacolExpTher.2 2007 Apr; 321(1): 381-8.

Como citar este artigo:

Simões M R, Fiorim J, Silveira E A, Fioresi M. Efeitos agudos e crônicos do chumbo sobre vasos de resistência. Salus J Health Sci. [periódico na internet] 2016;2(3):11-22.

Disponível: http://www.salusjournal.org

REVISTA SALUS
JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

ARTIGO DE REVISÃO

Efeitos da exposição crônica ao mercúrio em circulações especiais

Lorena Barros Furieri[1]; Franck Maciel Peçanha[2]; Giulia Alessandra Wiggers[3]

[1]Doutora, Professora do Departamento de Enfermagem, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.

[2,3] Doutor, Professor da Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana, RS, Brasil.

Recebido em 2 de setembro de 2016

Artigo aprovado em 3 de outubro de2016

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 HgCl2 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 basilares. 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.[1] 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.[2]

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.[3-5]

A concentração de vapor de mercúrio elementar considerada segura para inalação crônica pela OMS é de 0,2 µg/m3/Kg/dia. A concentração não deve exceder 1 µg/m3 no ar ano.[6]

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.[7,8] O Brasil é um dos poucos países em desenvolvimento que ainda permitem e disponibilizam para a população vacinas contento timerosal.[9] A exposição intrauterina e de crianças já se mostrou capaz de alterar o desenvolvimento neurológico.[8]

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).[10]

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.[11] No Brasil, a recomendação do Ministério da Saúde é a ingesta de até 400g de pescado com concentração de 0,5 µg/g de mercúrio consumido por adulto semanalmente.[12]

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.[3,13]

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.[14]

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.[15]

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.[16]

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.[17] No sistema renal, eles são responsáveis por lesão glomerular, injúria tubular, insuficiência renal e apoptose.[18] No trato gastrointestinal, os compostos inorgânicos e o mercúrio metálico provocam estomatites, náuseas, vômitos, dores abdominais, anorexia, diarreias, colite, necrose da parede intestinal, hematêmese, salivação excessiva e até perda dos dentes.[19,20]

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.[20,21]

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 ± 0,59 ng/ml.[22] O valor de referência recomendado pela agência norte americana *Enviromental 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.[23]

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 prostanoides vasoconstrictores derivados da via do ácido araquidônico-ciclooxigenase.[24]

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 $HgCl_2$. A expressão gênica da SOD-2, uma importante enzima responsável por transformar o ânion superóxido em H_2O_2 e oxigênio molecular, também está aumentada. Quando avaliada a morfologia dos vasos coronarianos, observou-se que o tratamento com $HgCl_2$, 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.[24]

A fim de elucidar os mecanismos pelos quais ocorria a disfunção endotelial encontrada, também foram estudados os efeitos da exposição durante 24 horas ao $HgCl_2$ 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 $HgCl_2$. 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.[24]

- 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 basilares 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.[25]

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.[25]

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 prostanoides 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.[25]

- 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.[26,27] As artérias mesestéricas 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.[28-30]

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 (peptídio 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.[31]

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.[31]

Os trabalhos de nosso grupo mostram, pela primeira vez, que a exposição à baixa concentração de $HgCl_2$, 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: Souces, 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 artesanal 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 endotelial 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., Salaices, 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, Salaices M, Balfagón G. Chronic HgCl(2) treatment increases vasoconstriction induced by eletrical 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

REVISTA SALUS
JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

ARTIGO DE REVISÃO

Efeitos tóxicos cardiovasculares do cobre

Karolini Zuqui Nunes[1]; Mirian Fioresi[2]

[1]Mestre e Doutoranda em Ciências Fisiológicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, PPGCF-UFES.

[2]Doutora em Ciências Fisiológicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, PPGCF-UFES; Professora do Departamento de Enfermagem, UFES, Brasil.

Recebido em 2 de setembro de 2016

Artigo aprovado em 3 de outubro de2016

Palavras-Chaves

Cobre;
Toxicidade;
Sistema cardiovascular.

Resumo

Objetivo: Descrever os principais efeitos cardiovasculares desenvolvidos pelo cobre. **Método**: Trata-se de uma revisão narrativa de literatura. **Resultados:** O cobre pode atuar como cofator de algumas enzimas que atuam no sistema cardiovascular, tendo importante papel no desenvolvimento da aterogênese, no controle angiogênico e no desenvolvimento de hipertrofia cardíaca. **Conclusão:** Tanto a deficiência quanto a contaminação com o cobre podem levar a alterações no sistema cardiovascular. É incontestável a necessidade de outras pesquisas que possam esclarecer os efeitos e os mecanismos envolvidos com as alterações promovidas pelo cobre no coração e nos vasos sanguíneos. No entanto, é fundamental que sejam estabelecidos valores seguros de ingestão diária recomendada e concentrações sanguíneas deste metal.

*Autor para correspondência:
karol-zuqui@hotmail.com

Introdução

O cobre (Cu) é um elemento essencial sendo necessário para manutenção e funcionamento dos organismos vivos.[1] É o terceiro metal mais abundante no corpo[2] e desempenha um papel importante no metabolismo humano, principalmente, atuando como um cofator para a atividade de várias enzimas.[3] Entre estas enzimas, podemos destacar a citocromo C oxidase, necessária para o metabolismo aeróbico; lisil-oxidase, que participa na síntese do colágeno e da elastina; dopamina ß-hidroxilase, que desempenha um papel importante na conversão de dopamina em noradrenalina; e a superóxido dismutase, uma enzima antioxidante que atua na conversão do radical superóxido em peróxido de hidrogénio.[4]

A homeostase de cobre é essencial para o funcionamento enzimático e bom funcionamento do corpo. A deficiência do metal pode levar à diminuição da atividade de várias enzimas, resultando principalmente no desenvolvimento de desequilíbrio oxidativo,[5] alterações neurológicas,[6] hepáticas e cardiovasculares.[7-9] Além disso, embora seja um micronutriente essencial para o homem, o Cu é tóxico em níveis elevados. Uma sobrecarga desse metal ativa facilmente as reações de Fenton, resultando em dano oxidativo e morte celular. A toxicidade de Cu como um resultado do excesso dietético geralmente não é considerada uma das mais importantes fontes de exposição ao metal, provavelmente como resultado de mecanismos de controle de absorção e excreção de Cu.[10]

No entanto, quando a homeostase do cobre é interrompida, condições patológicas podem ser desenvolvidas. Além das alterações metabólicas, a toxicidade do Cu pode resultar da exposição a excesso de Cu causada por acidente, pela contaminação do meio ambiente, por uso de agentes bactericidas por fungicidas à base de cobre em agricultura e pela emissão de indústria de fundição de cobre.[10,11] Em geral, a deficiência ou toxicidade ao cobre, provenientes de distúrbios metabólicos ou exposição ao metal podem resultar em sérios danos para o corpo humano. Considerando que a perda da homeostase do cobre oferece riscos para a saúde humana, esta revisão busca descrever a exposição humana a este metal e seus principais efeitos no sistema cardiovascular.

- Metabolismo do cobre

A absorção do cobre ocorre principalmente na parte proximal do intestino delgado, onde é transportada para o fígado através da veia porta. Vários parâmetros afetam a taxa de absorção de Cu dietético, incluindo sexo, idade, tipo de alimento e quantidade de Cu da dieta. Foi demonstrado que a absorção do cobre é maior em mulheres e crianças e que não há diferenças entre adultos jovens e pessoas mais idosas.[12] Após a absorção intestinal, 25% do cobre permanecem na circulação ligados à albumina, enquanto o restante é absorvido pelo fígado. Após a absorção no fígado, cerca de 80% do cobre se destinam à circulação sanguínea ligados à ceruloplasmina, enquanto o restante é re-excretado para o sistema gastrointestinal.[13] A meia-vida do cobre em um indivíduo saudável é de aproximadamente 26 dias[14] e a maior parte da excreção se dá pela via biliar. Não há nenhuma evidência de que a excreção urinária desempenhe um papel de controle da homeostasia do Cu em resposta a alterações na ingestão do metal.[10]

Em condições fisiológicas normais, nas quais a concentração de cobre no corpo é normal, a ATP7A é a enzima responsável por absorver o cobre no intestino e transportá-lo para as enzimas dependentes do metal. No entanto, quando reservas totais de cobre intracelular aumentam, ATP7A se desloca para a membrana celular para promover o efluxo do cobre.[15]

Já na membrana plasmática e em vesículas intracelulares o transportador CTR1 desempenha um papel fundamental na captação de cobre. Esse transportador atua de forma a controlar a absorção de cobre através das membranas plasmáticas celulares, ao passo que elevações de cobre extracelular induzem endocitose de CTR1 para vesículas enquanto que uma diminuição de cobre extracelular restaura os níveis CTR1 na membrana plasmática.[16] Após a entrada de cobre na célula, ele se liga a chaperonas citosólicas que, em seguida, transferem o cobre para destinos celulares específicos.[17]

A homeostase de cobre é essencial para o funcionamento do organismo. Alterações no metabolismo do cobre são características de algumas doenças genéticas como: a Doença de Menkes e a Doença de Wilson. A Doença de Menkes é caracterizada pela deficiência de cobre. A principal característica da Doença de Menkes é a baixa atividade da enzima dependente de cobre (ATPA7). Já a Doença de Wilson é caracterizada pela toxicidade do cobre que normalmente afeta os sistemas hepático e nervoso severamente.[18] Na Doença de Wilson, ocorre um comprometimento da excreção biliar de cobre que conduz a uma acumulação do metal no fígado. Quando a capacidade de armazenamento hepática é excedida, a morte celular começa com liberação de cobre no plasma, resultando na hemólise e deposição de cobre nos tecidos extra-hepáticos.[19]

- Exposição humana ao cobre

Na natureza, a emissão de cobre acontece a partir de fontes naturais como poeiras transportadas pelo vento, vulcões, incêndios florestais e através da liberação das minas de cobre. Cu é um dos metais mais importantes para a aplicação comercial e industrial. É utilizado como liga metálica para fabricação de máquinas, em construções, nas indústrias de transportes e armas militares.[20,21] Além disso, ele é um importante componente do ouro branco e outras ligas usadas para bijuterias, produtos odontológicos e cosméticos. Pode também ser empregado como aditivo em tintas, plásticos, lubrificantes e revestimentos metálicos. Na África, é tradicionalmente utilizado em práticas medicinais.[22] Devido à sua elevada demanda comercial e industrial, os produtos à base de cobre são produzidos em grande escala e acredita-se que haverá uma expansão dessa produção nos próximos anos.[23]

Além da utilização do cobre nos setores industriais citados acima, ele também é extensamente utilizado em produtos bactericidas e fungicidas em muitas lavouras agrícolas, o que consequentemente leva à contaminação dos solos e dos alimentos que são produzidos.[24,25] Além disso, o cobre também pode estar presente na água potável e sua concentração pode variar dependendo dos sistemas de encanamentos domésticos e da composição das águas subterrâneas. Um aumento da acidez da água pode provocar corrosão em encanações de cobre e aumentar a concentração do metal na água.[26]

A concentração de Cu em alimentos varia de acordo com as condições locais. A maioria das dietas contêm o suficiente Cu (1-5 mg) para evitar uma deficiência e não o suficiente para causar toxicidade. Há pouca informação disponível sobre a ingestão de Cu e adequação em populações com dietas específicas, como os vegetarianos e veganos. No entanto, foi demonstrado que o consumo diário de Cu é 27% mais elevado em mulheres vegetarianas do que em mulheres omnívoras.[10]

- Ingestão diária recomendada e concentração sanguínea segura

Embora o cobre seja reconhecido como um elemento essencial para o funcionamento do organismo, as incertezas permanecem sobre referência dos valores de ingestão diária para os seres humanos. A Ingestão Diária Recomendada nos Estados Unidos e no Canadá é de 0,9 mg/dia, com um nível de ingestão tolerável de 10 mg/dia para adultos de 19 anos ou mais.[27]

Foi demonstrado que a ingestão diária de cobre pode interferir no balanço hídrico corporal. Doses de ingestão diárias abaixo de 0,8 mg/dia podem levar a perdas líquidas, enquanto doses acima de 2,4 mg/dia podem levar a retenção hídrica.[10]

A concentração habitual de cobre no plasma humano é entre 0,3-2,1 μg/mL para a ingestão de 1,4 a 2,0 mg de cobre/dia.[28] Estudos populacionais demonstraram concentrações de cobre em indivíduos saudáveis de aproximadamente 1μg/mL.[29,30] Estudo realizado com a população brasileira demonstrou concentração de cobre no soro de 0,8 μg/mL em homens e 1,4 μg/mL em mulheres.[30] Essa diferença entre os sexos é esperada, uma vez que é bem conhecido que as mulheres, especialmente aqueles na faixa etária dos 20-60 anos, aumentaram a absorção do cobre. Estrógenos também influenciam diretamente no metabolismo do cobre, contribuindo para o aumento dos níveis plasmáticos deste metal. Os efeitos dos estrógenos sobre os níveis de cobre também são mais evidentes em mulheres grávidas, pois eles tendem a apresentar concentrações ainda mais elevadas.[31]

- Efeitos da intoxicação e deficiência no organismo humano

Como mencionado, o cobre é um metal essencial, sendo importante a sua ingestão nos alimentos. Porém além da exposição relacionada à ingestão alimentar, a população ainda é exposta ao metal devido à sua ocorrência no ambiente e sua utilização industrial. As concentrações de cobre no organismo são rigidamente controladas em condições fisiológicas, de modo que seu excesso ou seu déficit são prejudiciais para o organismo. Em condições inflamatórias, os níveis séricos de cobre são aumentados e desencadeiam respostas de estresse oxidativo que ativam respostas inflamatórias. Curiosamente, alterações no metabolismo do cobre, estresse oxidativo e inflamação são comumente presentes em várias doenças crônicas.[32]

A inalação é uma das vias mais importantes de intoxicação ao cobre. Portanto, a toxicidade em tecido pulmonar é de grande preocupação. Estudos *in vitro* indicaram que o Cu pode induzir citotoxicidade, estresse oxidativo e toxicidade genética em cultura de células pulmonares humanas. Alguns estudos têm mostrado que a instilação intratraqueal de Cu induz estresse oxidativo, inflamação e lesões neoplásicas em ratos.[23]

Além das manifestações pulmonares, a toxicidade crônica ao cobre tem sido conhecida por causar hepatotoxicidade e cirrose hepática. Como observado na doença de Wilson e em certas condições de intoxicação ao metal, o aumento da concentração de cobre tem contribuído para o desenvolvimento da doença Alzheimer.[33]

Também tem sido levantada a hipótese de que a acumulação de cobre possa estar relacionada ao declínio cognitivo e alterações na produção de fatores humorais e celulares do sistema imunitário.[10] Animais com deficiência de Cu apresentam redução das populações de neutrófilos e células T, diminuição da atividade dos fagócitos e linfócitos B.[10] A produção de anticorpos pelas células T de esplenócitos também é reduzida. Nos seres humanos, a relação entre a ingestão de Cu e a função imunológica é limitadamente documentada.[10]

Além das alterações nos sistemas descritos, a intoxicação e a deficiência de cobre também são capazes de desencadear alterações cardiovasculares. Estudos experimentais e epidemiológicos têm demonstrado relação entre a exposição ao metal e o surgimento de algumas doenças do sistema cardiovascular. Algumas dessas relações e seus mecanismos serão descritos a seguir.

- Efeitos no sistema cardiovascular

Vários estudos têm demonstrado que concentrações elevadas de cobre estão associadas ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares.[34-37] Dentre essas doenças, a doença aterosclerótica representa uma das

causas mais importantes de mortalidade no mundo,[38] sendo caracterizada por inflamação vascular persistente,[39] oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e formação de radicais livres. Nesse contexto, o cobre (Cu) é um micronutriente essencial para o funcionamento das enzimas que catalisam as reações de oxidação de LDL e têm sido implicados na aterogênese através de mecanismos que envolvem as vias de sinalização de ativação de NF-kB.[38,40] Tem sido demonstrado que a concentração sérica de Cu é mais elevada em pacientes com aterosclerose, e aumenta com a gravidade da doença.[38] Além disso, foi demonstrado que a quelação de cobre em ratos apoE- inibe eficazmente o desenvolvimento da lesão aterosclerótica e melhora a inflamação no sistema cardiovascular.[40]

Ainda em relação ao desenvolvimento de reações inflamatórias no organismo e ao controle do tônus vascular,[41] o cobre parece desempenhar um papel importante no controle da atividade das enzimas óxido nítrico sintase (NOS) e guanilatociclase (GC).[41] O cobre aumenta a taxa de conversão de L-arginina para L-citrulina, dependendo da presença do cálcio extracelular. A concentração de cálcio extracelular é um pré-requisito para a ativação da eNOS por agonistas. Desse modo, o Cu pode afetar a mobilização intracelular de Ca e alterar o funcionamento da eNOS.[42]

Além de regular o funcionamento da eNOS, o Cu é essencial para o funcionamento de outra enzima importante para o controle do tônus vascular, a superóxido dismutase Cu/Zn (SOD).[43] Ele regula a atividade desta enzima, de modo a controlar a vasoconstrição causada por radicais livres de oxigénio. Já que o cobre é um cofator para o funcionamento da SOD, concentrações aumentadas do metal poderiam aumentar a atividade enzimática, enquanto concentrações diminuídas poderiam levar à diminuição da atividade da SOD e consequente aumento na produção de ânios superóxido. Foi demonstrado em estudos experimentais que o cobre poderia impedir o desenvolvimento de vasoespasmo periférico[44] e que a incubação com concentrações sub-micromolares de Cu prejudicam o vasorelaxamento endotélio-dependente provavelmente por causa da geração intracelular de O2.[45]

O cobre é caracterizado como um cofator obrigatório em todas as cascatas de sinalização angiogênicas, tanto que uma deficiência do metal faz com que a neovascularização diminua. Além disso, o progresso de várias patologias angiogênicas (por exemplo, diabetes, hipertrofia cardíaca e isquemia) pode ser rastreado por medição dos níveis de cobre no soro, que são cada vez mais considerados como um marcador de prognóstico útil.[46] O Cobre estimula fatores envolvidos na formação dos vasos e maturação, tal como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), sendo necessário para a ativação do fator-1 induzido por hipóxia (HIF-1), um importante fator de transcrição que regula a expressão de VEGF. O papel essencial do cobre na produção de VEGF o torna-se importante, por exemplo, na terapia anti-angiogênese, tais como a aplicação de agentes quelantes de cobre em terapia de cancro. No entanto, a supressão da angiogênese está envolvida na progressão da hipertrofia cardíaca, tanto é que a suplementação de cobre melhora as condições de doença cardíaca hipertróficas.[47]

Além de participar do controle do funcionamento vascular, o cobre também é essencial para o funcionamento cardíaco. Tem sido demonstrado que a suplementação de Cu restaura a hipertrofia cardíaca crônica induzida por sobrecarga de pressão. A sobrecarga de pressão gerada por constrição da aorta ascendente provoca uma diminuição nos níveis de Cu no coração juntamente com o desenvolvimento da cardiomiopatia hipertrófica.[48] A sobrecarga provoca um acúmulo de homocisteína no coração, o qual é acompanhado pela depleção de cobre através da formação de complexos de cobre-

homocisteína e a excreção dos complexos. A suplementação de cobre recupera a atividade do citocromo c oxidase e promove a angiogênese do miocárdio, juntamente com a regressão da hipertrofia cardíaca e a recuperação da função contrátil.[49] Conforme mencionado anteriormente, o Cu aumenta os níveis de VEGF e promove a angiogênese em corações hipertróficos, melhorando os parâmetros da atividade cardíaca.[48]

No entanto, algumas vezes observa-se que, sob condições isquêmicas crônicas, a densidade capilar é diminuída no coração.[50,51] Estudos epidemiológicos demonstraram uma relação entre a deficiência de cobre e doença cardíaca isquêmica. As razões para esta observação não são claras, porém pesquisas têm sugerido que um dos efeitos produzidos por isquemia é a perda de cobre no coração.[52] A suplementação de cobre pode estimular a atividade de transcrição do HIF-1 (Fator Induzido por Hipóxia) e restaurar a capacidade angiogênica, levando ao aumento da densidade capilar no coração.[53] Além do desenvolvimento da hipertrofia cardíaca,[48] a deficiência de cobre leva a alterações cardíacas mitocondriais, estruturais e alterações na fosforilação oxidativa.[54,55] Em situações de alterações no metabolismo do cobre, como da doença de Wilson, arritmias cardíacas, disfunções diastólicas, cardiomiopatias e morte cardíaca súbita são complicações raras, mas podem ser vistas principalmente em crianças, devido à acumulação de cobre no tecido cardíaco.[56]

Conclusão

Tanto a deficiência quanto a contaminação com o cobre podem levar a alterações no sistema cardiovascular. Há evidencias suficientes de que o cobre pode atuar como cofator de algumas enzimas do organismo humano e dessa forma pode modificar o funcionamento celular em vários sistemas, tendo importante papel no desenvolvimento da aterogênese, no controle angiogênico e no desenvolvimento de hipertrofia cardíaca. É incontestável a necessidade de outras pesquisas que possam esclarecer os efeitos e os mecanismos envolvidos com as alterações promovidas pelo cobre no sistema cardiovascular. No entanto, é fundamental que sejam estabelecidos valores seguros de ingestão diária recomendada e concentrações sanguíneas deste metal.

Referências

1.Yunus EU, Mustafa S, Mustafa T, Baki H. Determination of lead, copper and iron in cosmetics, water, soil and food using polyhydroxybutyrate-B-polydimethyl siloxane preconcentration and flame atomic absorption spectroscopy. Anal Lett. 2015;48:1163-79.

2. Willis MS, Monaghan SA, Miller ML, McKenna RW, Perkins WD, et al. Zinc-induced copper deficiency: a report of three cases initially recognized on bone marrow examination. Am J ClinPathol2015;123:125-31.

3. Harris ED. Copper homeostasis: the role of cellular transporters. Nutr Rev. 2001;59: 281-5.

4. Osredkar J, Sustar N. Copper and Zinc, Biological Role and Significance of Copper/Zinc Imbalance. J Clinic Toxicol. 2011. S3:001.

5. Młyniec K, Gaweł M, Doboszewska U, Starowicz G, Pytka K, Davies CL, et al. Essential elements in depression and anxiety. Part II Pharmacol Rep. 2015;67(2):187-194.

6. Shimizu N. Copper metabolism and genetic disorders. Nihon Rinsho. 2016 Jul;74(7):1151-5.

7. Tasić NM, Tasić D, Otašević P, Veselinović M, Jakovljević V, Djurić D, et al. Copper and zinc concentrations in atherosclerotic plaque and serum in relation to lipid metabolism in patients with carotid

atherosclerosis. Vojnosanit Pregl. 2015;72(9):801-6.

8. Gaetke LM, Chow-Johnson HS, Chow CK. Copper: Toxicological relevance and mechanisms Department. Arch Toxicol.2014;88 (11):1929-1938.

9. Bagheri B, Akbari N, Tabiban S, Habibi V, Mokhberi V. Serum level of copper in patients with coronary artery disease. Niger Med J. 2015;56(1):39-42.

10. Bost M, Houdart S, Oberli M, Kalonji E, Huneauc J, Margaritis I. Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. J Trace Elem Med Biol.2016;35:107–15.

11. Mortimer M, Kasemets K, Kahru A. Toxicity of ZnO and CuOnanoparticlesto ciliated protozoa Tetrahymenathermophila. Toxicology. 2010;269, 182–9.

12. Olivares M, Lonnerdal B, Abrams SA, Pizarro F, Uauy R. Age and copper intake do not affect copper absorption, measured with the use of 65Cu as a tracer, in young infants, Am. J. Clin. Nutr.2001;76(3):641–5.

13. Harvey LJ, Dainty JR, Hollands WJ, Bull VJ, Beattie JH, Venelinov TI, et al., Use of mathematical modeling to study copper metabolism in humans, Am J Clin. Nutr.2005; 81(4):807–813.

14. Bentur Y, Koren G, McGuigan M. An unusual skin exposure to copper: Clinical and pharmacokinetic evalution. ClinToxicol. 1988;26:371-80.

15. Monty JF, Llanos RM, Mercer JF, Kramer DR. Copper exposure induces trafficking of the menkes protein in intestinal epithelium of ATP7A transgenic mice. J Nutr. 2005;135 (12):2762–6.

16. Molloy SA, Kaplan JH. Copper-dependent recycling of hCTR1, the human high affinity copper transporter. J Biol Chem. 2009;284(43):29704-13.

17. Leary SC, Winge DR, Cobine PA. " Pulling the plug'' on cellular copper: the role of mitochondria in copper export. Biochim Biophys Acta. 2009;1793(1):146-53.

18. Kodama H1, Fujisawa C, Bhadhprasit W. Inherited copper transport disorders: biochemical mechanisms, diagnosis, and treatment. Curr Drug Metab. 2012 Mar;13(3):237-50.

19. Aoki T1. [Genetic disorders of copper transport--diagnosis and new treatment for the patients of Wilson's disease]. No To Hattatsu. 2005 Mar;37(2):99-109.

20. Barceloux DG. Zinc.J Toxicol Clin Toxicol. 1999;37(2): 279-92.

21. Winge DR, Mehra RK.Host defenses against copper toxicity. Int Rev Exp Pathol. 1990;31:47–83.

22. Street RA, KaberaGM, Connolly C. Copper sulphate use in South African traditional medicine. Environ Geochem Health. 2016 Apr 8.

23. Ahamed M, Akhtar MJ, Alhadlaq HA, Alrokayan SA. Nanomedicine (Lond). Assessment of the lung toxicity of copper oxide nanoparticles: current status. 2015;10(15):2365-77.

24. Chaignon V, Sanchez-Neira I, Herrmann P, Jaillard B, Hinsinger P. Copper bioavailability and extractability as related to chemical properties of contaminated soils from a vine-growing área. Environ. Pollut. 2003;123 (2):229–38.

25. Ginocchio R, Rodriguez PH, Badilla-Ohlbaum R, Allen HE, Lagos GE. Effect of soil copper content and pH on copper uptake of selected vegetables grown under controlled conditions. Environ. Toxicol.Chem. 2002;21(8):1736–44.

26. Zietz BP, de Vergara JD, Dunkelberg H. Copper concentrations in tap water and possible effects on infant's health—results of a study in Lower Saxony, Germany. Environ. Res. 2003;92(2):129–38.

27. Trumbo P,Yates AA, Schlicker S, and Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. J Am Diet Assoc. 2001;101:294–301.

28. Arnal N, de Alaniz MJ, Marra CA. Involvement of Copper Overload in Human Diseases, in: M.S. Giménez (Ed.), Research Signpost/Transworld Research Network, Kerala, India. 2010;1:1-28.

29. Zhang L, Lu L, PanY, Ding C, Xu D, Huang C, Pan X, Zheng W . Environmental Research. 2015;140:10–17.

30. Rocha GH, Steinbach C, Munhoz JR, Madia MA, Faria JK, Hoeltgebaum D,et al. Trace metal levels in serum and urine of a population in southern Brazil. J Trace Elem Med Biol.2016;35:61–5.

31. Klinc M, Coskun A, Bilge F, Imrek S, Atli Y, Serum reference levels ofselenium, zinc and copper in healthy pregnant women at a prenatal screeningprogram in southeastern Mediterranean region of Turkey, J. Trace Elem. Med.Biol. 2010;24:152–6.

32. Pereira TC, Campos MM, Bogo MR. Copper toxicology, oxidative stress and inflammation using zebrafish as experimental model. J ApplToxicol. 2016 Jul;36(7):876-85.

33. Pal A, Prasad R.An overview of various mammalian models to study chronic copper intoxication associated Alzheimer's disease like pathology. Biometals. 2015 Feb;28(1):1-9.

34. Ghayour-Mobarhan M, Taylor A, New SA, Lamb DJ, Ferns GA. Determinants of serum copper, zinc and selenium in healthy subjects. Ann ClinBiochem. 2005;42:364-75.

35. Leone N, Courbon D, Ducimetiere P, Zureik M. Zinc, copper, and magnesium and risks for all-cause, cancer, and cardiovascular mortality. Epidemiology. 2006;17:308-14.

36. Bo S, Durazzo M, Gambino R, Berutti C, Milanesio N, Caropreso A et al. Associations of dietary and serum copper with inflammation, oxidative stress, and metabolic variables in adults. J Nutr. 2008;138:305-10.

37. Tsuboi A, Terazawa M, Kazumi T,Fukuo K. Serum copper, zinc and risk factors for cardiovascular disease in community-living Japanese elderly women. Asia Pac J ClinNutr. 2014;23(2):239-45.

38. Bagheri B, Akbari N, Tabiban S, Habibi V, Mokhberi V. Serum level of copper in patients with coronary artery disease. Niger Med J. 2015;56(1):39-42.

39. Lusis AJ. Atherosclerosis.Nature. 2000 Sep 14;407(6801):233-41.

40. Wei H, Zhang WJ, Mcmillen TS, Leboeuf RC, Frei B. Copper Chelation by Tetrathiomolybdate Inhibits Vascular Inflammation and Atherosclerotic Lesion Development in Apolipoprotein E-deficient Mice. Atherosclerosis. 2012 Aug;223(2): 306–13.

41. Plane F, Wigmore S, Angelini GD, Jeremy JY. Effect of copper on nitric oxide synthase and guanylyl cyclase activity in the rat isolated aorta Br J Pharmacol.1997;121(2):345-50.

42. Demura Y, Ameshima S, Ishizaki T, Okamura S, Miyamori I, Matsukawa S. The activation of eNOS by copper ion (Cu2+) in human pulmonary arterial endothelial cells. Free Radic Biol Med. 1998; 25(3):314–20.

43. Al-Bayati MA, Jamil DA, Al-Aubaidy HA. Cardiovascular effects of copper deficiency on activity of superoxide dismutase in diabetic nephropathy. N Am J Med Sci. 2015 Feb;7(2):41-6.

44. Gumus E, Adilay U, Gunaldi O, Bayindir C, Kazanci B,Guclu B. The effect of copper on vasospastic femoral artery in rats. Turk Neurosurg. 2014;24(1):25-9.

45. Chiarugi A, Pitari GM, Costa R, Ferrante M, Villari L, Amico-Roxas M, et al. Effect of prolonged incubation with copper on endothelium- dependent relaxation in rat isolated aorta. Br J Pharmacol. 2002;136:1185-93.

46. Urso E, Maffia M. Behind the Link between Copper and Angiogenesis: Established Mechanisms and an Overview

on the Role of Vascular Copper Transport Systems. J Vasc Res. 2015;52(3):172-96.

47. Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, Schiekofer S, Ito RL, Liao R, et al. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. J. Clin. Invest. 2005;115(8):2108–18.

48. Jiang Y, Reynolds C, Xiao C, Feng W, Zhou Z, Rodriguez W, et al. Dietary copper supplementation reverses hypertrophic cardiomyopathy induced by chronic pressure overload in mice. J Exp Med. 2007 March 19;204(3): 657-66.

49. Zheng L, Han P, Liu J, Li R, Yin W, Wang T, et al. Role of copper in regression of cardiac hypertrophy. Pharmacol Ther. 2015 Apr;148:66-84.

50. Hinkel R, TrenkwalderT, Kupatt C. Gene therapy for ischemic heart disease. Expert Opin Biol Ther. 2011;11:723–737.

51. Frangogiannis NG, Entman ML. Chemokines in myocardial ischemia. Trends Cardiovasc Med. 2005;15:163–169.

52. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, Berenshtein E, Uretzky G, Kitrossky N. Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. Proc Natl Acad Sci US. 1993;90:1102–6.

53. He W, James Kang Y.Ischemia-induced copper loss and suppression of angiogenesis in the pathogenesis of myocardial infarction. CardiovascToxicol. 2013 Mar;13(1):1-8.

54. GoodmanJR, Warshaw JB, Dallman PR. Cardiac hypertrophy in rats with iron and copper deficiency: quantitative contribution of mitochondrial enlargement. Pediatr Res.1970; 4:244–56.

55. Kopp SJ, Klevay LM, Feliksik JM.Physiological and metabolic characterization of a cardiomyopathy induced by chronic copper deficiency.Am J Physiol. 1983;245:H855–866.

56. Karakurt C, Çelik S, Selimoğlu A, Varol I, Karabiber H, Yoloğlu S.Strain and strain rate echocardiography in children with Wilson's disease. Cardiovasc J Afr. 2016 May 13;271-8.

Como citar este artigo:

Nunes KZ, Fioresi M. Efeitos tóxicos cardiovasculares do cobre. Salus J Health Sci. [periódico na internet] 2016;2(3):30-8.

Disponível: http://www.salusjournal.org

REVISTA SALUS
JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

ARTIGO DE REVISÃO

Efeitos da exposição ao mercúrio sobre vasos de condutância e resistência

Lorena Barros Furieri[1]; Franck Maciel Peçanha[2]; Giulia Alessandra Wiggers[3]

[1]Doutora, Professora do Departamento de Enfermagem, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.

[2] Doutor, Professor da Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana, RS, Brasil.

Recebido em 2 de setembro de 2016

Artigo aprovado em 3 de outubro de2016

Palavras-Chaves

Mercúrio; Artérias de condutância; Aorta; Artérias mesentéricas.

Resumo

A exposição ao mercúrio é um fator pró-inflamatório e causador de estresse oxidativo. Um dos principais locais afetados pelo estresse oxidativo, por desenvolvimento de aterosclerose, é a aorta. Além disso, alterações na reatividade de artérias de resistência influenciam, em grande magnitude, a pressão arterial. Esse trabalho tem por objetivo mostrar os efeitos causados pelo mercúrio em baixas concentrações próximas às encontradas em indivíduos ambiental ou ocupacionalmente expostos, em artérias de condutância e resistência. Essas baixas concentrações de mercúrio, por 30 dias, ocasionaram aumento da reatividade vascular, do estresse oxidativo e da inflamação, além da redução da biodisponibilidade de NO tanto em artérias de resistência quanto de condutância. A exposição ao mercúrio tem importante efeito deletério na função vascular, principalmente por induzir disfunção endotelial e remodelamento vascular. Este impacto pode ser comparado aos produzidos pelos fatores tradicionais de risco cardiovascular como hipertensão, diabetes e hipercolesterolemia.

*Autor para correspondência:
lorafurieri@yahoo.com.br

Introdução

O mercúrio nas formas orgânica, inorgânica e elementar é utilizado em várias atividades humanas e isso faz com que o homem frequentemente seja exposto a este metal. Relatos dos efeitos tóxicos do mercúrio datam do século XIX, porém, somente após os desastres no Japão (Baía de Minamata) e Iraque nos anos 70 é que foi dada maior atenção a estes efeitos.[1,2]

O efeito tóxico deste metal está diretamente relacionado ao tipo, tempo e à via de exposição, sendo que a exposição humana frequentemente ocorre pelo consumo de peixe contaminado com mercúrio orgânico, administração de timerosal em vacinas e inalação de vapor de mercúrio das amálgamas dentais.[3,4]

Inicialmente, foi observado que o sistema nervoso central e o renal tinham suas funções afetadas pela exposição ao mercúrio, no entanto, nas últimas duas décadas também foram notadas alterações no sistema cardiovascular, dentre as quais se destacam a hipertensão arterial, aterosclerose em carótidas, doenças coronarianas e infarto agudo do miocárdio.[5-9] O efeito tóxico do mercúrio sobre estes sistemas está relacionado à maior geração de espécies reativas do oxigênio.[9-11]

Em estudos experimentais, nosso grupo já documentou que a perfusão direta de artérias caudais de ratos com mercúrio produzia uma vasoconstricção associada a alterações na função endotelial. Essas alterações são evidenciadas pela redução do relaxamento dependente do endotélio mediada e pelo aumento da produção de prostanoides vasoconstrictores derivados da COX, aumento da produção de radicais livres com consequente redução da biodisponibilidade de NO.[12] Nesse mesmo leito arterial, concentrações nanomolares de mercúrio já promoveram aumento da reatividade à fenilefrina por aumento da atividade da ECA e estimulação da Angiotensina II.[13]

Estudo realizado por Bastos e colaboradores com população ribeirinha da Amazônia demonstrou que a quase totalidade dos habitantes dos 40 municípios estudados possuem concentrações sanguíneas de mercúrio acima dos valores de referência, indicando que a exposição humana ao mercúrio é crônica e a baixas doses.[14]

Considerando que os humanos são expostos cronicamente ao mercúrio e que pouco se conhecia sobre o efeito deste metal sobre o sistema vascular, nosso grupo desenvolveu um modelo experimental em que o rato era exposto, durante 30 dias, a baixas doses de mercúrio mimetizando a exposição humana ao metal e permitindo que fosse avaliado o efeito tóxico do mercúrio sobre o sistema vascular.[15]

No modelo experimental de exposição crônica a baixas doses de mercúrio desenvolvido por Wiggers et al,[15] foi observado que ao final do tratamento o animal apresentava concentração sanguínea de mercúrio de aproximadamente 8 ng/ml (29nmol/L), concentração esta semelhante à observada na população humana exposta a este metal.[4,16,17] Nesse modelo de exposição não foi observada alteração dos níveis de pressão arterial sistólica, no entanto, houve aumento da atividade plasmática da enzima conversora da angiotensina (ECA). Com esse modelo experimental, pôde-se avaliar a função vascular de artérias de resistência e condutância.

- Efeitos em artérias de resistência

A resistência vascular periférica é inversamente proporcional ao raio do vaso à quarta potência e, portanto, diminuições no tamanho destas artérias podem produzir importantes aumentos na resistência periférica e, por conseguinte, aumento da pressão arterial.[18] O diâmetro luminar é determinado pelas propriedades ativas e

passivas do vaso. Ou seja, por suas alterações morfológicas e funcionais.[19]

Wiggers et al, mostraram que o tratamento com baixa concentração de mercúrio por 30 dias induz a disfunção endotelial em artérias mesentéricas de resistência, possivelmente pelo aumento do estresse oxidativo, redução da biodisponibilidade de NO e pelo aumento da produção de O2 •- derivada da NADPH oxidase. Dentre os principais resultados da avaliação funcional, destaca-se que a exposição crônica ao mercúrio provocou: 1) aumento da resposta vasoconstritora a fenilefrina e redução modulação endotelial do NO a esta resposta; 2) redução da resposta vasodilatadora dependente do endotélio induzida por ACh; 3) aumento da produção de ânion superóxido, malondialdeído plasmático e estado total antioxidante; 4) restauração da modulação endotelial do NO na resposta contrátil a fenilefrina e na vasodilatação induzida pela ACh na presença da SOD (scavenger do ânion superóxido) e da apocinina (inibidor da NADPH oxidase).[15]

Sabe-se que as alterações cardiovasculares, como hipertensão, além da presença de estresse oxidativo e disfunção endotelial, cursam com mudanças estruturais nos vasos de resistência, um processo conhecido como remodelamento vascular, geralmente associado a diminuições em seu diâmetro.[20-23] O remodelamento vascular é um processo complexo que pode envolver um aumento (hipertrofia), diminuição (hipotrofia) ou rearranjo (eutrofia) do material da parede vascular.[21,24] Na literatura não existia, até então, nenhuma evidência experimental de que o tratamento crônico com HgCl2 pudesse estar associado a alterações estruturais ou mecânicas de vasos de resistência. Estudo de nosso grupo avaliou, pela primeira vez, as propriedades estruturais e mecânicas de artérias mesentéricas de terceira ordem de ratos Controle e tratados com HgCl2, em sistema para artérias pressurizadas, o qual representa um dos métodos atuais mais apropriados para esse tipo de estudo por sua aproximação com as condições in vivo.[25]

O tratamento com mercúrio produziu uma redução da espessura da parede e na relação média: lúmem dos vasos, assim como um aumento do diâmetro interno, que poderia ser consequência da diminuição da espessura da parede vascular.[15] Estes parâmetros correspondem à definição de remodelamento hipotrófico para fora.[26]

- Artérias de condutância

Sabe-se que a exposição ao mercúrio, como demonstrado em artérias de resistência e em outros sistemas biológicos, é um importante fator causador de estresse oxidativo e inflamação.[9,11,15,27] O estresse oxidativo e a inflamação são importantes fatores geradores de colesterol LDL que, em artérias de condutância, levará a aterosclerose.[28,29] Então, os efeitos em artérias de condutância, como a aorta, em conjunto com as alterações observadas em artérias de resistência são importantes focos de estudo da exposição ao metal, já que a disfunção endotelial em ambas se somam como fatores de risco cardiovascular.

Este mesmo modelo experimental foi utilizado para avaliar o efeito do mercúrio sobre as artérias de condutância e, para isso, foram desenvolvidos experimentos de reatividade vascular em segmentos da aorta torácica. Neste leito vascular, também foi observado que a exposição a baixas doses de mercúrio, durante 30 dias, provocou aumento da resposta contrátil à fenilefrina e menor participação do NO nesta resposta, redução da resposta vasodilatadora à acetilcolina, aumento da produção ânion superóxido e dos níveis de malondialdeído (MDA). Além disso, foi observado que na presença de apocinina (inibidor da NADPHoxidase) e SOD (“scavenger” de ânion superóxido) ocorreu melhora na modulação endotelial do NO na resposta contrátil à fenilefrina e incremento da resposta vasodilatadora à acetilcolina. Esses resultados sugerem que a exposição ao

mercúrio promoveu disfunção endotelial que se deve, ainda que parcialmente, à redução da biodisponibilidade do NO, devido ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio pela NADPHoxidase.[15]

A participação da via da angiotensina II nas alterações vasculares provocadas pelo mercúrio já tinham sido observadas pelo nosso grupo.[13] Posteriormente, outros autores, demonstraram que a angiotensina II era capaz de induzir a expressão de COX-2, aumentar a produção de prostanóides[30,31] e que os prostanoides contráteis derivados da via da COX-2 provocavam disfunção endotelial.[32-34] Para elucidar o papel da angiotensina II e dos prostanoides contráteis derivados da via da COX-2 na reatividade vascular de ratos expostos ao mercúrio, Peçanha et al, realizaram experimentos em segmentos de artéria aorta.

A hipótese de que a exposição ao mercúrio promove maior participação da via da angiotensina II na reatividade vascular foi reforçada porque em ratos expostos ao mercúrio foi observado: a) aumento da atividade da ECA no plasma; b) redução da resposta contrátil à fenilefrina na presença de Losartan (antagonista do receptor AT1). Além disso, a presença de indometacina (inibidor não seletivo da COX), NS 398 (inibidor da COX-2), SQ 29,548 (antagonista do receptor TP), furegrelato (inibidor do TXA2 sintase), SC 19,220 (antagonista do receptor EP1) reduziu a resposta contrátil à fenilefrina em segmentos de aorta de ratos expostos ao mercúrio e promoveu aumento da expressão gênica da COX-2 nas aortas destes animais. Esses resultados indicam a participação da via da angiotensina II e da via da COX-2, especialmente do TXA2 e da PGE2, nas alterações vasculares (reatividade vascular) provocadas pela contaminação com o mercúrio.[35]

Posteriormente, em estudo em que os ratos expostos cronicamente a baixas doses de mercúrio foram cotratados com apocinina (inibidor não específico da NADPHoxidase) foi demonstrado pela primeira vez que a apocinina, melhorou a função endotelial da aorta de ratos expostos cronicamente ao mercúrio.[31] Este efeito se deve à prevenção do aumento do estresse oxidativo, redução da peroxidação lipídica, alterações de mecanismos de defesa e consequente melhora da biodisponibilidade do NO. Vale ressaltar que o tratamento com apocinina não reduziu a participação dos prostanoides derivados da COX-2 na resposta contrátil à fenilefrina. Esses resultados reforçam a hipótese de que a exposição crônica ao mercúrio promove maior participação destes prostanoides e das espécies reativas do oxigênio na resposta contrátil da aorta de ratos a fenilefrina. Além disso, indicam que o mercúrio atua por duas vias diferentes, vias da COX-2 e da NADPH oxidase, de forma independente.[36]

Estudo mais recente do nosso grupo mostrou que os efeitos da exposição ao mercúrio na reatividade vascular é concentração dependente. Já que a exposição à concentração 2,5 vezes maior que do modelo experimental proposto por Wiggers et al,[15] causa aumento da reatividade vascular em aorta, mas a metade da concentração promove redução da resposta contrátil a fenilefrina. Essa redução, provavelmente se deve a um aumento na biodisponibilidade de NO, como reforçada pelos dados de expressão proteica da fração fosforilada da eNOS em segmentos de aorta.[37]

No entanto, quando o mercúrio (6nM) era adicionado diretamente no meio de perfusão de artérias aortas, observou-se que ainda assim houve aumento da reatividade a fenilefrina por aumento do estresse oxidativo e consequente redução da biodisponibilidade de NO.[38] Essa concentração é muito menor do que a concentração plasmática alcançada pelo tratamento proposto por nosso grupo anteriormente (29nM ou 8ng/mL).[15]

Ou seja, os efeitos mostrados por Azevedo et al,[37] foram surpreendentes, sugerindo que

a exposição crônica e controlada de mercúrio a concentrações que não levam a disfunção endotelial promove respostas adaptativas e protetoras da vasculatura arterial.[37]

Estes resultados evidenciam os efeitos deletérios do mercúrio sobre o sistema vascular, ajudam a esclarecer os mecanismos pelos quais este metal exerce estes efeitos e já sugerem possíveis vias terapêuticas.

A exposição a baixas concentrações de mercúrio tem efeito negativo na função vascular, principalmente por induzir disfunção endotelial e remodelamento vascular. Este impacto pode ser comparado aos produzidos pelos fatores tradicionais de risco cardiovascular como hipertensão, diabetes e hipercolesterolemia. Portanto, o mercúrio pode ser considerado um importante fator de risco para doença cardiovascular, que pode participar do desenvolvimento de eventos cardio e cerebrovasculares. Ainda precisa ser mais bem estudado, se estes efeitos aumentam as consequências dos tradicionais fatores de risco ou se desempenham papel primário em pacientes com baixo risco cardiovascular.

Referências

1. 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.

2. Eto K. Minamata disease. Neuropathology. 2000;20:14-19.

3. Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. Crit Rev Toxicol. 2006;36(8):609-62.

4. McKelvey W, Gwynn RC, Jeffery N, Kass D, Thorpe LE, Garg RK, et al. A biomonitoring study of lead, cadmium, and mercury in the blood of New York city adults. Environ Health Perspect. 2007;115(10):1435-41.

5. Yoshizawa K, Rimm EB, Morris JS, Spate VL, Hsieh CC, Spiegelman D, et al. Mercury and the risk of coronary heart disease in men. N Engl J Med. 2002;347(22):1755-60.

6. 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. N Engl J Med. 2002;347(22):1747-54.

7. Virtanen JK, Voutilainen S, Rissanen TH, Mursu J, Tuomainen TP, Korhonen MJ, et al. Mercury, fish oils,and risk of acute coronary events and cardiovascular disease, coronary heart disease, and all-cause mortality in men in eastern Finland. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(1):228-33.

8. 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.

9. Houston MC. The role of mercury and cadmium heavy metals in vascular disease, hypertension, coronary heart disease, and myocardial infarction. Altern Ther Health Med. 2007;13(2):128-33.

10. Kishimoto T, Oguri T, Tada M. Effect of methylmercury (CH3HgCl) injury on nitric oxide synthase (NOS) activity in cultured human umbilical vascular endothelial cells. Toxicology. 1995;103(1):1-7.

11. Wolf MB, Baynes JW. Cadmium and mercury cause an oxidative stress-induced endothelial dysfunction. Biometals. 2007;20(1):73-81.

12. 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(1):124-30.

13. 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(2):252-60

14. 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.

15. 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.

16. Gupta M1, 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(4):421-5.

17. Chen C, Qu L, Li B, Xing L, Jia G, Wang T, Gao Y, Zhang P, Li M, Chen W, Chai Z. 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.

18. Mulvany MJ1, Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. Physiol Rev. 1990;70(4):921-61.

19. Mulvany MJ. Determinants of vascular hemodynamic characteristics. Hypertension. 1984;6(2):13-8.

20. Schiffrin EL, Deng LY, Larochelle P. Blunted effects of endothelin upon small subcutaneous resistance arteries of mild essential hypertensive patients. J Hypertens. 1992;10(5):437-44.

21. Mulvany MJ. Small artery remodeling and significance in the development of hypertension. News Physiol Sci. 2002; 17:105-9.

22. Schiffrin EL, Touyz RM. From bedside to bench to bedside: role of renin-angiotensinaldosterone system in remodeling of resistance arteries in hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;287(2):435-46.

23. Mulvany MJ. Small artery remodelling in hypertension: causes, consequences and therapeutic implications. Med Biol Eng Comput. 2008.

24. Mulvany MJ. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on vascular remodelling of resistance vessels in hypertensive patients. J Hypertens Suppl. 1996;14(6):21-4.

25. Schiffrin EL, Hayoz D. How to assess vascular remodelling in small and mediumsized muscular arteries in humans. J Hypertens. 1997; 15(6):571-84.

26. Briones, A.M.; Gonzalez, J.M.; Somoza, B.; Giraldo, J.; Daly, C.J.; Vila, E.; Gonzalez, M.C.; McGrath, J.C.; Arribas, S.M.. Role of elastin in spontaneously hypertensive rat small mesenteric artery remodelling. Journal of Physiology. 2003; 552:185-95.

27. Mahboob M, Shireen KF, Atkinson A, Khan AT. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activity in different organs of mice exposed to low level of mercury. J Environ Sci Health B. 2001; 36: 687–697.

28. Mitra S, Deshmukh A, Sachdeva R, Lu J, Mehta JL.Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy. Am J Med Sci. 2011; 342: 135–142.

29. Harja E, Bu DX, Hudson BI, Chang JS, Shen X, et al. Vascular and inflammatory stresses mediate atherosclerosis via RAGE and its ligands in apoE2/2 mice. J Clin Invest. 2008; 118: 183–194.

30. Ohnaka K, Numaguchi K, Yamakawa T, Inagami T. Induction of cyclooxygenase-2 by angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells. Hypertension 2000; 35: 68-75.

31. Alvarez Y, Perez-Giron JV, Hernanz R, Briones AM, García-Redondo A, Beltrán A, et al. Losartan reduces the increased participation of cyclooxygenase-2- derived products in vascular responses of hypertensive rats. J Pharmacol Exp Ther 2007; 321: 381-388.

32. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1149-1160.

33. Blanco-Rivero J, Cachofeiro V, Lahera V, Aras-Lopez R, Márquez-Rodas I, Salaices M, et al. Participation of prostacyclin in endothelial dysfunction induced by 35 aldosterone in normotensive and hypertensive rats. Hypertension 2005; 46: 107-112.

34. Alvarez Y, Briones AM, Balfagon G, Alonso MJ, Salaices M. Hypertension increases the participation of vasoconstrictor prostanoids from cyclooxygenase-2 in phenylephrine responses. J Hypertens 2005; 23: 767-777.

35. Pecanha FM, Wiggers GA, Briones AM, Perez-Giron JV, Miguel M, Garcia-Redondo AB, et al. The role of cyclooxygenase (COX)-2 derived prostanoids on vasoconstrictor responses to phenylephrine is increased by exposure to low mercury concentration. J Physiol Pharmacol. 2010;61(1):29-36.

36. Rizzetti DA, Torres JG, Escobar AG, Peçanha FM, Santos FW, Puntel RL, et al. Apocynin prevents vascular effects caused by chronic exposure to low concentrations of mercury. PLoS One. 2013; 8(2).

37. Azevedo BF, Simões MR, Fiorim J, Botelho T, Angeli JK, Vieira J, et al. Chronic mercury exposure at different concentrations produces opposed vascular responses in rat aorta. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2016;43(7):712-9.

38. Lemos NB, Angeli JK, Faria Tde O, Ribeiro Junior RF, Vassallo DV, Padilha AS, et al. Low mercury concentration produces vasoconstriction, decreases nitric oxide bioavailability and increases oxidative stress in rat conductance artery. PLoS One. 2012;7(11).

Como citar este artigo:

Furieri LB, Peçanha FM, Wiggers GA. Efeitos da exposição ao mercúrio sobre vasos de condutância e resistência. Salus J Health Sci. [periódico na internet] 2016;2(3):39-45.

Disponível: http://www.salusjournal.org

REVISTA SALUS
JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

ARTIGO DE REVISÃO

Efeitos agudos e crônicos do chumbo sobre vasos de condutância

Edna Aparecida Silveira[1], Maylla Ronacher Simões[2], Jonaína Fiorim[3], Mirian Fioresi[4]

[1,3] Doutora em Ciências Fisiológicas pelo PPGCF-UFES; Fisioterapeuta do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, HUCAM.

[2]Doutora em Ciências Fisiológicas pelo PPGCF-UFES; Pós-doutoranda do PPGCF-UFES.

[4]Doutora em Ciências Fisiológicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, PPGCF-UFES; Professora do Departamento de Enfermagem, UFES, Brasil.

Recebido em 2 de setembro de 2016

Artigo aprovado em 3 de outubro de2016

Palavras-Chaves

Chumbo; Reatividade vascular; Hipertensão arterial

Resumo

Neste estudo objetiva-se demonstrar os principais efeitos da exposição ao chumbo sobre sistema vascular enfatizando os vasos de condutância. Para isso foi realizada uma revisão narrativa tendo dois eixos principais: 1) pergunta norteadora: Quais os efeitos da exposição aguda e crônica ao chumbo sobre os vasos de condutância em humanos e em animais experimentais: 2) revisão da literatura e seleção dos estudos pertinentes a este tema. Os estudos apresentados nessa revisão evidenciaram que o chumbo, independente do tempo de exposição, promove alterações vasculares que se associam diretamente com aumento da pressão arterial contribuindo para desenvolvimento de hipertensão arterial. Outro aspecto importante, é que em todos os trabalhos que realizaram a análise sanguínea após exposição ao chumbo, foram encontrados valores bem abaixo daqueles preconizados como seguros pelas agências de toxicovigilância do Brasil e de outros países. As pesquisas realizadas, tanto em humanos quanto em animais experimentais, apontam o chumbo como importante fator de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo

necessário reduzir os níveis de exposição preconizados como seguros na população geral.

*Autor para correspondência:
ednasilveira17@gmail.com

Introdução

O chumbo, a partir da sua alta toxicidade é capaz de promover efeitos adversos no organismo humano. Esse metal é estocado no tecido ósseo e promove alterações sobre o mesmo[1] e pode ainda ser armazenado em tecidos moles como: rins; glândulas suprarrenais; pâncreas; vesícula biliar; ovários; próstata; testículos, coração, vasos sanguíneos e músculo esquelético. As concentrações desse cátion nesses tecidos parecem ser constantes ao longo da vida, devido a sua alta taxa de rotatividade.[2] Os efeitos tóxicos do chumbo são potencializados por alguns fatores como a idade, fatores nutricionais pela deficiência de ferro e desnutrição e pela presença de doenças concomitantes.[3]

A exposição ao chumbo é amplamente reconhecida como um problema comum de saúde ocupacional e ambiental.[4] Estudos clínicos e epidemiológicos mostram uma correlação entre a concentração de chumbo no sangue e a pressão arterial. Isso ocorre mesmo em baixas concentrações, como por exemplo, 10 a 25 µg/dL de Pb-S,[5] semelhantes aos valores observados em uma população exposta ambientalmente a esse metal.[6-8] Os efeitos maléficos desse metal sobre o sistema cardiovascular cursam com o desenvolvimento de doenças que comprometem esse sistema como, por exemplo, alterações na pressão arterial,[8,9] doença arterial coronariana, infarto do miocárdio e doença arterial periférica. [9,10]

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, as doenças cardiovasculares são, atualmente, a principal causa de mortalidade e morbidade no mundo[11] e a exposição a agentes tóxicos, incluindo o chumbo e outros metais, pode contribuir para o surgimento ou agravo desses processos patológicos. Os estudos populacionais acerca dos efeitos cardiovasculares do chumbo estão focados na associação entre sua exposição e o desenvolvimento de hipertensão arterial. Por outro lado, pesquisas realizadas em animais experimentais procuram elucidar, além do efeito hipertensor, os mecanismos envolvidos nas alterações cardiovasculares promovidas por esse metal.[9]

Cumpre ressaltar que ao analisar os efeitos do chumbo sobre o sistema vascular deve ser considerado o tipo de leito estudado (resistência ou de condutância). Além disso, outros fatores como: a dose, o tempo e a via de exposição ao metal devem ser observados, já que todos eles influenciam de forma diferente nos resultados provocados por esse cátion nos organismos biológicos.

Nesta revisão serão enfatizados os efeitos tóxicos do chumbo, sobre os vasos de condutância, especialmente a artéria aorta. Serão apresentados estudos realizados em humanos e em animais experimentais que demonstraram a relação entre exposição aguda e crônica a esse metal com as doenças vasculares.

- Efeitos vasculares agudos e crônicos do chumbo em humanos e em animais experimentais

Furchgott & Vanhoutte[12] descreveram pela primeira vez o papel do endotélio na regulação do tônus vascular. A partir desse estudo, os vasos sanguíneos não são mais vistos apenas como condutores de humores no sistema circulatório. Atualmente, sabe-se que o endotélio é capaz de liberar substâncias metabolicamente ativas, as

quais modulam importantes funções no organismo tais como o controle do tônus vasomotor, o calibre vascular, o fluxo sanguíneo, e também participa do controle das respostas inflamatórias e imunológicas.[12,13] De fato, as funções do sistema vascular implicam complexas interações entre endotélio, músculo liso vascular, sistema imunológico, sistema nervoso. Além disso, essas ligações estão presentes nos processos químicos e metabólicos de órgãos individuais.[14-17]

Neste sentido, diversos trabalhos têm apontado que a toxicidade dos metais pesados (chumbo, mercúrio, cádmio, cobre, arsênio) tem como alvo de ataque o sistema vascular, promovendo danos que variam desde lesões hemorrágicas a outros processos patológicos incluindo edema, aterosclerose e hipertensão arterial. Além disso, os efeitos vasculares desses elementos podem atuar em órgãos específicos prejudicando os processos metabólicos e de remodelamento celular.[18-22]

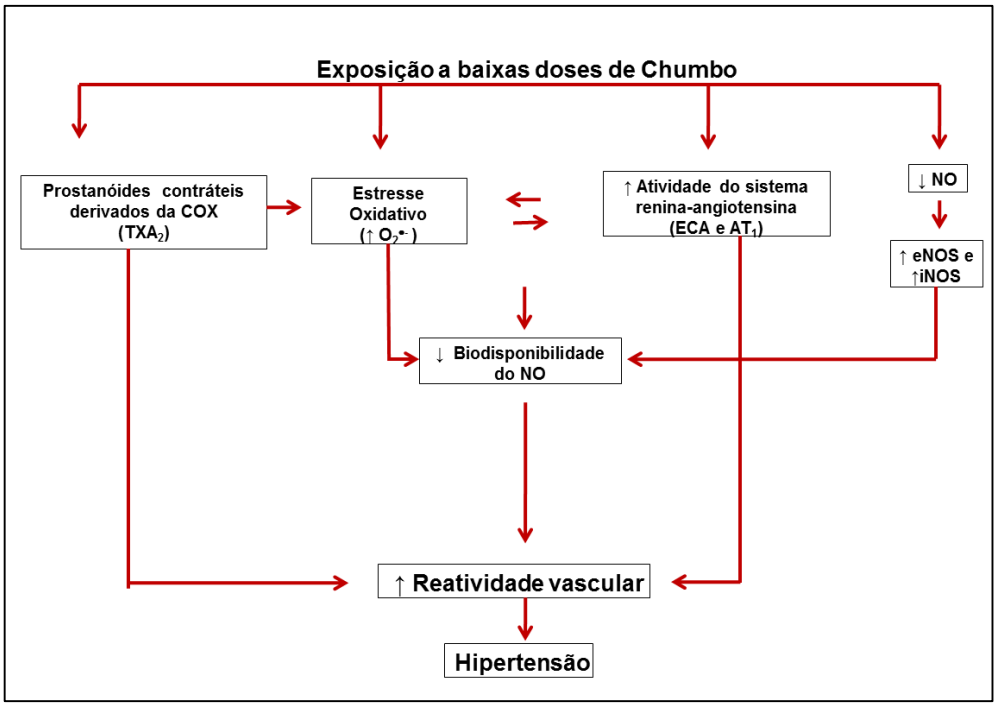
Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar a gênese da hipertensão arterial causada pelo chumbo envolvendo, principalmente, interações desse metal com processos regulatórios endógenos presentes nas células endoteliais e do músculo liso vascular. Entre esses fatores destacam-se: inibição da Na^+/K^+-ATPase; aumento da atividade do sistema renina-angiotensina;[23-27] disfunção endotelial;[27-29] e do músculo liso vascular.[30-36]

Nas últimas décadas, as pesquisas relacionadas com o chumbo têm focado em seus efeitos diretos e/ou indiretos sobre a estrutura vascular. Isso foi observado tanto nos estudos realizados em humanos quanto em animais experimentais. Contudo, ainda não existe consenso entre os autores quanto às vias de ação do chumbo no organismo biológico.

Barbosa Jr. et al,[4] estudaram 62 voluntários residentes na cidade de Bauru (SP- Brasil) que foram expostos ambientalmente ao chumbo. Esses autores demonstraram uma correlação negativa entre o nitrito plasmático e o chumbo presente no plasma e no sangue desses voluntários, sugerindo que esse metal promove efeito inibitório na formação do óxido nítrico (NO). Esse achado é suportado por outros estudos cujos resultados evidenciaram que mensurações da concentração de nitrito plasmático refletem a atividade da enzima óxido nítrico sintase (NOS).[37-39] DenHond, et al,[40] utilizando dados do ThirdNational Health andNutrition Examination Survey (NHANES III), observaram correlação positiva entre a concentração de chumbo e a pressão arterial aumentada em mulheres e homens negros.

Além disso, evidências apontam o envolvimento natural do envenenamento agudo e crônico por chumbo, promovendo doenças cardíacas como: miocardites;[42] alterações eletrocardiográficas; alteração na frequência cardíaca e degeneração vascular; diminuição da sístole ventricular.[41,42]

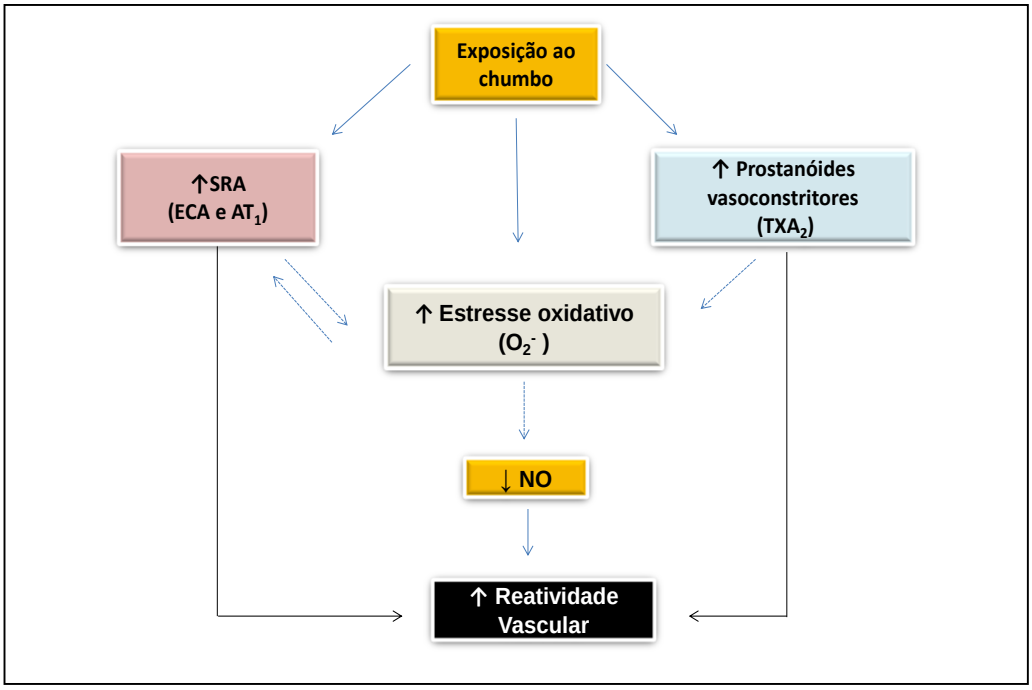
Em uma série de estudos realizados no nosso laboratório, demonstramos que a exposição aguda e crônica ao chumbo aumenta a pressão arterial de ratos associada com disfunções vasculares. Foram evidenciados nesses estudos repostas diferenciadas dependentes do tempo e via de exposição ao chumbo. Silveira et al,[43] verificaram os efeitos agudos do chumbo no leito caudal de ratos expostos agudamente a altas concentrações de chumbo (100 μM). Os achados desse estudo revelam aumento na reatividade das artérias caudais à fenilefrina (agonista α_1-adrenérgico). Essa resposta foi dependente do endotélio e as alterações funcionais observadas nessas artérias sugerem o envolvimento local das seguintes vias: óxido nítrico; ciclooxigenase e espécies reativas de oxigênio. Os principais achados desse estudo podem ser verificados no esquema (1) abaixo.



Esquema1: Representando as vias endoteliais envolvidas no efeito do chumbo sobre a artéria aorta de ratos expostos a baixas doses de acetato de chumbo (Silveira et al., 2010).

Em outros trabalhos realizados no nosso laboratório,[26,44] os animais foram expostos por 7 dias a baixas doses (via injeções intramuscular) de chumbo. Após esse períodoa foi observado nos animais expostos uma concentração sanguínea de chumbo de 9,98 ± 1,70 µg/dL. As análises funcionais e bioquímicas desses estudos evidenciaram redução da resposta contrátil à fenilefrina e maior biodisponibilidade do NO em anéis de aorta.[44] Os estudos também verificaram aumento na produção de radicais livres, ativação dos canais para potássio e aumento da atividade da Na^+/K^+ATPase.[26] Os autores desses estudos sugerem que o aumento do NO e a ativação dos canais de potássio e da bomba de sódio podem reduzir o tônus vascular nos estágios iniciais de exposição ao chumbo, contrapondo às ações vasoconstritoras dos radicais livres.

Por outro lado, Silveira et al.[27] estudaram os efeitos do chumbo 30 dias após a exposição diária (injeções intramuscular) a baixas doses desse metal. Após esse período, os ratos expostos apresentaram uma concentração sanguínea de 12 ± 1,34 µg/dL. Nesse estudo foi verificado aumento na pressão arterial sistólica associada às alterações funcionais e bioquímicas analisadas em anéis de aorta dos animais experimentais. Esses autores propõem que o aumento na reatividade vascular pode ser atribuído à redução na biodisponibilidade do NO causada pelo aumento da produção das espécies reativas de oxigênio via NAD(P)H oxidase, e também à menor modulação endotelial negativa, envolvendo maior participação do ânion superóxido, dos prostanoides contráteis derivados da COX, especialmente o TXA_2 e participação do sistema renina-angiotensina nesta resposta. Os resultados funcionais desse estudo se confirmaram em alguns achados bioquímicos que revelaram incremento na expressão proteica das isoformaseNOS e iNOS e no receptor AT_1. Os principais resultados desse estudo encontram-se sumarizados no esquema (2) abaixo.



Esquema 2: Representação das vias endoteliais envolvidas no efeito do chumbo sobre a artéria aorta de ratos (Silveira et al., 2014).

Por fim, Nunes et al,[45] investigaram os efeitos do chumbo sobre a reatividade vascular de artérias aortas de ratos, após 30 dias de exposição diária a 100 ppm de chumbo na água de beber. A concentração sanguínea dos animais expostos ao chumbo foi de 8,4 µg/dL ± 1,1 µg/dL. Os achados dessa pesquisa revelaram aumento na produção de ânion superóxido (O2.-) pela NAD(P)H oxidase desencadeando um aumento compensatório da atividade da enzima superóxido dismutase (SOD). Segundo os autores, o aumento da atividade dessa enzima elevou a produção de peróxido de hidrogênio (H2O2) que foi o responsável pela diminuição da reatividade vascular. A figura 3 ilustra os principais achados desse estudo.

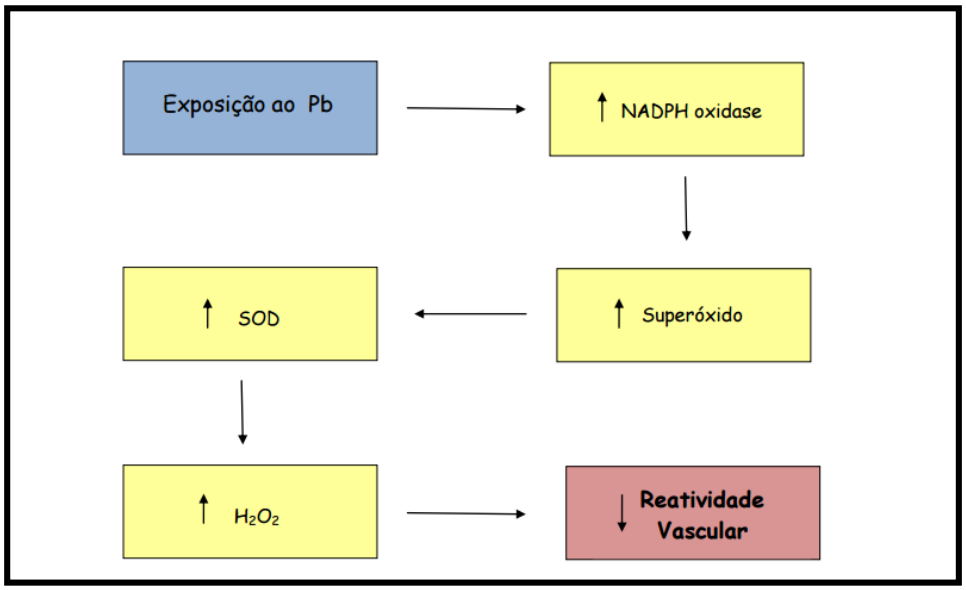


Figura 3: Representação das principais vias endoteliais em anéis de aorta após 30 dias exposição a 100 ppm de acetato de chumbo na água de beber (Nunes et al., 2015).

Analisando os principais achados encontrados nas pesquisas de Silveira et al,[27,43] Fiorimet al,[26,44] e Nunes et al,[45] observa-se que os efeitos deletérios do chumbo na reatividade vascular de vasos de condutância são dependentes do tempo de exposição e também da via de exposição. Essa diferença está claramente demonstrada nos resultados que evidenciaram aumento[27,44] e redução da reatividade vascular.[26,44, 45]

Conclusão

Diante dos estudos apresentados nessa revisão, é possível verificar que o chumbo de fato promove alterações vasculares que cursam com aumento da pressão arterial. Cumpre destacar que essas alterações estão presentes em estudos realizados tanto em humanos quanto em animais experimentais. Sabe-se que as doenças cardiovasculares representam uma das principais causas de morte e morbidade no Brasil e em outros países. Sendo assim, ratificamos a necessidade de se fazer um alerta às agências de toxicovigilância quanto aos níveis de exposição ao chumbo, considerados seguros para os indivíduos expostos à contaminação ocupacional e ambiental a esse metal. Além disso, é importante incluir o chumbo como fator de risco para o desenvolvimento de várias doenças cardiovasculares.

Referências

1. Smith AH; Sciortino S; Goeden H; Wright CC. Consideration of background exposure in the management of hazardous waste sites: A New Approach to Rick Assessment. Risk Analysis. 1996;16(5):619-625.

2. Barry, PS. A comparison of concentrations of lead in human tissues. Br J Ind Med. 1975;32:119-139.

3. Keogh JP; Boyer LV. Lead – Specific Health Hazards and Toxins. In_: Clinical Environmental Health and Toxic Exposures. Sullivan, J.B. and Krieger, G.R. (eds). 2001. Williams & WilKins, Philadelphia, USA.

4. Barbosa FJr; Tanus-Santos, JE; Gerlach RF; Parsons, PJ. A Critical Review of Biomarkers Used for Monitoring Human Exposure to Lead: Advantages, Limitations, and Future Needs. Environtal Health Persp. 2005;13:1669-74.

5. Wedeen RP. Bone Lead, Hypertension, and Lead Nephropathy. Environtal Health Persp. 1988;78:57-60.

6. Beevers DG, Erskine E, Robertson M, Beattie AD, Campbell BC, Goldberg A, Moore MR, Hawthorne VM. Blood-lead and hypertension. Lancet. 1976;2:1-3.

7. Harlan, WR; Landis, JR; Schmouder, RL; Goldstein, NG; Harlan, LC. Blood lead and blood pressure. Relationship in the adolescent and adult US population. JAMA. 1985;253:530-534.

8. Schwartz J.The Relationship Between Blood Lead and Blood Pressure in the NHANES II Survey. Environtal Health Persp. 1988;78:15-22.

9. Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead exposure and cardiovascular disease a systematic review. Environ Health Perspect. 2007;115:472-482.

10. Menke A; Muntner P; Batuman V; Silbergeld EK; Guallar E. Blood lead below 0.48 micromol/L (10 microg/dL) and mortality among US adults. Circulation. 2006;114(13):1388-94.

11. World Health Organization (WHO) (2011) Cardiovascular Diseases. Available: http://www.who.int/cardiovasculardiseases/en/.

12. Furchgott, RF; Zawadzki, JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcoline. Nature. 1980;288:373-376.

13. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. J Cardiovasc Pharmacol. 1993;22 Suppl 4: S1-14.

14. Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. Br J Anaesth. 2004;93(1):105-13.

15. Gibbins IL, Jobling P, Morris JL. Functional organization of peripheral vasomotor pathways. Acta PhysiolScand. 2003;177(3):237-45.

16. Hill MD, Silver FL. Epidemiologic predictors of 30-daysurvival in cerebellar hemorrhage. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2001;10(3):118-21.

17. Villar IC, Francis S, Webb A, Hobbs AJ, Ahluwalia A. Novel aspects of endothelium-dependent regulation of vascular tone. Kidney Int. 2006;70(5):840-53.

18. Navas-Acien A, Sharrett AR, Silbergeld EK, Schwartz BS, Nachman KE, Burke TA, Guallar E. Arsenic exposure and cardiovascular disease: a systematic review of the epidemiologic evidence. Am J Epidemiol. 2005;162(11):1037-49.

19. Prozialeck WC, Edwards JR, Woods JM. The vascular endothelium as a target of cadmium toxicity. Life Sci. 2006;79(16):1493-506.

20. Liu F; Inageda K; Nishitai G; Matsuoka M. Cadmium Induces the Expression of Grp78, an endoplasmic reticulum molecular chaperone, in LLC-PK1 renal epithelial cells. Environ Health Perspect. 2006;114(6):859-64.

21. Vassallo DV; Simões MR; Furieri LB; Fioresi M; Fiorim J; Silveria EA; et al. Toxic effects of mercury, lead and gadoliniumon vascular reactivity. Braz J Med Biol Res. 2011;44:939-946.

22. Liu K; Gu P; Chen W; Shi J; Xia L. Effect of Pregnancy on the Levels of Blood Cadmium and Lead: analysis of 2006-2011 Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital Survey Data. Iranian J Publ Health. 2013;42(7):691-699.

23. Weiler E, Khalil-Manesh F; Gonick H. Effects of Lead and Natriuretic Hormone on Kinetics of Sodium-Potassium Activated AdenosineTriphosphatase: Possible Relevance to Hypertension. Environ Health Perspect. 1988;78:113-115.

24. Sharifi, MA; Darabi, R; Akbarloo, N; Larijani, B; Khoshbaten, A. Investigation of circulatory and tissue ACE activity during development of lead-induced hypertension. Toxicol Lett. 2004;153:233-238.

25. Simões MR, Ribeiro Júnior RF, Vescovi MV, de Jesus HC, Padilha AS, Stefanon I, et al. M. Acute lead exposure increases arterial pressure: role of the Renin-Angiotensin system. PloSOne. 2011;6(4):e18730.

26. Fiorim J, Ribeiro Júnior RF, Azevedo BF, Simões BMR, Padilha AS, Stefanon I, et al. DV. Activation of K^+ channels and Na^+/K^+ATPase prevents aortic endothelial dysfunction in 7-day lead-treated rats.Toxicol Appl Pharm. 2012;262:22-31.

27. Silveira EA, Siman FD, de Oliveira Faria T, Vescovi MV, Furieri LB, Lizardo JH, et al. Low-dose chronic lead exposure increases systolic arterial pressure and vascular reactivity of rat aortas. Free Radic Biol Med. 2014; 67: 366-76.

28. Vaziri, ND; Liang, K; Ding, Y. Increased nitric oxide inactivation by reactive oxygen species in lead-induced hypertension. Kidney Int. 1999;56:1492-98.

29. Vaziri, ND. Mechanismsof lead-inducedhypertensionand cardiovascular disease.Am J Physiol Heart Circ Physiol.2008; 295:H454–H465.

30. Webb RC, Winquist RJ, Victery W, Vander AJ. In vivo and in vitro effects of lead on vascular reactivity in rats. Am J Physiol.1981;241: H211-H216.

31. Tomera, JF, Harakal C. Mercury and lead-induced contraction of aortic smooth

muscle in vitro. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1986;283: 295-302.

32. Chai S, Webb RC. Effects of lead on vascular reactivity. Environtal Health Persp. 1988;78:85-89.

33. Watts SW, Chai S, Webb RC. Lead acetate-inducedcontraction in rabbitmesentericartery: interaction with calcium and protein kinase C. Toxicol. 1995;99(1-2):55-65.

34. Fujiwara Y, Kaji T, Yamamoto C, Sakamoto M, Kozuka H. Stimulatory effect of lead on the proliferation of cultured vascular smooth-muscle cells. Toxicol. 1995;98(1-3):105-10.

35. Kaji T, Fujiwara Y, Hoshino M, Yamamoto C, Sakamoto M, Kozuka H. Inhibitory effect of lead on the proliferation of cultured vascular endotelial cells. Toxicol. 1995;95(1-3):87-92.

36. Marques M, Millás I, Jiménez A, García-Colis E, Rodriguez-Feo JA, Velasco S; et al. Alteration of the soluble guanylate cyclase system in the vascular wall of lead-induced hypertension in rats. J Am Soc Nephrol. 2001;12:2594–600

37. Kelm M, Preik-Steinhoff H, Preik M, Strauer BE. Serum nitrite sensitively reflects endothelial NO formation in human forearm vasculature: evidence for biochemical assess ment of the endothelial L-arginine–NO pathway. Cardiovasc Res. 1999; 41:765-772.

38. Lauer T, Preik M, Rassaf T, Strauer BE, Feelisch ADM, Kelm M. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. PNAS. 2001;98(22):12814–819.

39. Kleinbongard P, Dejam A, Lauer T, Jax T, Kerber S, Gharini P, et al. Plasma nitrite concentrations reflect the degree of endothelial dysfunction in humans. Free Radic Biol Med. 2006;40(2):295-302.

40. DenHond E; Nawrot T; Staessen JA. The relationship between blood pressure and blood lead in NHANES III National Health and Nutritio Examination Survey. J Hum Hypertens. 2002;16:563-568.

41. Read JL, Williams JP. Lead myocarditis: Report of a case. Am J Heart.1952;44:797-802.

42. Stöfen D. Environmental lead and the heart. J Mol Cell Cardiol. 1974;6:285-90.

43. Dimitrova, M. Changes in the contractile function of the myocardium in chronic saturnism. Arch Mal Prof. 1972;33(7):383-8.

44. Silveira, EA; Lizardo, JH; Souza, LP; Stefanon, I; Vassallo, DV. Acute lead-induced vasoconstriction in the vascular beds of isolated perfused rat tails is endothelium dependent. Braz J Med Biol Res.2010;43(5):492-9.

45. Fiorim J, Ribeiro Júnior RF, Silveira EA, Padilha AS, Vescovi MV; de Jesus HC, et al. Low-level lead exposure increases systolic arterial pressure and endothelium derived vasodilator factors in rat aortas. PLoSOne. 2011;6:e17117.

46. Nunes ZK, Nunes DN, Silveira EA, Pereira CAC, Broseghini Filho GB, Vassallo VD, et al. Chronic lead exposure decreases the vascular reactivity of rat aortas: The Role of Hydrogen Peroxide. PLoSOne. 2015;10(3):e0120965.

Como citar este artigo:

Silveira EA, Simões MR, Fiorim J, Fioresi M. Efeitos agudos e crônicos do chumbo sobre vasos de condutância. Salus J Health Sci. [periódico na internet] 2016;2(3):46-53.

Disponível: http://www.salusjournal.org

.

REVISTA SALUS
JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

ARTIGO DE REVISÃO

Efeitos cardíacos e na pressão arterial da exposição ao chumbo

Mirian Fioresi[1]; Maylla Ronacher Simões[2]; Karolini Zuqui Nunes[3]; Jonaína Fiorim[4]; Edna Aparecida Almeida[5]

[1]Doutora em Ciências Fisiológicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, PPGCF-UFES; Professora do Departamento de Enfermagem, UFES, Brasil.

[2]Doutora em Ciências Fisiológicas pelo PPGCF-UFES; Pós-doutoranda do PPGCF-UFES.

[3]Mestre em Ciências Fisiológicas pelo PPGCF-UFES; Doudoranda do PPGCF-UFES.

[4,5]Doutoras em Ciências Fisiológicas pelo PPGCF-UFES; Fisioterapeutas do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, HUCAM.

Recebido em 2 de setembro de 2016

Artigo aprovado em 3 de outubro de2016

Palavras-Chaves

Chumbo; Coração; Pressão arterial

Resumo

Objetivo: Construir uma revisão sobre os efeitos cardíacos e na pressão arterial da exposição ao chumbo. **Método**: trata-se de uma revisão narrativa estruturada em três fases distintas: 1) elaboração da pergunta norteadora: "Quais os efeitos cardíacos e na pressão arterial da exposição ao chumbo?"; 2) amostragem na literatura e seleção dos estudos; 3) análise crítica dos estudos selecionados. **Resultados:** obteve-se o apontamento de diversos aspectos relacionados aos efeitos cardíacos e sobre a pressão arterial da exposição ao chumbo, dentre eles: hipertensão arterial, desregulação autonômica, desregulação da contratilidade miocárdica, aumento da sobrecarga ventricular, aumento da pós-carga e da pressão de pulso. Ainda, as evidências são sugestivas de associação entre exposição ao chumbo e mortalidade por causas cardiovasculares, particularmente relacionada à doença cardíaca isquêmica. **Conclusão:** os estudiosos pela temática alertam para

que a exposição ao chumbo seja arrazoada como um fator de risco cardiovascular.

*Autor para correspondência:
mirianfioresi@hotmail.com

Introdução

O chumbo é um metal tóxico e um poluente ambiental usado na fabricação de baterias, tintas, cerâmicas, cristais, cabos, munições e produtos de alta tecnologia, como protetores de reatores nucleares e finas placas de componentes eletrônicos.[1]

Apesar de diversos países adotarem medidas para reduzir a emissão de chumbo, a contaminação ambiental, por este metal, ainda se mantém como um problema de saúde pública.[2] A Organização mundial de saúde (OMS) estima que 140.000 pessoas morram, a cada ano, devido à contaminação por este metal, além de causar 600.000 casos de perda intelectual em crianças.[2]

Vários estudos documentaram os efeitos adversos da exposição ao chumbo na população adulta e em crianças.[3-5] Crianças jovens são particularmente vulneráveis aos efeitos tóxicos e, em determinadas situações, permanentes, do chumbo, especialmente por afetar o sistema nervoso.[6] Em adultos, os estudos apontam uma associação entre a concentração sanguínea de chumbo e desenvolvimento de hipertensão arterial, distúrbios gastrointestinais, assim como disfunções renal e cardiovascular.[1,6]

Considerando o potencial tóxico do chumbo, o presente artigo busca compilar informações da literatura científica e fundamentar a construção de uma referência acerca da toxicidade cardíaca e os efeitos sobre a pressão arterial na exposição a este metal.

Método

Trata-se de uma revisão narrativa relacionada à toxicidade cardíaca e aos efeitos na pressão arterial da exposição ao chumbo. Optou-se por este tipo de revisão de literatura a qual possibilita a incorporação de evidências por conveniência, por uma expertise na temática, de forma a construir um corpo de conhecimento sobre um determinado tema de relevância científica.

O processo de revisão foi sistematizado em três fases distintas, sendo a primeira delas relativa à elaboração da pergunta norteadora: “Quais os efeitos cardíacos e na pressão arterial da exposição ao chumbo?”. A segunda fase correspondeu à amostragem na literatura, que procurou incluir a maior variedade possível de produtos identificados e garantir a variedade e amplitude dos resultados.

Neste sentido, foi realizada seleção eletrônica nas bases de dados da LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe) e MEDLINE (National Library of Medicine, Estados Unidos). A busca eletrônica foi realizada através das seguintes combinações de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “lead; toxicity; heart; arterial pressure”, e se baseou na adoção dos seguintes critérios de inclusão: a indexação de estudos nas respectivas bases de dados nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram definidos como critérios de exclusão: produções sem disponibilidade do texto na íntegra ou com tema central do estudo não relacionado à temática toxicidade cardíaca e efeitos na pressão arterial na exposição ao chumbo.

A terceira fase desta revisão consistiu na análise crítica dos estudos selecionados. A

tomada de decisão quanto à inclusão ou rejeição dos estudos foi baseada na leitura de títulos dos estudos selecionados, seguida pela análise crítica dos resumos, tendo sido rejeitados os estudos com tema central não relacionado à temática proposta para a revisão. Em uma segunda análise, procedeu-se a verificação de conteúdos na íntegra, que foi norteada pela técnica de análise temática para identificação das ideias centrais apresentadas.

Resultados/Discussão

Com o intuito de informar e contribuir para análises e debates acerca dos efeitos da exposição ao chumbo, sobre o coração e a pressão arterial, os conteúdos que compõem a revisão foram estratificados nas categorias dispostas a seguir.

- Exposição ao chumbo e hipertensão arterial

Os estudos populacionais dos efeitos cardiovasculares do chumbo estão focados no desenvolvimento de hipertensão arterial, enquanto os estudos com animais experimentais procuram elucidar os mecanismos envolvidos nas alterações cardiovasculares.[4,7-12]

Diversos estudos clínicos e epidemiológicos apontam uma associação entre a exposição ao chumbo e altos valores pressóricos, no entanto, somente recentemente, foi demonstrado que a concentração sanguínea de chumbo inferior aos limites considerados seguros à saúde humana[13, 14] ou a exposição a uma única dose do metal[15] são capazes de elevar a pressão arterial sistólica de animais experimentais.

Acredita-se que a patogênese da toxicidade do chumbo no desenvolvimento da hipertensão arterial seja multifatorial, por: alterar a homeostasia do cálcio;[9,14,16] promover hiperatividade simpática;[14,17] induzir aumento de atividade do sistema renina-angiotensina;[15,18] deprimir as reservas antioxidantes do organismo e/ou aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) resultando em estresse oxidativo;[7,19,20] alterar a resposta vascular frente a agentes vasoativos;[13,21] promover danos endoteliais, reduzir a biodisponibilidade do óxido nítrico e aumentar os níveis de endotelina;[11,22] além de induzir danos renais.[23]

- Exposição ao chumbo e desregulação autonômica

O desbalanço autonômico, caracterizado pela hiperatividade do sistema simpático e hipoatividade do sistema parassimpático, está associado com várias condições patológicas que podem favorecer o surgimento ou agravar as doenças cardiovasculares.[24-28] Alguns estudos clinicos e animais têm focado no sistema simpático como um possível mediador da hipertensão e das doenças cardiovasculares induzidas pela exposição ao chumbo.

GUMP et al,[25] estudaram a resposta cardiovascular ao estresse agudo em crianças expostas a baixas concentrações pré-natais de chumbo e a baixas concentrações deste metal durante a infância. Estes autores mostraram que as maiores concentrações sanguíneas de chumbo estão associadas às maiores pressões sistólicas e ao aumento da resistência vascular periférica e, consequentemente, ao aumento da sobrecarga cardíaca. Ainda, a concentração sanguínea de chumbo foi associada à redução do volume sistólico e do débito cardíaco, respostas estas, associadas à redução na desregulação autonômica cardíaca.[26]

Estudando adultos, PARK e colaboradores demonstraram que pessoas expostas cronicamente ao chumbo podem ser mais sensíveis à disfunção autonômica cardíaca.[27,28] Em animais experimentais, a hiperatividade simpática e suas

consequências inotrópicas e cronotrópicas, na exposição ao chumbo, já estão bem documentadas.[9,14,17] A elevação da norepenifrina plasmática e a redução da densidade dos receptores β-adrenérgicos são os dois mecanismos mais bem relatados na interferência na regulação autonômica da exposição ao chumbo.

- Exposição ao chumbo e elevação da pressão de pulso

A exposição crônica ao chumbo está associada ao aumento da pressão de pulso, um marcador de rigidez arterial e um indicador de doenças cardiovasculares. ZANGH e colaboradores[29] estudaram 619 participantes do "Normative Aging Study" nos Estados Unidos da América e demonstraram que o polimorfismo do gene H63D da hemocromatose (que pode alterar a deposição de chumbo e, consequentemente, seu efeito cardiotóxico), aumentam a susceptibilidade aos efeitos deletérios do chumbo na pressão de pulso. O alargamento da pressão de pulso está atribuído à progressiva rigidez arterial e à consequente alteração na estrutura e função vascular com degradação da elastina, aumento do colágeno, calcificação e aterosclerose. Efeitos estes possibilitados por mecanismos pró-oxidativos ou pró-inflamatórios, que ocorrem na exposição ao chumbo, uma vez que o chumbo induz estresse oxidativo e este pode promover danos diretos nos diferentes órgãos e sistemas, inclusive no próprio coração.[30] Os mecanismos pelos quais o chumbo induz estresse oxidativo incluem a peroxidação lipídica nas membranas, os danos no DNA e no sistema antioxidante do organismo resultando na maior geração e/ou disponibilidade de radicais livres.[7,21,31]

- Exposição ao chumbo e distúrbios na contratilidade miocárdica

Vassallo et al,[32] estudaram preparação de tiras isoladas de ventrículo direito submetidas à exposição aguda ao chumbo, registraram redução da força isométrica e apontam o chumbo como um fator de risco capaz de alterar o funcionamento cardíaco. Posteriormente, Fioresi et al,[9] investigaram os efeitos agudos do chumbo na contração isométrica de músculos papilares isolados do ventrículo esquerdo de ratos e demonstraram que o aumento da pressão ventricular, induzida pela exposição aguda ao chumbo, possui, além do envolvimento vascular, alterações diretas na contratilidade miocárdica.

Fioresi et al,[14] mostraram que uma concentração sanguínea de chumbo, inferior aos limites considerados seguros, resulta em aumento da pressão arterial, da FC e do inotropismo ventricular esquerdo, além de promover alterações no ciclo de cálcio do cardiomiócito, o que pode contribuir com os efeitos deletérios deste metal no coração.

A figura 1 esquematiza os mecanismos pelos quais o chumbo, no modelo de tratamento utilizado por Fioresi et al,[14] altera o ciclo de cálcio no cardiomiócito: há maior influxo de cálcio transarcolemal, entretanto este maior influxo não resulta em inotropismo positivo, uma vez que a bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático (SERCA 2) encontra-se dessensibilizada e o trocador sódio-cálcio (NCX) promove a extrusão destes íons da célula.

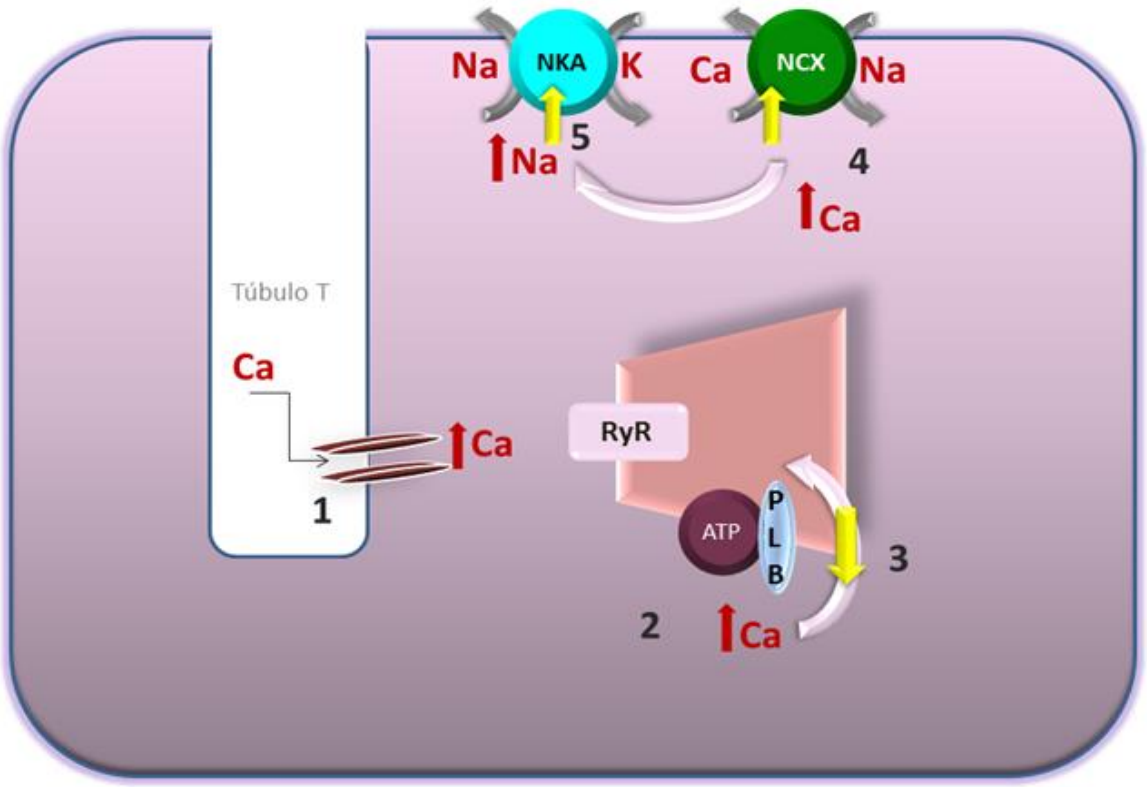


Figura 1: Mecanismo proposto pelo qual a exposição ao chumbo altera o ciclo de cálcio no cardiomiócito. 1: O chumbo promove maior influxo de cálcio transarcolemal; 2: Há aumento da $[Ca]_i$; 3: Há dessensibilização da SERCA 2 e menor recaptação de cálcio; 4: Consequentemente, o aumento da $[Ca]_i$ ativa o NCX a remover o cálcio citosólico; 5: O aumento da atividade do NCX resulta em aumento da $[Na]_i$, que por sua vez, ativa a NKA

.

- Exposição ao chumbo e mortalidade cardiovascular

Diversos estudos associam a concentração sanguínea de chumbo à mortalidade. Weisskopf et al,[33] estudaram 868 homens participantes do "Normative Aging Study" nos Estados Unidos da América e encontraram uma associação entre o conteúdo ósseo de chumbo e a mortalidade cardiovascular na população exposta cronicamente a baixas concentrações sanguíneas deste metal. Esta associação entre exposição ao chumbo e mortalidade por causas cardiovasculares está, particularmente, relacionada à doença cardíaca isquêmica.[34] Apesar de a doença isquêmica cardíaca ser multifatorial, a exposição ao chumbo pode representar um fator de risco que contribua para este desfecho.[34]

São vários os efeitos cardiovasculares deletérios desencadeados pela exposição ao chumbo que, em associação, podem culminar no aumento da mortalidade cardiovascular.[4] Dentre esses efeitos, estão: interferência na contratilidade cardíaca[9,14,32] aumento do tônus vascular e da resistência periférica;[19] estimulação do sistema renina-angiotensina;[15,18] redução na disponibilidade de óxido nítrico e aumento do estresse oxidativo;[13,35] interferência no controle autonômico cardíaco.[36]

Conclusão

O chumbo possui efeitos tóxicos sobre o coração e a exposição a este metal pode ser

considerada um fator de risco cardiovascular, uma vez que vários estudos apontam uma relação causal entre esta exposição e o desenvolvimento de hipertensão arterial.

Há evidências suficientes de que a exposição crônica ao chumbo possui efeitos deletérios cardíacos por afetar a regulação autonômica e promover sobrecarga ventricular, por aumentar a pós-carga e aumentar a pressão de pulso. Ainda, as evidências são sugestivas de associação entre exposição ao chumbo e mortalidade por causas cardiovasculares, particularmente, relacionada à doença cardíaca isquêmica.

Embora haja necessidade de novas pesquisas, especialmente clínicas e epidemiológicas para que se esclareçam os efeitos e os mecanismos envolvidos com a cardiotoxicidade do chumbo é fundamental que os Órgãos Públicos responsáveis façam uma releitura dos valores seguros de exposição e que a investigação da exposição a este metal seja incluída como rotina na investigação cardiovascular, especialmente em trabalhadores ocupacionalmente expostos ao chumbo.

Referências

1. Koh DH , Locke SJ, Chen YC, Purdue MP, Friesen MC. Lead exposure in US worksites: A literature review and development of an occupational lead exposure database from the published literature. Am J Ind Med. 2015 Jun, 58(6): 605–16.

2. World Health Organization (WHO). (2014) International Lead Poisoning Prevention Week 2014. Disponível em: <http://www.who.int/ipcs/lead_campaign/report_2014.pdf?ua=1>. Acesso em 09/Dez/2015.

3. Den HE, Nawrot T, Staessen JA. The relationship between blood pressure and blood lead in NHANES III. J Hum Hypertens. 2002 Aug;16(8):563-8.

4. Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead Exposure and Cardiovascular Disease- A Systematic Review. Environ Health Perspect. 2007 Mar;115(3):472-82.

5. Vupputuri S, He J, Muntner P, Bazzano LA, Whelton PK, Batuman V. Blood Lead Level Is Associated With Elevated Blood Pressure in Blacks. Hypertension. 2003 Mar;41(3):463-8.

6. World Health Organization (WHO). (2015) Lead Poising and health. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs379/en/1>. Acesso em 09/Dez/2015.

7. Farmand F, Ehdaie A, Roberts CK, Sindhu RK. Lead-induced dysregulation of superoxide dismutases, catalase, glutathione peroxidase, and guanylate cyclase. Environ Res. 2005 May;98(1):33-9.

8. Sharifi AM, Darabi R, Akbarloo N, Larijani B, Khoshbaten A. Investigation of circulatory and tissue ACE activity during development of lead-induced hypertension. Toxicol Lett. 2004 Nov 2;153(2):233-8.

9. Fioresi M, Furieri LB, Simões MR, Ribeiro RF Jr, Meira EF, Fernandes AA, Stefanon I, Vassallo DV. Acute exposure to lead increases myocardial contractility independent of hypertension development. Braz J Med Biol Res. 2013 Feb;46(2):178-85.

10. Fiorim J, Ribeiro RF Jr, Azevedo BF, Simões MR, Padilha AS, Stefanon I, et al. Activation of K+ channels and Na+/K+ ATPase prevents aortic endothelial dysfunction in 7-day lead-treated rats. Toxicol Appl Pharmacol. 2012 Jul 1;262(1):22-31.

11. Silveira EA, Siman FD, de Oliveira Faria T, Vescovi MV, Furieri LB, Lizardo JH, et al..Low-dose chronic lead exposure increases systolic arterial pressure and

vascular reactivity of rat aortas. Free Radic Biol Med. 2014 Feb;67:366-76.

12. Simões MR, Aguado A, Fiorim J, Silveira EA, Azevedo BF, Toscano CM, et al. MAPK pathway activation by chronic lead-exposure increases vascular reactivity through oxidative stress/cyclooxygenase-2-dependent pathways. Toxicol Appl Pharmacol. 2015 Mar 1;283(2):127-38.

13. Fiorim J, Ribeiro Júnior RF, Silveira EA, Padilha AS, Vescovi MV, de Jesus HC, et al. Low-level lead exposure increases systolic arterial pressure and endothelium-derived vasodilator factors in rat aortas. PLoS One. 2011 Feb 25;6(2):e17117.

14. Fioresi M, Simões MR, Furieri LB, Broseghini-Filho GB, Vescovi MV, et al. Chronic lead exposure increases blood pressure and myocardial contractility in rats. PLoS One. 2014 May 19;9(5):e96900.

15. Simões MR, Ribeiro Júnior RF, Vescovi MV, de Jesus HC, Padilha AS, Stefanon I, et al. Acute lead exposure increases arterial pressure: role of the renin-angiotensin system. PLoS One. 2011 Apr 11;6(4):e18730.

16. Valencia I, Castillo EE, Chamorro G, Bobadilla RA, Castillo C. Lead induces endothelium- and Ca2+- independent contraction in rat aortic rings. Pharmacol Toxicol. 2001 Oct;89(4):177-82.

17. Carmignani M, Volpe AR, Boscolo P, Qiao N, Di Gioacchino M, Grilli A, et al. Catecholamine and nitric oxide systems as targets of chronic lead exposure in inducing selective functional impairment. Life Sci. 2000 Dec 15;68(4):401-15.

18. Sharifi AM, Darabi R, Akbarloo N, Larijani B, Khoshbaten A. Investigation of circulatory and tissue ACE activity during development of lead-induced hypertension. Toxicol Lett. 2004 Nov 2;153(2):233-8.

19. Silveira EA, Lizardo JH, Souza LP, Stefanon I, Vassallo DV. Acute lead-induced vasoconstriction in the vascular beds of isolated perfused rat tails is endothelium-dependent. Braz J Med Biol Res. 2010 May;43(5):492-9.

20. Nunes KZ, Nunes DO, Silveira EA, Almenara Cruz Pereira C, Broseghini Filho GB, Vassallo DV, et al. Chronic lead exposure decreases the vascular reactivity of rat aortas: the role of hydrogen peroxide. PLoS One. 2015 Mar 25;10(3):e0120965

21. Zhang LF, Peng SQ, Wang S. Influence of lead (Pb2+) on the reactions of in vitro cultured rat aorta to 5-hydroxytryptamine. Toxicol Lett. 2005 Oct 15;159(1):71-82.

22. Grizzo LT, Cordellini S. Lead Exposure Affects Nitric Oxide and Cyclooxygenase Pathways in Aorta of Weaned Rats. Toxicol Sci. 2008 May;103(1):207-14.

23. Roncal C, Mu W, Reungjui S, Kim KM, Henderson GN, Ouyang X, et al. Lead, at low levels, accelerates arteriolopathy and tubulointerstitial injury in chronic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol. 2007 Oct;293(4):F1391-6.

24. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. Int J Cardiol. 2010 May 28;141(2):122-31.

25. Gump BB, Stewart P, Reihman J, Lonky E, Darvill T, Matthews KA, et al. Prenatal and early childhood blood lead levels and cardiovascular functioning in 9 1/2 year old children. Neurotoxicol Teratol. 2005 Jul-Aug;27(4):655-65.

26. Gump BB, Mackenzie JA, Bendinskas K, Morgan R, Dumas AK, Palmer CD, et al. Low-level Pb and Cardiovascular Responses to Acute Stress in Children: The Role of Cardiac Autonomic Regulation. Neurotoxicol Teratol. 2011 Mar-Apr;33(2):212-9.

27- Park SK, Schwartz J, Weisskopf M, Sparrow D, Vokonas PS, Wright RO, et al. Low-Level Lead Exposure, Metabolic Syndrome, and Heart Rate Variability: The VA Normative Aging Study. Environ Health Perspect. 2006 Nov;114(11):1718-24.

28. Park SK, O'Neill MS, Vokonas PS, Sparrow D, Wright RO, Coull B, et al. Air Pollution and Heart Rate Variability: Effect Modification by Chronic Lead Exposure. Epidemiology. 2008 Jan;19(1):111-20.

29. Zhang A, Park SK, Wright RO, Weisskopf MG, Mukherjee B, Nie H, et al. HFE H63D Polymorphism as a Modifier of the Effect of Cumulative Lead Exposure on Pulse Pressure: The Normative Aging Study. Environ Health Perspect. 2010 Sep;118(9):1261-6.

30. Ahamed M, Siddiqui MK.Low lead exposure and oxidative stress: Current opinions. Clin Chim Acta. 2007 Aug;383(1-2):57-64.

31. Courtois E, Marques M, Barrientos A, Casado S, López-Farré A. Lead-Induced Downregulation of Soluble Guanylate Cyclase in Isolated Rat Aortic Segments Mediated by Reactive Oxygen Species and Cyclooxygenase-2. J Am Soc Nephrol. 2003 Jun;14(6):1464-70.

32. Vassallo DV, Lebarch EC, Moreira CM, Wiggers GA, Stefanon I. Lead reduces tension development and the myosin ATPase activity of the rat right ventricular myocardium. Braz J Med Biol Res. 2008 Sep;41(9):789-95.

33. Weisskopf MG, Jain N, Nie H, Sparrow D, Vokonas P, Schwartz J, et al. A Prospective Study of Bone Lead Concentration and Death From All Causes, Cardiovascular Diseases, and Cancer in the Department of Veterans Affairs Normative Aging Study. Circulation. 2009 Sep 22;120(12):1056-64.

34. Jain NB, Potula V, Schwartz J, Vokonas PS, Sparrow D, Wright RO, et al. Lead levels and ischemic heart disease in a prospective study of middle-aged and elderly men: the VA Normative Aging Study. Environ Health Perspect. 2007 Jun;115(6):871-5.

35. Vaziri ND, khan M. Interplay of reactive oxygen species and nitric oxide in the pathogenesis of experimental lead-induced hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2007 Sep;34(9):920-5.

36. Simões MR, Preti SC, Azevedo BF, Fiorim J, Freire DD Jr, Covre EP, et al. Low-level Chronic Lead Exposure Impairs Neural Control of Blood Pressure and Heart Rate in Rats. Cardiovasc Toxicol. 2016 Jun 7.

Como citar este artigo:

Fioresi M, Simões MR, Nunes KZ, Fiorim J, Almeida EA. Efeitos cardíacos e na pressão arterial da exposição ao chumbo. Salus J Health Sci. [periódico na internet] 2016;2(3):54-61.

Disponível: http://www.salusjournal.org