

**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Farmácia**



# **Química e Toxicidade do Mercúrio**

**Ana Rita Correia Francisco**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria de Fátima Cabral,  
Categoria Professora Auxiliar.

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2021**

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Química e Toxicidade do Mercúrio**

**Ana Rita Correia Francisco**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à  
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria de Fátima Cabral,  
Categoria Professora Auxiliar.

**2021**

## I. RESUMO

O mercúrio é uma substância conhecida há vários anos pelas suas propriedades tóxicas para o ser humano. O mercúrio pode apresentar-se em três formas distintas na atmosfera, mercúrio elementar, compostos inorgânicos de mercúrio e compostos orgânicos de mercúrio, estes apresentam diferentes propriedades físico-químicas que consequentemente lhes confere diferentes perfis toxicológicos. Ao longo dos tempos o mercúrio foi utilizado pelo homem para diferentes finalidades, e mesmo havendo consciência dos efeitos deste metal para a saúde humana, serem aplicadas diversas medidas de controlo, a sua utilização continua a ter um peso significativo.

No decurso desta monografia acerca do mercúrio são descritas as suas propriedades físico-químicas. As fontes principais de emissão de mercúrio para o meio ambiente, bem como as formas de contaminação são abordadas neste documento, que resultam nas várias fontes de exposição humana, nomeadamente a ingestão de peixes e marisco contaminado, amálgamas dentárias e a exposição ocupacional.

Após a exposição humana foi importante referir a toxicocinética deste metal assim como os efeitos toxicológicos resultantes da exposição do ser humano às diferentes formas de mercúrio. É abordado também o tratamento da intoxicação por mercúrio, nomeadamente a terapêutica de quelação. Por fim é revisto algumas estratégias importantes a ter em conta para a prevenção das emissões de mercúrio assim como as possíveis medidas de controlo já adaptadas, como é o caso da convenção de Minamata.

**Palavras-chave:** mercúrio, química, toxicidade, terapêutica por quelação.

## **II. ABSTRACT**

Mercury is a substance known for several years for its toxic properties for humans. Mercury can present itself in three distinct forms in the atmosphere, elemental mercury, inorganic mercury compounds and inorganic mercury compounds, these have different physicochemical properties that consequently give them different toxicological profiles. Over time, mercury has been used by man for different purposes, and even though there is awareness of the effects of this metal on human health and various control measures are applied, its use continues to be significant.

In the course of this work, the physicochemical properties of mercury are described. The main sources of mercury emission into the environment, as well as the forms of contamination are addressed in this document, which result in the various sources of human exposure, namely the ingestion of contaminated fish and shellfish, dental amalgam and occupational exposure.

After human exposure, it was important to mention the toxicokinetics of this metal as well as the toxicological effects resulting from human exposure to different forms of mercury. The treatment of mercury poisoning is also addressed, namely chelation therapy. Finally, some important strategies to be taken into account for the prevention of mercury emissions are reviewed, as well as possible control measures that have already been adapted, such as the Minamata convention.

### III. ÍNDICE

I.	RESUMO	I
II.	ABSTRACT	II
III.	ÍNDICE	III
IV.	ÍNDICE DE FIGURAS	V
V.	ÍNDICE DE TABELAS	VI
VI.	LISTA DE ABREVIATURAS	VII
1	INTRODUÇÃO	1
2	MÉTODOS	2
3	QUÍMICA DO MERCÚRIO	3
3.1	Características e Propriedades	3
3.2	Métodos Analíticos de Quantificação do Mercúrio	6
4	TOXICIDADE DO MERCÚRIO	10
4.1	Mercúrio no Meio Ambiente	10
4.2	Ciclo Biológico do Mercúrio	11
4.3	Oxidação e Metilação do Mercúrio	12
4.4	Fontes de Exposição Humana	13
4.4.1	Alimentação	14
4.4.2	Amálgamas Dentárias	14
5	TOXICOCINÉTICA DO MERCÚRIO	16
5.1	Mercúrio Elementar	16
5.1.1	Absorção	16
5.1.2	Distribuição e Metabolismo	17
5.1.3	Eliminação e Excreção	17
5.2	Compostos Orgânicos de Mercúrio	18
5.2.1	Absorção	18
5.2.2	Distribuição/Metabolismo	18
5.2.3	Eliminação/Excreção	19
5.3	Compostos Inorgânicos de Mercúrio	20
5.3.1	Absorção	20
5.3.2	Distribuição/Metabolismo	20
5.3.3	Eliminação e Excreção	21
6	EXPOSIÇÃO AO MERCÚRIO – EFEITOS NA SAÚDE HUMANA	22
6.1	O mercúrio metálico ou elementar ( $Hg^0$ )	22
6.2	Mercúrio Inorgânico ( $Hg^{2+}$ )	23

6.3	Metilmercúrio	24
6.4	Biomarcadores de Exposição	27
6.4.1	Sangue	27
6.4.2	Cabelo	28
6.4.3	Urina	29
7	TERAPÊUTICA EM INTOXICAÇÕES PELO MERCÚRIO	30
8	PREVENÇÃO DAS EMISSÕES DE MERCÚRIO E MEDIDAS DE CONTROLO	33
9	CONCLUSÕES	35
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

#### IV. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Localização do Mercúrio na Tabela Periódica	3
Figura 2 - Ciclo Biológico do Mercúrio	11
Figura 3 - Representação esquemática das principais reações químicas do Mercúrio	12
Figura 4 - Estrutura química DPA	30
Figura 5 - Estrutura química BAL, DMSA e DMPS	31

## V. ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Relação entre a forma química, características e aplicações do mercúrio	5
Tabela 2 - Intervalo de concentração de mercúrio total e seus compostos em algumas amostras biológicas e ambientais.	7
Tabela 3 - Métodos mais frequentemente utilizados para a quantificação de mercúrio e seus respectivos limites de detecção.	8
Tabela 4 - Estimativa da ingestão média diária (retenção) de compostos de Mercúrio.	13
Tabela 5 - Efeitos agudos e crônicos após exposição a diferentes formas de apresentação do mercúrio	25

## VI. LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AAS</b>	<i>Atomic Absortion Spectroscopy</i> (Espectroscopia de Absorção Atômica)
<b>AFS</b>	<i>Atomic Fluorescence Spectroscopy</i> (Espectroscopia de Fluorescência Atômica)
<b>BAL</b>	Dimercaprol
<b>CVAAS</b>	<i>Cold Vapor Atomic Absortion Spectroscopy</i> (Espectroscopia de Absorção Atômica por Vapor de Frio)
<b>CVAFS</b>	<i>Cold Vapor Fluorescence Absortion Spectroscopy</i> (Espectroscopia de Fluorescência Atômica por Vapor de Frio)
<b>Cys</b>	Cisteína
<b>DMPS</b>	Ácido 2,3-dimercaptoprono-1-sulfonato de sódio
<b>DMSA</b>	Ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico
<b>DPA</b>	D-penicilamina
<b>GFAAS</b>	<i>Graphite Furnace Atomic Absortion Spectroscopy</i> (Espectroscopia de Absorção Atômica em Camara de Grafite)
<b>Hcy</b>	Hemocisteína
<b>HgCH<sub>3</sub>Cl</b>	Cloreto de metilmercúrio
<b>HgCl<sub>2</sub></b>	Cloreto de Mercúrio(II)

<b>HgS</b>	Cinábrio
<b>ICPAES</b>	<i>Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy</i> (Espectroscopia de Emissão Atômica com Plasma Acoplado Indutivamente)
<b>ICPMS</b>	<i>Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry</i> (Espectroscopia de Massa com Plasma Acoplado Indutivamente)
<b>MeHg / metilHg</b>	Metilmercúrio
<b>MS</b>	<i>Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de Massa)
<b>NAA</b>	<i>Neutron Activation Analysis</i> (Análise por Ativação com Neutros)
<b>NAC</b>	N-acetilcisteína
<b>NAPA</b>	N-acetil-D-penicilamina
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>RNAA</b>	<i>Radiochemical Neutron Activation Analysis</i> (Análise Radioquímica por Ativação com Neutrões)
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central

## 1 INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade, a história do mercúrio (Hg) está ligada à da medicina e da química. O mercúrio, portanto, contribuiu para a história da ciência ao longo dos tempos e tem sido um dos metais mais usados pelo homem. O mercúrio foi descoberto na Grécia antiga, sendo um dos primeiros elementos estudados e tem sido um dos grandes interesses por parte dos estudantes de química desde os dias da alquimia até aos dias de hoje.

Na antiguidade o mercúrio era sinónimo de magia e então usado pelos alquimistas, sendo depois aplicado em escrituras e desenhos rupestres, já no século XVI, ajudou a tratar a sífilis e, no século XIX, era utilizado para fabricação de chapéus de feltro.

O conhecimento dos efeitos do mercúrio transcende até à literatura infantil, nomeadamente no com “Alice no país das Maravilhas” onde uma das personagens, o “chapeleiro louco” onde este pode ter sido vítima da contaminação de mercúrio, pois o seu comportamento excêntrico é um dos sintomas característicos da inalação de vapor de mercúrio. Aparentemente os vapores de mercúrio causam uma síndrome caracterizada por movimentos involuntários contínuos do músculo da face e das extremidades, além de distúrbios psiquiátricos que afetou muitos operários de confeção de chapéus seriam bons para a produção de chapéus de feltro, mas não para os seus produtores.

Durante muitos séculos, o mercúrio foi também muito utilizado como um ingrediente importante na formação de medicamentos, como por exemplo, diuréticos, antibacterianos, antissépticos, pomadas dermatológicas e laxantes.

O objetivo desta revisão consiste na análise da química e toxicidade do mercúrio e dos seus compostos no ser humano e no ambiente, relacionando as características físico-químicas com as principais formas de contaminação e de toxicidade provocadas pelo mercúrio, focando principalmente nos efeitos causados ao ser humano.

## 2 MÉTODOS

Para a realização da presente monografia, foi utilizada revisão bibliográfica, a metodologia seguida consistiu na recolha global de informação em relação ao Mercúrio, recorrendo inicialmente ao livro *Handbook On The Toxicology of Metals* (18), tendo sido este o ponto de partida para a realização do trabalho, pois pretendeu-se obter uma informação credível e consensual.

Foi realizada também uma pesquisa em publicações sobre o mercúrio e os seus efeitos sobre o meio ambiente e à saúde humana em bases de dados online como a *PubMed* ou a *PMC* utilizando as palavras-chave “*mercury chemistry*”, “*mercury*”, “*mercury toxicity*”, “*uses and applications of mercury*”, “*history mercury*”. Com isto era pretendido um enquadramento do tema e um planeamento dos temas a abordar, e sempre que possível deu-se preferência a referências mais atuais.

Foram selecionados os artigos de acordo com os objetivos desta monografia pela leitura do abstracts e foi dada preferência aos estudos mais atuais.

### 3 QUÍMICA DO MERCÚRIO

#### 3.1 Características e Propriedades

O mercúrio é o único metal encontrado na forma líquida à temperatura ambiente, é volátil e liberta um gás monoatômico perigoso: o vapor de mercúrio. Este é estável, podendo permanecer na atmosfera por meses ou até anos. (1) O seu nome deriva do deus romano Mercúrio, o ágil mensageiro dos deuses. O símbolo Hg deriva do grego *hydrargyrum* para "prata líquida" ou "prata rápida". Pertence ao grupo 12 e período 6 da Tabela Periódica, com número atômico 80 e massa atômica relativa de 200.592. (2)

H																	Ele
Li	Ser	80 <b>Hg</b> Mercúrio															
N / D	Mg	Massa atômica 200,59 u										B	C	N	O	F	Ne
		Configuração Eletrônica [Xe] 6s <sup>2</sup> 4f <sup>14</sup> 5d <sup>10</sup>															
		Estados de Oxidação +2, +1										Al	Si	P	S	Cl	Ar
		Ano descoberto Antigo															
		<a href="#">Ver todas as propriedades</a>															
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	Como	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	CD	Dentro	Sn	Sb	Te	eu	Xe
Cs	BA	*	Hf	Ta	C	Ré	Os	Ir	Pt	Au	<b>Hg</b>	Tl	Pb	Bi	Po	No	Rn
Fr	Ra	**	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn	Nh	Fl	Mc	Lv	Ts	Og
		*	La	Ce	Pr	WL	PM	Sm	Eu	D'us	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
		**	Ac	°	Pa	você	Np	Pu	Sou	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	Não	Lr

Figura 1 - Localização do Mercúrio na Tabela Periódica.

Adaptado da Ref.(2)

O mercúrio existe na natureza principalmente como mercúrio elementar ou como sulfeto e é encontrado na crosta terrestre em aproximadamente 0,5 partes por milhão. São também conhecidos 7 isótopos naturais estáveis, com número de massa entre 195 e 204, sendo estes: <sup>196</sup>Hg (0,15%), <sup>198</sup>Hg (10,40%), <sup>199</sup>Hg (16,94%), <sup>200</sup>Hg (23,14%), <sup>201</sup>Hg (13,17%), <sup>202</sup>Hg (29,74%) e <sup>204</sup>Hg (6,82%). (2,3)

O Hg pode encontrar-se em três estados de oxidação (0, +1, +2), que são facilmente interconvertíveis na natureza. O mercúrio pode apresentar-se no estado de oxidação zero (Hg<sup>0</sup>), onde se apresenta na sua forma líquida prateada. O líquido é volátil e liberta um gás monoatômico normalmente referido como vapor de mercúrio. Esse vapor é estável no ar e pode permanecer na atmosfera por meses ou até por anos. Este pode sofrer oxidação para formar os dois principais estados de oxidação do mercúrio. O primeiro estado de oxidação é onde o átomo de mercúrio perde um elétron, o estado de oxidação +1 (Hg<sub>2</sub><sup>2+</sup>) e é chamado de mercúrio mercurioso, sendo encontrado, mais vezes, na forma de calomelano ou cloreto

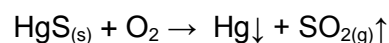
mercuroso, onde dois átomos de mercúrio estão ligados entre si para dar a fórmula química  $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ .

O ião mercúrico, ou por vezes referido como mercúrio mercúrico ou mercúrio divalente é o segundo estado de oxidação +2 ( $\text{Hg}^{2+}$ ), onde dois eletrões foram removidos do átomo de mercúrio, isto é responsável por quase todos os produtos químicos orgânicos e inorgânicos derivados dos compostos de mercúrio. Tanto o homem, como os animais estão expostos a todas as formas de mercúrio através do ambiente. (1,4)

De um modo geral o Hg é classificado como um metal de transição pois este é um líquido à temperatura ambiente e podem também ser distinguidas duas classes de compostos de mercúrio: orgânico e inorgânico, como irá ser abordado de seguida. Os compostos inorgânicos de mercúrio, incluem o líquido metálico de mercúrio, o seu vapor e os complexos formados pela ligação a grupos tiol de diversas moléculas, pelos quais tem uma elevada afinidade. Aqueles compostos em que o ião mercúrico se liga covalentemente a pelo menos um átomo de carbono de outra molécula são classificados como compostos orgânicos.

O mercúrio ocorre no meio ambiente associado a outros elementos, o mais comum é o enxofre, com quem forma o cinábrio ( $\text{HgS}$ ), composto de cor vermelha ou preta, cujas maiores reservas encontram-se na Espanha (Almaden) e em Itália. (5)

A principal fonte de extração de mercúrio é o cinábrio mineral. Para a obtenção de mercúrio metálico aquece-se o cinábrio com ar quente, onde o oxigénio se combina com o enxofre do mineral formando dióxido de enxofre gasoso, precipitando o mercúrio metálico, de acordo com a seguinte reação (6):



Outras fontes naturais de mercúrio são: erupções vulcânicas, evaporação natural e minas de mercúrio (as quais são responsáveis por emissões de mercúrio da ordem de 2700-6000 toneladas/ano), erosão das rochas, movimento das águas e processos biológicos. (5) As fontes de mercúrio através de atividades humanas são: produtos com mercúrio adicionado, processos de fabrico em que é usado mercúrio ou compostos de mercúrio, extração de ouro artesanal e em pequena escala, centrais elétricas alimentadas a carvão, processos de fundição usados na produção de metais não ferrosos, unidades de incineração de resíduos, unidades de produção de clínquer de cimento. (7)

As utilizações atuais do mercúrio variam em todo o mundo. Na Europa, a utilização do mercúrio é muito limitada e a principal utilização nos próximos anos será em amálgamas dentárias, uma vez que as utilizações industriais de mercúrio foram proibidas. Noutras partes do mundo continua a registar-se uma utilização maior do mercúrio em atividades industriais e na prospeção de ouro em pequena escala. Uma das maiores fontes de poluição pelo mercúrio na Europa e noutras partes do mundo é a queima de combustíveis fósseis -

tais como carvão, lenhite, turfa e madeira - tanto a nível industrial como doméstico. Estes combustíveis contêm pequenas quantidades de mercúrio e quando queimados libertam-nas para o ambiente. Estas libertações constituem a principal fonte de emissões de mercúrio na Europa e resultam de atividades como a produção de energia, o fabrico de cimento e a produção de metais. (8)

Cada vez mais existe uma maior consciência social acerca dos efeitos prejudiciais do mercúrio para a saúde humana, animal e até mesmo para o meio ambiente, contudo, ainda assim ainda existe uma utilização deste metal que continua a ser considerável. Na Tabela 1 estão relacionadas as propriedades e as características dos compostos de mercúrio assim como algumas das suas utilizações.

*Tabela 1 - Relação entre a forma química, características e aplicações do mercúrio*

<b>Forma Química</b>	<b>Propriedades Características</b>	<b>Aplicações</b>
Mercúrio Elementar	Líquido à temperatura ambiente, expansão volumétrica uniforme em ampla faixa de temperatura, alta tensão superficial, não aderência a superfícies vítreas  Baixa resistência elétrica e alta condutividade térmica  Alto potencial de oxidação em relação ao hidrogénio  Facilidade de formação de amálgamas com outros metais	Aparelhos de medição de pressão e temperatura: termómetros, barómetros e manómetros  Materiais elétricos e eletrónicos, agente refrigerante  Operações eletroquímicas: indústrias de cloro e soda cáustica  Metalurgia, odontologia, processos extrativos.
Compostos Orgânicos de Mercúrio	Poder de assepsia por oxidação de matéria orgânica	Inseticidas, bactericidas, fungicidas
Compostos Inorgânicos de Mercúrio	Elevada estereoespecificidade	Catálise na indústria de polímeros sintéticos

Adaptado da Referência (5)

A Europa foi sempre um grande utilizador e emissor de mercúrio, mas graças a grandes esforços legislativos nos últimos 40 anos reduziu substancialmente a sua utilização e as libertações ambientais. No resto do mundo, a utilização e as emissões de mercúrio têm vindo a aumentar ao longo do tempo com o desenvolvimento económico e a industrialização; entre as principais fontes de emissão encontram-se a queima de carvão e a prospeção de ouro artesanal em pequena escala. Em outubro de 2013, foi adotado um primeiro acordo internacional mundial, a Convenção de Minamata, para combater o problema do mercúrio. A Convenção foi ratificada por 98 partes e entrou em vigor em 2017. (8)

Esta convenção foi um passo extremamente importante para tentar reduzir a poluição pelo mercúrio, esperemos que daqui a uns anos o impacto destas medidas sejam bem visíveis, podendo ver as concentrações de mercúrio na água, no ar e até na crosta terrestre diminuir.

O mercúrio no estado elementar é usado para extração de ouro e prata, como catalisador na oxidação de compostos orgânicos na indústria, no fabrico de manómetros para medição e controlo da pressão, de termómetros, de interruptores elétricos e eletrónicos, de lâmpadas fluorescentes e de restaurações de amálgamas dentárias.

Os compostos orgânicos e inorgânicos de mercúrio têm encontrado uso em baterias e pilhas, biocidas na indústria de papel, em tintas e em grãos de sementes, como antissépticos em produtos farmacêuticos, como reagentes em laboratórios e como catalisadores. (9)

Pode também referir-se o uso de compostos inorgânicos de mercúrio com fins terapêuticos: o cloreto de mercúrio(I), óxido de mercúrio(II) e acetato de mercúrio(I) pelas suas propriedades antissépticas, bactericidas, fungicidas, diuréticas e/ou catárticas; Sabonetes e cremes que fazem aclarar a pele, devido à capacidade do ião mercúrio de bloquear a produção do pigmento melanina na pele; Formulações de aplicação tópica no tratamento de eczemas infetados, impetigo, tratamento da sífilis (calomelanos), tratamento da psoríase (óxido de mercúrio(II)). (10)

### **3.2 Métodos Analíticos de Quantificação do Mercúrio**

O interesse em determinar mercúrio para estimar o seu real impacto no meio ambiente, principalmente para o sistema aquático, a vegetação e os seres humanos, levou a um grande progresso no desenvolvimento de técnicas de análise para este metal. Além disso, a alta toxicidade aliada ao baixo nível de mercúrio em algumas amostras, bem como

a sua natureza volátil e associação com outros compostos, faz com que sejam necessárias técnicas bastante sensíveis e precisas para a sua determinação em diferentes matrizes. (11)

Os métodos analíticos para a determinação de mercúrio são selecionados de acordo com a natureza da amostra e o nível de concentração de mercúrio esperado. A Tabela 2 apresenta um sumário dos níveis de concentração de compostos orgânicos e inorgânicos de mercúrio nos vários compartimentos ambientais. (11)

*Tabela 2 - Intervalo de concentração de mercúrio total e seus compostos em algumas amostras biológicas e ambientais.*

Amostras \ Forma Química		Hg Total	Hg <sup>0</sup>	Hg <sup>2+</sup>	Hg <sup>+</sup> CH <sub>3</sub>	Hg(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Ambientais	Solo	< 200 µg/g	?	-	< 0,1%	< 1 %
	Sedimento	50-100 ng/g	?	-	?	< 0,5 %
	Águas Costeiras	2-15 ng/L	< 1 %	-	< 10%	-
	Mar Aberto	0,1-1 ng/L	1-30 %	-	< 10%	1-25 %
	Água Doce	0,1-3 ng/L	?	-	< 30 %	?
	Ar	0,5-10 ng/m <sup>3</sup>	70-99 %	0,1-5 %	0-5 %	0,1-0,3 %
	Organismos Aquáticos	0,0-1,5 µg/g	-	-	60-100 %	-

Amostras \ Forma Química		Hg Total	Hg <sup>0</sup>	Hg <sup>2+</sup>	Hg <sup>+</sup> CH <sub>3</sub>	Hg(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Biológica	Sangue	0,1-5 ng/mL	-	-	10-95 %	-
	Urina	< 1,5 ng/mL	-	-	< 1 %	-
	Cabelo	0,1-2 µg/g	-	-	70-100 %	-

Adaptado da Ref. (5)

\*Os pontos de interrogação indicam que nenhum resultado foi descrito com rigor; % indica a percentagem de Hg nas várias formas (Hg<sup>0</sup>, Hg(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ou Hg<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>)

Em geral, a determinação de mercúrio envolve os seguintes passos: recolha da amostra, pré-tratamento da amostra, libertação do mercúrio da matriz,

extração/purificação/pré-concentração, separação das espécies de mercúrio pretendidas e a sua quantificação.

A Tabela 3 apresenta os métodos mais frequentemente utilizados para a quantificação de mercúrio e seus respectivos limites de detecção. No entanto, os limites de detecção são bastante dependentes do procedimento analítico global, inclusive da colheita e preparação da amostra, antes da etapa final de quantificação. (11)

*Tabela 3 - Métodos mais frequentemente utilizados para a quantificação de mercúrio e seus respectivos limites de detecção.*

<b>Método</b>		<b>Limite de detecção</b>
Método Calorimétrico		0,01-0,1 µg/g
Espectroscopia de Absorção atômica (AAS)	- Forno de Grafite (GFAAS)	1 ng/g
	- Vapor Frio (CVAAS)	0,01-1 ng/g
Espectroscopia de Fluorescência atômica (AFS)	- Vapor Frio (CVAFS)	0,001-0,01 ng/g
Análise por Ativação com neutrões (NAA)	- Instrumental (INAA)	1-10 ng/g
	- Radioquímica (RNAA)	0,01-1 ng/g
Cromatografia Gasosa	- Detetor de Captura Electrónica	0,01-0,05 ng/g
	- Detetor de Emissão Atômica	~0,05 ng/g
	- Espectrometria de Massa (MS)	0,1 ng/g
	- CVAAS/CVAFS	0,01-0,05 ng/g
Cromatografia Líquida de Alta Eficiência	- Detetor de Ultravioleta	1 ng/mL
	- CVAAS	0,5 ng/mL
	- CVAFS	0,08 ng/mL
	- Electroquímico	0,1-1 ng/mL
Plasma Acoplado Indutivamente	- Espectrometria de Massa (ICPMS)	0,01 ng/mL
	- Espectrometria de emissão atômica (ICPAES)	2 ng/mL
Espectrometria Foto-Acústica		0,05 ng
Fluorescência de Raios- X		5 ng/g – 1 µg/g
Métodos Electroquímicos		0,1-1 µg/g
Analisador de filme de ouro		0,05 µg/g

Adaptado da Ref. (11).

O método colorimétrico é considerado o mais tradicional para a determinação do mercúrio, tendo sido bastante utilizado devido à sua simplicidade, baixo custo e rapidez. No entanto, este método é afetado pela interferência de diversos elementos, exigindo várias etapas, tendo sido substituído pela absorção atômica.

A análise por ativação com neutrões (NAA – *Neutron Activation Analysis*) é um método não destrutivo, específico e sensível para a determinação de mercúrio. No entanto, esta técnica é muito lenta e envolve elevados custos.

O método de absorção atômica convencional, utilizando chama, é bastante simples, baseando-se na absorção da radiação pelos átomos de mercúrio a 253,65 nm. No entanto, é pouco sensível e alguns interferentes espectrais, como o cobalto, podem comprometer o resultado analítico. Devido à volatilidade apresentada pelo Hg elementar, este pode ser determinado sem a necessidade de utilização de chama. Neste caso, os íons do metal são primeiramente reduzidos à forma elementar e são transportados por um gás até ao local onde os átomos sofrem interação com a radiação. Por não utilizar chama, este método é denominado de absorção atômica do vapor frio (CVAAS). Esta técnica é atualmente o método mais comum de análise e o recomendado oficialmente para a análise de águas e efluentes. Uma das desvantagens deste método é a possível ocorrência de interferências espectrais devido à presença de dióxido de azoto (NO<sub>2</sub>), de dióxido de enxofre (SO<sub>2</sub>) ou de ozono (O<sub>3</sub>). (11)

A espectrofotometria de fluorescência atômica do vapor frio (CVAFS – *Cold Vapor Fluorescence Absorption Spectroscopy*) consiste na deteção do sinal de fluorescência emitido pelo mercúrio, quando os átomos de mercúrio transitam do estado excitado para o estado fundamental. Este método é considerado mais sensível para a determinação do mercúrio que a CVAAS. Contudo, substâncias gasosas como o monóxido (CO) e o dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), o oxigénio (O<sub>2</sub>) e o azoto (N<sub>2</sub>) causam interferência neste método. Assim como a CVAAS, a CVAFS só deteta mercúrio na forma elementar. (11)

Para a determinação de mercúrio total, tanto por CVAAS quanto por CVAFS, os compostos de mercúrio são normalmente convertidos a íons Hg<sup>2+</sup> com uma mistura de ácido perclórico (HClO<sub>4</sub>) e ácido nítrico (HNO<sub>3</sub>), por exemplo, ou com os mais diversos tipos de agentes oxidantes. Posteriormente, o Hg<sup>2+</sup> é reduzido a Hg<sup>0</sup>, através do uso de borohidreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>) ou de cloreto de estanho(II) (SnCl<sub>2</sub>), podendo ser subseqüentemente analisado. (11)

## 4 TOXICIDADE DO MERCÚRIO

### 4.1 Mercúrio no Meio Ambiente

Como já referido anteriormente, existe uma grande variedade de fontes de emissão de mercúrio para o meio ambiente, nomeadamente fontes naturais, antropogénicas e históricas.

Embora o mercúrio seja encontrado em níveis baixos no meio ambiente, a sua toxicidade, persistência e a bioacumulação ainda pode representar uma ameaça à saúde humana e a outros organismos vivos. Os metais pesados podem interferir nas funções metabólicas do corpo humano de várias maneiras. Além disso, eles podem acumular-se em órgãos importantes do corpo humano, como o cérebro, coração, fígado e rins, fazendo alterações nas funções biológicas normais. No entanto, o maior problema é que não pode haver ambiente sem metais pesados. Os metais pesados podem entrar no corpo humano através de vários acessos, como o consumo de alimentos e água potável contaminados, pelo ar, o que pode levar a uma série de efeitos no corpo humano. O acúmulo de metais pesados no corpo humano tem um efeito prejudicial à saúde humana. Os principais metais pesados que causam este efeito incluem cádmio, arsénio, alumínio, mercúrio e ferro. Devido ao aumento da industrialização da sociedade e ao aumento da exposição a metais pesados em todo o mundo, os nocivos efeitos na saúde humana associados à exposição a metais pesados aumentaram ao longo dos últimos anos. (12)

No meio ambiente, o Hg está presente em diversas formas físicas e químicas, que apresentam diferentes características de transporte, deposição e impactos nos ecossistemas. É também importante para entender o destino e o impacto das diversas formas de mercúrio no meio ambiente. O mercúrio elementar gasoso ( $\text{Hg}^0$ ) é normalmente a forma mais abundante de Hg na atmosfera (> 98%), enquanto os compostos de Hg oxidados são normalmente encontrados em concentrações muito mais baixas (na faixa de  $\text{pgm}^{-3}$ ) no ar.

Devido às suas características físico-químicas, cada forma de Hg difere em termos de comportamento ambiental, interação potencial com processos biológicos, toxicocinética e significado clínico resultante das várias estruturas químicas. Portanto, os compostos de Hg inorgânicos e orgânicos (o último geralmente encontrado como metilmercúrio (MeHg)) dão origem ao ciclo biológico do mercúrio. (3)

## 4.2 Ciclo Biológico do Mercúrio

O ciclo biológico do mercúrio é caracterizado pelas várias rotas que este composto pode seguir no ambiente. De entre essas rotas, destaca-se a sua libertação do solo e da água para a atmosfera, o seu transporte e posterior deposição das espécies de mercúrio na água e no solo. Quando em contato com o solo, pode ocorrer sorção do mercúrio na forma insolúvel seguido de metilação/desmetilação. O ciclo fica completo com rotas de precipitação, bioconversão em formas voláteis ou solúveis, reinteração deste na atmosfera ou bioacumulação na cadeia alimentar aquática ou terrestre. (13)

O conhecimento do ciclo biológico do mercúrio no ambiente é de extrema importância para se entender o grau de toxicidade do mercúrio e dos seus compostos. Na Natureza, o vapor de mercúrio ( $\text{Hg}^0$ ), um gás monoatômico estável, evapora da superfície da terra (solo e água) e é emitida por vulcões, como podemos verificar na figura 2. Posteriormente o vapor de mercúrio é convertido numa forma solúvel ( $\text{Hg}^{2+}$ ) e retorna à terra na água da chuva. Pode ser convertido de volta à forma de vapor no solo e na água por microorganismos e reemitidos na atmosfera. (Figura 2) Assim, o mercúrio pode circular por longos períodos no meio ambiente. (14)

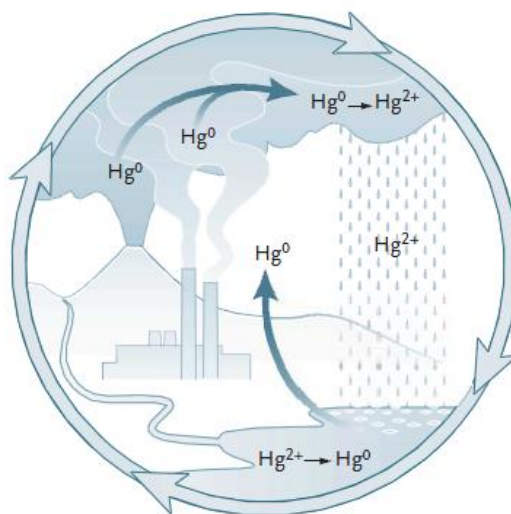


Figura 2 - Ciclo Biológico do Mercúrio. (Adaptado Ref. 14)

O mercúrio ligado aos sedimentos aquáticos está sujeito à ação microbiana onde este sofre conversão em metilmercúrio, que posteriormente entra na cadeia alimentar aquática. (14)

A Figura 3 apresenta um esquema do ciclo do mercúrio na natureza, indicando as principais reações que podem ocorrer no sedimento ou solo, água e atmosfera. Nota-se uma grande influência das bactérias e da luz solar no ciclo do Hg. (13)

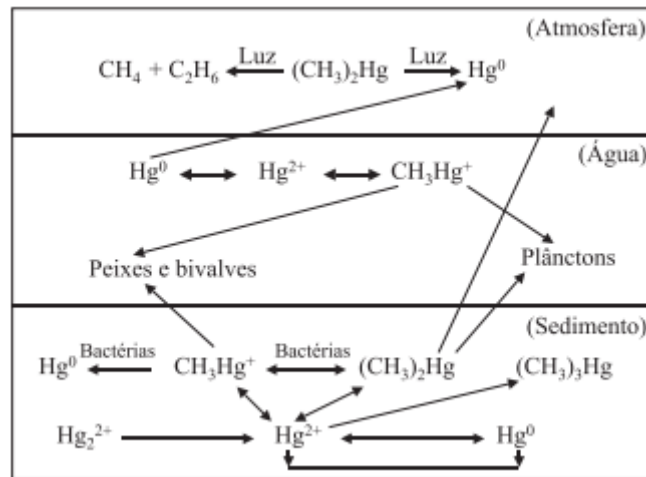


Figura 3 - Representação esquemática das principais reações químicas do Mercúrio.

Adaptada Ref. (13)

Os sedimentos dos rios, lagos e oceanos poluídos com mercúrio são perigosos porque o mercúrio depositado pode permanecer ativo como substrato para a metilação por cerca de 100 anos, mesmo quando a fonte é eliminada.

Os solos possuem uma elevada capacidade de reter e armazenar mercúrio, devido ao forte acoplamento deste com o carbono presente. Os solos argilosos apresentam aparentemente uma elevada capacidade de reter mercúrio, podendo acumulá-lo por muitos anos. Quando o mercúrio entra no ecossistema terrestre, parte deste pode ser volatilizado retornando à atmosfera e parte pode ser rapidamente complexado com material orgânico. No entanto, a quantidade de mercúrio acumulada no solo dependerá da história de deposição, da idade e das características deste. Com as chuvas, o mercúrio pode ser retirado dos solos (erosão) para o sistema fluvial, onde uma série de fatores poderá influir sobre a dinâmica do mercúrio neste sistema. O equilíbrio entre as formas inorgânicas ( $\text{Hg}^0$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ), a interação de  $\text{Hg}^0$  com a atmosfera, a adsorção em partículas e sedimentação, a precipitação como  $\text{HgS}$ , a fotooxidação-redução e a complexação com material orgânico são alguns dos processos físico-químicos que podem influir na dinâmica do mercúrio em águas naturais. Desta maneira, entender a distribuição de mercúrio em solos e sedimentos é de extrema importância, pois estes podem funcionar como fonte de mercúrio. (13)

### 4.3 Oxidação e Metilação do Mercúrio

Na atmosfera o mercúrio pode se apresentar em três formas (mercúrio metálico, mercúrio inorgânico e as formas orgânicas metil e dimetil mercúrio, principalmente). No entanto, quando o mercúrio metálico entra em contato com a atmosfera pode ser oxidado pelo ozono em  $\text{Hg}^{2+}$ . O mercúrio oxidado pode complexar com outros íons presentes, como

o cloreto, e formar  $\text{HgCl}_2$ , que depositará na água e no solo, podendo formar metilHg ou se volatilizar e retornar para a atmosfera, na forma de mercúrio metálico, metilHg ou dimetilHg. Podemos assim concluir que existem dois tipos de reações principais no ciclo do mercúrio, a reação de oxidação-redução e de metilação-desmetilação.

#### 4.4 Fontes de Exposição Humana

Na tabela estão representadas as estimativas da ingestão média diária das três principais formas de mercúrio presentes no meio ambiente a que o ser humano está exposto. A ingestão de mercúrio da água potável é de cerca de 50 ng/dia, principalmente pela ingestão de compostos inorgânicos de mercúrio, onde apenas uma pequena fração é absorvida. A ingestão de peixes, em média ao longo de meses ou semanas, resulta numa média de absorção diária de metilmercúrio variadamente estimada entre 2000 e 4700 ng. (15)

A absorção de mercúrio inorgânico dos alimentos é difícil de estimar porque o nível de mercúrio total está próximo do limite de deteção em muitos itens alimentares e nas espécies químicas e a ligação do mercúrio ao ligante geralmente não foi identificada. (15)

*Tabela 4 - Estimativa da ingestão média diária (retenção) de compostos de Mercúrio.*

Media		Vapor de Mercúrio (ng)	Compostos Inorgânicos de Mercúrio (ng)	Metilmercúrio (ng)
Atmosfera		40-200 <sup>a</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
Alimentação	Peixe	0	600 <sup>c</sup>	2400 <sup>c</sup>
	Outros	0	3600	?
Água Potável		0	50	0
Amálgamas dentárias		3800-21000	0	0
Total		3900-21000	4200	2400

a. Assume uma concentração de ar de 2-10 ng/m<sup>3</sup> e um volume respiratório diário de 20 m<sup>3</sup>. Para fins de comparação, presume-se que em concentrações atmosféricas, outras espécies de mercúrio que não os vapores de mercúrio são insignificantes.

c. Supõe-se que 80% do mercúrio total nos tecidos comestíveis de peixe está na forma de metilmercúrio e 20% na forma de compostos inorgânicos de mercúrio. Deve-se notar que o consumo de peixe pode variar consideravelmente entre indivíduos e populações. Em certas comunidades, cuja principal fonte de proteína é o peixe, a ingestão pode exceder este estimar.

Adaptado Ref. (15)

#### **4.4.1 Alimentação**

Em relação aos elementos tóxicos, o universo das espécies foi alargado a peixes de profundidade, moluscos bivalves e conservas de pescado, pelo facto de existir pouca informação sobre a sua eventual contaminação e também serem importantes do ponto de vista do consumo. (16)

Além de ser reconhecido como um componente importante de uma dieta saudável, o consumo de peixe é também apontado como a principal via para intoxicação de MeHg para os humanos.

No que respeita ao mercúrio total, os teores mais elevados foram encontrados no músculo das espécies de peixes de profundidade, como o cantarilho e o peixe-espada-preto, excedendo alguns exemplares (70% e 20%, respetivamente), os limites propostos pela União Europeia. Este facto decorre destas espécies terem uma grande longevidade, serem carnívoras e habitarem zonas que as podem predispor à exposição de contaminantes químicos. Também se verificaram para estas duas espécies correlações significativas entre os níveis de mercúrio total e alguns dados biométricos e região de captura. O mercúrio orgânico representou no cantarilho e no peixe-espada-preto cerca de 86% do mercúrio total o que indica que o consumo destas espécies deve ser parcimonioso (no máximo uma refeição por semana). Os níveis de mercúrio total encontrados no lagostim indicaram alguma contaminação, mas tendo em conta o baixo consumo, desta espécie, não parece representar um risco para o consumidor português. Os bivalves foram as espécies que apresentaram as menores concentrações médias de mercúrio total (< 0,05 mg/kg). Já as conservas, refletem o perfil das matérias-primas, assim, por exemplo, as de atum apresentaram valores médios mais elevados de mercúrio total (0,28 mg/kg) enquanto que nas de sardinha e de mexilhão os valores médios eram muito baixos (< 0,05 mg/kg), o que está de acordo com os valores habitualmente obtidos para estas espécies. (16)

#### **4.4.2 Amálgamas Dentárias**

A amálgama dentária tem sido utilizada após a sua introdução em odontologia há mais de 150 anos. Um grupo de especialistas da Organização Mundial de Saúde (OMS) concluiu que a amálgama dentária era a principal fonte de vapor de mercúrio. (4)

A amálgama dentária é constituída por uma mistura de metais geralmente nas proporções de 50% de mercúrio metálico, 35% de prata, 9% de estanho, 6% de cobre e por vestígios de zinco, sendo inserida nos dentes para cobrir os espaços vazios resultantes de caries. Neste caso, a exposição ao mercúrio deve-se à libertação de pequenas partículas da amálgama por processos vulgares como a corrosão, a mastigação e a fragmentação. Esse

mercúrio vai ser então inalado como vapor de mercúrio ou deglutido após dissolução na saliva. (1)

## 5 TOXICOCINÉTICA DO MERCÚRIO

O mercúrio é um metal pesado amplamente difundido com potenciais impactos graves na saúde humana. As condições de exposição ao mercúrio e o perfil de toxicidade em humanos dependem das formas químicas do mercúrio: mercúrio elementar ou metálico, compostos de mercúrio inorgânicos ou orgânicos.

### 5.1 Mercúrio Elementar

O mercúrio elementar ( $\text{Hg}^0$ ), é o líquido prateado que a maioria das pessoas associa aos termômetros, é um metal líquido à temperatura ambiente. O  $\text{Hg}^0$  evapora lentamente para produzir vapores, o principal problema de saúde. (17)

A exposição ao mercúrio elementar ocorre em certos locais de trabalho, unidades de saúde e, ocasionalmente, em casas. Algumas práticas culturais também resultam em exposições domésticas. Essa exposição é quase exclusivamente por meio de inalação de vapor.

#### 5.1.1 Absorção

A inalação é a principal via de penetração, pois 80% do  $\text{Hg}^0$  inalado é eficientemente absorvido pelos alvéolos pulmonares devido à rápida difusão do vapor de mercúrio através da membrana alveolar e também pela grande capacidade deste se ligar aos glóbulos vermelhos e oxidar o mercúrio em mercúrio mercúrico. (18) A absorção de  $\text{Hg}^0$  após ingestão é baixa, pois apenas 0,01% do mercúrio elementar é absorvido através do trato gastrointestinal, possivelmente devido à sua conversão enterogástrica em mercúrio divalente e subsequente ligação a grupos sulfidrílico. (17,19) Pode ocorrer alguma exposição através da pele, especialmente se houver cortes. Como o corpo elimina o mercúrio lentamente, a exposição cumulativa é importante e preocupante. (17,20)

Por fim, existe também uma quantidade significativa de mercúrio elementar que consegue atravessar a barreira hematoencefálica, tornando o sistema nervoso vulnerável aos seus efeitos. (21)

As crianças são mais sensíveis ao mercúrio do que os adultos e os quatro fatores que contribuem para isso são: os vapores de  $\text{Hg}^0$  são pesados e sedimentam, tornando as concentrações mais altas no nível do chão, onde crianças pequenas brincam; o mercúrio atravessa a barreira hematoencefálica das crianças mais facilmente; a frequência respiratória das crianças é maior do que a dos adultos, de modo que as crianças inalam

mais Hg<sup>0</sup> em uma dada concentração do que os adultos; e o sistema nervoso das crianças ainda está em desenvolvimento. (17)

### **5.1.2 Distribuição e Metabolismo**

A natureza lipofílica do mercúrio elementar resulta numa distribuição por todo o corpo, este dissolve-se no sangue após a sua inalação, e é oxidado à sua forma divalente nos glóbulos vermelhos. Os eritrócitos ou a hemoglobina servem de transportador do vapor de Hg, este também penetra na barreira placentária, causando um acúmulo de mercúrio no feto quando a mãe é exposta.

O mercúrio distribui-se por todos os tecidos e atinge os níveis máximos em 24 horas, exceto no cérebro, onde a concentração máxima é alcançada em 23 dias. O vapor de mercúrio tem um tempo de sobrevivência limitado no corpo, isto porque é rapidamente oxidado a mercúrio mercúrico nos tecidos. (10,18)

O Hg tem uma afinidade especial para células epiteliais ectodérmicas e endodérmicas e glândulas, assim o mercúrio mercúrico é, portanto, acumulado no revestimento epitelial do trato gastro intestinal, no epitélio escamoso da pele e cabelo, em tecidos glandulares, como as glândulas salivares, tireoide, fígado, pâncreas e as glândulas sudoríparas. (18)

No cérebro, a maior parte do mercúrio é encontrada na matéria cinzenta, em alguns núcleos do tronco cerebral e em algumas partes do cerebelo. Os órgãos com tempos de retenção mais longos são o cérebro, rins e testículos. (18) O Rim é um órgão muito importante para a deposição do mercúrio após a exposição por inalação de vapor de mercúrio elementar, pois a exposição ao mercúrio, estimula a produção de metaloteonína no rim, que por sua vez, aumenta a quantidade do ião mercúrio no organismo. (10) Esses órgãos são, portanto, propensos a mostrarem acúmulo de mercúrio na exposição repetida.

### **5.1.3 Eliminação e Excreção**

A eliminação do mercúrio após a exposição ao vapor de mercúrio ocorre principalmente pela excreção de mercúrio mercúrico. Uma fração do vapor de mercúrio exalado é o resultado da redução do mercúrio mercúrico divalente armazenado nos tecidos. A eliminação do mercúrio ocorre principalmente através da urina e das fezes, o ar expirado, o suor e a saliva contribuem num grau muito menor. A taxa de excreção é dependente da dose.

A maior parte do mercúrio acumulado no corpo (80%) é excretado em aproximadamente 60 dias e o que está acumulado no cérebro é eliminado lentamente podendo persistir durante vários anos.

## **5.2 Compostos Orgânicos de Mercúrio**

Os compostos orgânicos de mercúrio que resistem a produtos químicos de degradação pelos processos bioquímicos do corpo são os compostos de alquil de cadeia curta e alguns mercuriais utilizados na prática farmacêutica. Dos compostos de alquil, os compostos de metilmercúrio ocorrem naturalmente. O etilmercúrio é um composto que tem propriedades toxicológicas qualitativamente semelhantes aos dos compostos de metilmercúrio, contudo é degradado mais rapidamente in vivo. (18)

### **5.2.1 Absorção**

A principal via de absorção do metilmercúrio é o trato gastrointestinal. Cerca de 95% é absorvido através da ingestão de peixe ou outros alimentos contaminados com metilmercúrio que entra posteriormente na corrente sanguínea sendo distribuído por todos os tecidos em cerca de 30 horas. (21) Quando as pessoas ingerem alimentos contaminados com metilmercúrio, o metilmercúrio é separado pelo ácido gástrico. Combina-se com a cisteína entre os aminoácidos do duodeno e quase 100% do mercúrio é absorvido. Posteriormente, combina-se com a hemoglobina dos glóbulos vermelhos pela veia porta, acumula-se no sistema nervoso central e causa distúrbios dos neurónios. Numa experiência com animais verificou-se que até 95% do metilmercúrio foi absorvido pelos pulmões. Como é facilmente dissolvido na gordura e rapidamente absorvido no trato digestivo, o metilmercúrio apresentou absorção 17 a 35 vezes mais rápida do que o mercúrio inorgânico. A concentração máxima de metilmercúrio no sangue foi encontrada 6 horas após a exposição ao alimento e 95% da ingestão foi absorvida. (22)

A absorção através da pele pode ocorrer somente em pequenas quantidades de metilmercúrio, contudo existem outras formas de mercúrio orgânico, nomeadamente o dimetilmercúrio, que é rapidamente absorvido pela pele. (18)

### **5.2.2 Distribuição/Metabolismo**

Após a absorção do metilmercúrio, este é distribuído a todos os tecidos através da corrente sanguínea, em que cerca de 10% consegue atravessar a barreira hematoencefálica e atingir o cérebro e apenas 5% da dose permanecerá no sangue sendo o resto distribuído

para outros órgãos do corpo. (21) Quando é ingerido pelo corpo humano, este combina-se com a glutathione para formar o composto metilmercúrio-glutathione e é distribuído para vários tecidos e órgãos através dos vasos sanguíneos. (22) A glutathione não impede apenas o mercúrio de se ligar a proteínas alvo dentro das células, mas também serve como principal modo para se remover das células. (1)

Sabe-se que o metilmercúrio é convertido em mercúrio inorgânico bivalente e sofre oxidação e redução. O metilmercúrio liberta radicais de oxigênio na sua decomposição e o radical de oxigênio libertado causa danos graves às células, ativando a cadeia de peroxidação lipídica da membrana celular. (22)

O metilmercúrio tem como principal local de toxicidade o sistema nervoso central (SNC). O SNC representa o principal órgão-alvo da toxicidade do MeHg, refletindo o seu transporte eficiente para o cérebro. O transporte de MeHg através da Barreira hematoencefálica, bem como sua absorção pelas células neurais, ocorre por meio de um complexo MeHg-L-cisteína, que é transportado pelo transportador de aminoácidos neutros do tipo L. (23)

Embora o MeHg seja bem reconhecido como um neurotóxico por atuar em locais biomoleculares específicos, a desalquilação do MeHg em Hg inorgânico provavelmente é responsável pela persistência do Hg no cérebro e por resultados neurológicos potencialmente duradouros. (23)

Em mulheres grávidas, o metilmercúrio atravessa a placenta e pode afetar o desenvolvimento do feto, pois, o MeHg é transferido da mãe grávida para o feto, chegando ao cérebro fetal. O metilmercúrio está concentrado no cérebro fetal a um nível de pelo menos cinco a sete vezes o do sangue materno. (21,23)

Para além do cérebro o metilmercúrio também se acumula no rim.

### **5.2.3 Eliminação/Excreção**

As principais vias de eliminação do MeHg são através do fígado para a biliar e do rim para a urina. (18) Quase 90% do metilmercúrio é excretado nas fezes e 10 % na urina. Tem uma semi-vida no corpo do ser humano de cerca 45 a 70 dias. (21) O metilmercúrio é excretado na biliar, mas uma parte dele é reabsorvido por meio do ciclo entero-hepático e flui para o fígado. A maior parte do metilmercúrio é dissolvida por desmetilação e excretado nas fezes na forma de íons. (22)

O mercúrio inorgânico é também excretado no leite materno, sendo a concentração aproximadamente 5% da concentração no sangue materno. Do mercúrio presente no leite materno, 20% corresponde ao metilmercúrio, desde que a carga deste não seja tóxica. O metilmercúrio pode também ser absorvido e acumulado no cabelo durante a sua formação. A quantidade incorporada é proporcional à concentração de mercúrio no sangue no momento da incorporação, assim, a proporção de sangue/cabelo no homem é de 1/250 em condições de estado estacionário. (18)

### **5.3 Compostos Inorgânicos de Mercúrio**

As formas inorgânicas de mercúrio incluem o líquido metálico e o seu vapor, os compostos de mercúrio, mercúrio mercurioso e amálgama dentária.

#### **5.3.1 Absorção**

A principal forma de exposição aos sais de mercúrio é a ingestão dos mesmos. No entanto, só uma parte do mercúrio inorgânico ingerido é absorvida através do trato gastrointestinal. Após entrar no organismo, os sais de mercúrio são distribuídos através da corrente sanguínea para os diversos órgãos, acumulando-se principalmente nos rins. Em relação à barreira hematoencefálica ou até mesmo a placenta, ao contrário do mercúrio orgânico, este não consegue atravessar. (24)

A absorção de compostos inorgânicos de mercúrio pelos pulmões é muito baixa, provavelmente devido à deposição de partículas no sistema respiratório superior e a subsequente *clearance* pelo aparelho mucociliar. (10)

Os sais de mercúrio são também absorvidos através da pele, mas apenas existe uma evidência indireta desse facto, essa evidência é fornecida por estudos clínicos efetuados onde é relatado intoxicação em indivíduos por mercúrio após a aplicação dérmica de pomadas que continham na sua composição sais de mercúrio inorgânico. (10,24)

#### **5.3.2 Distribuição/Metabolismo**

O mercúrio mercúrico ao entrar na corrente sanguínea é dividido entre os eritrócitos e o plasma. Nos eritrócitos, o mercúrio liga-se principalmente aos grupos sulfidrilo da molécula de hemoglobina e também à glutatona. (18)

Comparando com o mercúrio elementar, a quantidade de mercúrio inorgânico divalente que atravessa a barreira hematoencefálica e a placentária são muito mais baixas devido à sua baixa lipossolubilidade. Todavia, o fígado e os rins acumulam rapidamente o mercúrio inorgânico. (10)

O Rim é o principal órgão onde há maior acumulação de mercúrio, a sua absorção e acumulação ocorre muito rapidamente após exposição ao mercúrio. A sua distribuição neste órgão é feita em doses sub tóxicas na parte periférica do córtex renal e outra parte nos túbulos proximais. O mercúrio inorgânico ( $Hg^{2+}$ ) pode entrar nas células epiteliais tubulares proximais como conjugados de cisteína (Cys), hemocisteína (Hcy) ou N-acetilcisteína (NAC), induzindo a síntese de metaloteonína à qual se liga. (18)

A afinidade do mercúrio metálico e dos sais inorgânicos de mercúrio pelo rim se deve à presença de uma proteína de baixo peso molecular – metaloteonína – que tende a unir-se muito ativamente com o mercúrio. Os sais inorgânicos de mercúrio praticamente não atravessam a barreira cerebral. (25)

### **5.3.3 Eliminação e Excreção**

No caso do mercúrio inorgânico, este é excretado do organismo humano através dos rins, rota fecal, glândulas sudoríparas, lacrimais, mamárias e salivares, sendo que este é excretado principalmente pela urina e fezes. Existe uma pequena fração de mercúrio mercúrico que sofre redução a vapor de mercúrio que posteriormente é exalado, além da saliva, o mercúrio é excretado pelo fígado através da biliar e também pelas membranas mucosas do intestino e colón. A semi-vida de eliminação para o  $Hg^{2+}$  é cerca de 42 dias para 80% da quantidade de mercúrio absorvido por via oral. (18)

A eliminação do mercúrio em geral do sangue e do cérebro ocorre por um processo bifásico, com uma fase inicial rápida em que se verifica um declínio na carga corporal, ou seja, existe um decréscimo acentuado da concentração de mercúrio nos tecidos, seguido depois por uma fase mais lenta em que se dá a clearance a partir dos mesmos tecidos. Pode ainda existir uma longa fase de eliminação terminal quando existe uma elevada acumulação de mercúrio nos tecidos.

## **6 EXPOSIÇÃO AO MERCÚRIO – EFEITOS NA SAÚDE HUMANA**

A exposição ao mercúrio e seus compostos pode causar vários danos à saúde, com repercussões em diferentes órgãos e tecidos. Os fatores que determinam a ocorrência e quão graves serão os efeitos na saúde decorrentes da exposição ao mercúrio incluem a forma química que se apresenta o metal; a dose; a idade da pessoa exposta; a duração da exposição; a via de exposição (inalação, ingestão ou absorção cutânea) e os padrões alimentares de peixes e consumo de pescado. A forma de intoxicação, aguda ou crônica, depende da intensidade e do tempo de exposição que irão, por sua vez, determinar as alterações no organismo e na forma de apresentação do quadro clínico. (25)

Nas intoxicações agudas, a exposição dá-se num curto período de tempo e em altas concentrações da substância, ocorrendo diminuição imediata e profunda da função neurológica, claramente percebida, podendo levar até a morte. Já nas intoxicações crônicas, as exposições repetem-se durante um período prolongado de tempo (meses, anos ou toda a vida) a baixas concentrações, ocorrendo acumulação da substância tóxica no organismo, quando houver desequilíbrio entre absorção e eliminação do agente químico. Os efeitos fisiopatológicos decorrentes da exposição crônica ao mercúrio, principalmente pela ingestão de peixes contendo metilmercúrio, apresentam-se subtis, inespecíficos e com grande período de latência, sendo difíceis de diagnosticar na avaliação clínica habitual, por sua caracterização subclínica (25)

Geralmente, os alvos primários da toxicidade do mercúrio e dos seus compostos são o sistema nervoso, os rins e o sistema cardiovascular, no entanto, outros sistemas podem ser afetados incluindo os sistemas respiratório, gastrointestinal, hematológico, imunológico e reprodutivo. (25)

### **6.1 O mercúrio metálico ou elementar (Hg<sup>0</sup>)**

A exposição a curto prazo e a altas concentrações de vapor Hg<sup>0</sup> causa efeitos respiratórios, cardiovasculares, gastrointestinais e até neurológicos, como: falta de ar, dor torácica, tosse, náuseas, vômitos, diarreia e aumento da pressão arterial, podendo desenvolver edema pulmonar, insuficiência respiratória e hemorragia gastrointestinal. (25) A exposição aguda a altos níveis de vapor de mercúrio pode levar a graves danos nos pulmões, podendo mesmo conduzir até à morte devido a hipóxia. A exposição aguda ao vapor de mercúrio por inalação pode produzir toxicidade para o sistema nervoso central, como tremores, parestesia, perda de memória, hiperexcitabilidade, eretismo e reflexo retardado, que são comumente reversíveis. (26)

No caso de ingestão acidental ou voluntária de sais de mercúrio, os efeitos são relacionados primeiramente ao sistema digestivo, incluindo estomatite, dificuldade em ingerir

alimentos, salivação excessiva, dores abdominais, náuseas, vômitos e diarreia. Podem também ser observados danos renais, desde proteinúria, insuficiência renal por necrose dos túbulos proximais até a falência total do órgão. (25)

Nas intoxicações crônicas, o sistema nervoso é o alvo toxicologicamente mais sensível ao  $\text{Hg}^0$  por este atravessar a barreira hematoencefálica, sendo que as lesões incidem predominantemente no córtex cerebral, especificamente na substância negra e nos lobos occipital e temporal. (25)

As principais características clínicas do envenenamento crônico por mercúrio por inalação de vapor de mercúrio foram identificadas nas histórias ocupacionais como uma tríade de tremores, distúrbios psicológicos ou eretismo e gengivite. (26) Os distúrbios neurológicos e comportamentais têm sido relatados como os primeiros sinais da intoxicação que incluem: diminuição da memória ou no desempenho de testes de função cognitiva, labilidade emocional, irritabilidade, excitação, timidez excessiva, diminuição da autoconfiança, nervosismo, insônia; alterações neuromusculares (fraqueza, atrofia muscular ou espasmos musculares), tremor, inicialmente afetando as mãos; polineuropatia (parestesia, perda sensorial de extremidades, hiperreflexia, diminuição da velocidade de condução nervosa sensorial e motora). (25) O tremor é considerado o sinal neurológico precoce de envenenamento por mercúrio elementar, em que apresenta um tremor intencional ou um tremor de repouso, ou até mesmo ambos. O eretismo é uma forma de psicose orgânica tóxica caracterizada por timidez excessiva, timidez crescente, irritabilidade mórbida, hiperatividade mental e acessos de raiva, juntamente com comprometimento da memória, dificuldade de concentração, depressão e sonolência. Gengivite, estomatite e salivação excessiva também estão associadas à alta exposição ocupacional. (26)

Alguns estudos sugerem que o  $\text{Hg}^0$  pode causar toxicidade reprodutiva, mas a maioria deles indica que a exposição humana a longo prazo não afeta a capacidade de ter bebês. (25)

## **6.2 Mercúrio Inorgânico ( $\text{Hg}^{2+}$ )**

A toxicidade dos sais de mercúrio depende da sua solubilidade. Geralmente, os compostos mercuriosos são menos tóxicos do que os compostos mercúricos porque são menos solúveis em água.

A exposição oral aos sais de mercúrio apresenta efeitos agudos à saúde relativamente maiores do que o mercúrio elementar. Aproximadamente 1 a 4 g de cloreto de mercúrio é fatal em adultos. Uma exposição aguda a altas doses de sais de mercúrio causa principalmente dor no peito, com sensação de queimadura, coloração escura da membrana da mucosa oral e sintomas gastrointestinais graves devido a extensos danos corrosivos no

trato gastrointestinal, e sintomas e sinais de estomatite mercurial e função renal prejudicada. Os sais de mercúrio são geralmente irritantes na pele, causando dermatite, descoloração das unhas e corrosão das membranas mucosas, também podendo causar queimaduras corrosivas. No entanto, é raro ser exposto a sais de mercúrio por inalação devido ao seu estado geralmente sólido e não volátil à temperatura ambiente. (26)

A toxicidade crônica do mercúrio inorgânico para os órgãos-alvo é a lesão renal, principalmente nos túbulos contornados proximais. Os sintomas e sinais clínicos de envenenamento por mercúrio inorgânico são poliúria e proteinúria (especialmente proteinúria de baixo peso molecular), que pode evoluir para síndrome nefrítica em casos graves, com hematúria e anúria. (26)

Não existem estudos que associam a exposição humana ao  $Hg^{2+}$  com efeitos cancerígenos, mas há alguns dados que indicam que o cloreto de mercúrio pode ser um agente mutagênico em células germinativas. Foram obtidos resultados positivos para aberrações cromossômicas em múltiplos sistemas e as evidências sugerem que o cloreto de mercúrio pode alcançar o tecido gonadal feminino. No entanto, danos nos rins são os mais encontrados (25)

No entanto, o envenenamento por mercúrio inorgânico em crianças que usaram pós para dentição que continham compostos de mercúrio (ou seja, calomelano), foi caracterizado com sudorese e erupção eritematosa nas palmas das mãos e plantas dos pés, sensibilidade descamativa e dolorosa ao toque, anorexia, fadiga, irritabilidade, apatia, fotofobia e polidipsia. Embora o mecanismo de toxicidade não tenha sido totalmente investigado, é considerado um tipo de reação de hipersensibilidade. A acrodinia é provavelmente causada pelo depósito de cloreto mercúrico nos tecidos. (26)

### **6.3 Metilmercúrio**

O alvo crítico da toxicidade do metilmercúrio é o sistema nervoso. Como a principal via de exposição humana é a digestiva, principalmente através do consumo de peixes e frutos do mar que contêm o composto orgânico no tecido muscular, o mesmo é absorvido pelo trato gastrointestinal e atravessa prontamente a barreira hematoencefálica e placentária, atingindo o cérebro e o feto. (25)

O metilmercúrio é uma toxina forte que influencia as enzimas e a função da membrana celular; causa estresse oxidativo, peroxidação lipídica e disfunção mitocondrial; e compromete a transmissão de sinapses, a composição de microtúbulos, o transporte de

aminoácidos e a migração celular nos cérebros em desenvolvimento. É relatado que há distúrbios motores, como ataxia e tremores, e disestesia, como visão prejudicada. (22)

Os indícios de neurotoxicidade mais comuns observados em adultos foram parestesia, ataxia, alterações sensoriais, tremores, comprometimento da audição, constrição do campo visual e dificuldade em caminhar. (25) Foi descoberto pela primeira vez que o metilmercúrio tinha efeitos fatais no desenvolvimento do cérebro de fetos através de incidentes de envenenamento por mercúrio em Minamata, no Japão, na década de 1950. (22) Durante a gravidez, os efeitos da exposição ao metilmercúrio são preocupantes, já que os bebês podem apresentar uma variedade de anomalias no desenvolvimento neurológico, semelhantes aos encontrados na paralisia cerebral, incluindo: atraso na deambulação e na comunicação verbal, alteração do tônus muscular e dos reflexos tendinosos profundos. (25)

A imunotoxicidade do metilmercúrio em humanos não foi confirmada assim como nenhum estudo epidemiológico em seres humanos mostrou claramente uma relação entre a exposição ao metilmercúrio e a ocorrência de tumores. (22)

Até agora, a relação entre o metilmercúrio e a toxicidade cardiovascular não foi claramente identificada devido aos estudos limitados. No entanto, a probabilidade da correlação entre a exposição ao metilmercúrio e a toxicidade cardiovascular foi aumentada de forma consistente por meio de alguns estudos. Sabe-se que o mercúrio promove a criação de radicais livres e que o metilmercúrio perturba os efeitos antioxidantes da glutatona e da catalase, pois tem alta afinidade com o grupo tiol, causando peroxidação lipídica, promovendo agregação plaquetária e coagulação sanguínea, causando esclerose das artérias, e por fim aumenta a pressão arterial. Conseqüentemente, o risco de enfarte do miocárdio aumenta e o perigo de morte aumenta devido a doenças coronárias e cardiovasculares. (22)

*Tabela 5 - Efeitos agudos e crônicos após exposição a diferentes formas de apresentação do mercúrio.*

<b>Exposição</b>	<b>Forma Mercúrio</b>	<b>Efeitos na Saúde</b>
<b>Aguda</b> Caracterizada pelo aparecimento de efeitos nas primeiras 24 horas de exposição	<i>Intoxicação aguda com vapor de mercúrio</i>	Tosse, dispneia, tontura, espasmos musculares, tremor, hipertermia, traqueobronquite, bronquite aguda, pneumonia química, insuficiência respiratória, cegueira súbita, irritabilidade, nervosismo, delírios, alucinações, tendência suicida, ataxia, disartria parestesias (mãos, pés, boca), perda da audição, diminuição do campo visual, coma e morte.

Continuação da Tabela 5

	<i>Intoxicação aguda com sais de mercúrio</i>	Estomatite, gengivite, sialorreia, úlcera mucosa oral, dor retroesternal, epigastralgia, disfagia, vômito, diarreia, desidratação, choque hipovolémico, gastroenterite aguda, queda de dentes, insuficiência renal, anúria e morte.
<p><b>Crónica.</b> É a exposição contínua ou repetida por tempo prolongado a baixas doses de um agente.</p>	<i>Intoxicação crónica com vapor de mercúrio</i>	<p><b>Sistema nervoso:</b> Transtornos psíquicos: irritabilidade, tristeza, ansiedade, insónia e depressão, quadro denominado eretismo mercurial. O sinal mais característico (senão o mais precoce) é o tremor que se pode iniciar na língua, lábios, pálpebras e dedos com alteração na escrita, marcha, neuropatia periférica (transtornos sensitivos nas mãos e pés) e redução do campo visual.</p> <p><b>Digestivo.</b> Estomatite mercurial com salivagem excessiva, dor gengival, úlceras na mucosa oral, queda prematura dos dentes, halitose, sabor metálico. Além disso, pode apresentar náuseas, vômitos e diarreia.</p> <p><b>Ocular:</b> Reflexo pardo na cápsula anterior do cristalino (sinal de Akinson) e diminuição do campo visual.</p> <p><b>Renal:</b> Proteinúria moderada, o que sugere a existência de lesões glomerulares e tubulares; em ocasiões desenvolveu-se síndrome nefrótica.</p> <p><b>Outras alterações.</b> Dermatites de contato, com pápulas e hiperqueratose observadas nos trabalhadores.</p> <p><b>Efeitos teratogénicos, mutagénicos e cancerígenos.</b> Atravessam a barreira placentária e podem produzir aborto espontâneo, natimortos e malformações congénitas, ainda que não seja clara a sua possível ação teratogénica.</p>
<p><b>Crónica.</b> É a exposição Contínua ou repetida por tempo prolongado a baixas doses de um agente.</p>	<i>Intoxicação crónica por metilmercúrio</i>	<p><b>Efeitos no sistema nervoso central:</b> Período de 2 semanas a 2 meses com astenia, adinamia, apatia, medo, depressão e deterioração intelectual. Posteriormente, há parestesias em extremidades distais, língua e boca. Num estado mais avançado há ataxia, disartria, paralisia motora, diplopia, campo visual estreito, cegueira, surdez, tremor intencional, espasticidade, paralisia e pode acontecer, coma ou a morte.</p> <p><b>Embriotoxicidade:</b> <u>Intoxicação pela exposição pré-natal:</u> retardo no desenvolvimento motor, alteração psicológica, incoordenação motora, ataxia, movimentos involuntários, paresias, paralisia muscular, perda da audição ou cegueira.</p> <p><u>Intoxicação por exposição pós-natal:</u> Transtornos mentais, alterações na sensibilidade, parestesia distal nas extremidades, língua e lábios.</p>

Continuação da Tabela 5

		<b>Mutagenicidade e carcinogenicidade:</b> o metilmercúrio é um potente agente mutagénico; alguns estudos mostram a presença de aberrações cromossómicas com a exposição a este composto
--	--	--

Adaptado Ref. (25)

## 6.4 Biomarcadores de Exposição

As exposições humanas aos contaminantes químicos podem ser estimadas pela quantificação dos níveis de contaminantes em vários tecidos do corpo. Essas medidas também são conhecidas como marcadores biológicos ou biomarcadores, sendo consideradas ferramentas úteis para a vigilância da saúde e avaliação da exposição humana aos contaminantes químicos. Os biomarcadores são sensíveis aos índices de exposição de um indivíduo ao mercúrio, fornecendo uma medida da dose interna, que pode ser usada para avaliar os efeitos adversos e para melhorar os diagnósticos clínicos. (25)

Os biomarcadores mais comuns de exposição aos mercuriais são marcadores de dose internos que abrangem medições dos níveis de Hg total no cabelo, na urina e no sangue, na ausência de análise de especiação. Outros biomarcadores, como os níveis de Hg no sangue do cordão umbilical, fezes, leite materno ou unhas, são raramente usados. (27)

Apesar de seu uso comum na avaliação de toxicidade induzida por Hg deve-se ressaltar que, devido à variabilidade humana, os níveis de Hg no cabelo, sangue ou urina não refletem necessariamente a presença ou ausência de toxicidade. (27)

### 6.4.1 Sangue

O sangue é responsável pela distribuição de todas as formas de Hg aos órgãos-alvo. Assim, a concentração de Hg no sangue é considerada um bom e fiável biomarcador de exposição. (27)

A presença de mercúrio no sangue indica a exposição recente ou atual de mercúrio o que leva a uma relação direta entre as concentrações de mercúrio no sangue humano e consumo de peixes contaminados com metilmercúrio. Como descrito anteriormente, o metilmercúrio na dieta é rapidamente absorvido através do trato gastrointestinal e distribuído por todo o corpo pelo sangue. A Organização Mundial de Saúde considera a concentração normal média de mercúrio total no sangue entre 5 e 10 µg/L em indivíduos com ausência de consumo de peixes contaminados. (25)

No sangue, aproximadamente 90% do MeHg é encontrado nos glóbulos vermelhos, ligados à hemoglobina, enquanto o Hg inorgânico ( $\text{Hg}^0$  e  $\text{Hg}^{2+}$ ) é uniformemente distribuído entre os eritrócitos e o plasma. O  $\text{Hg}^{2+}$  é normalmente a espécie dominante, embora existam grandes variações entre os indivíduos em relação à razão entre  $\text{Hg}^{2+}$  e MeHg no plasma. Como a cinética do Hg no sangue é relativamente rápida, este biomarcador tem a limitação de ser útil apenas por um curto período de tempo após uma exposição aguda, ou no caso de exposição contínua (crónica). (27)

No que diz respeito ao desenvolvimento pré-natal, os níveis de Hg no sangue do cordão umbilical podem ser empregues para quantificar a exposição fetal ao MeHg. No entanto, como os níveis sanguíneos fetais são conhecidos por serem 1,5 a 2 vezes maiores do que as concentrações sanguíneas maternas, este último é o biomarcador preferido para avaliar a exposição pré-natal. (27)

A recolha, armazenamento e transporte de amostras de sangue dependem de inúmeras necessidades. Além disso, a recolha de sangue é invasiva no indivíduo, que geralmente é colhido de uma veia e requer equipamento estéril adequado e requer profissionais treinados para garantir que as amostras são recolhidas de forma segura e adequada, requerendo também o consentimento por parte do indivíduo (25)

#### **6.4.2 Cabelo**

O cabelo sequestra o metilmercúrio durante a sua formação e mostra uma relação direta com os níveis de mercúrio no sangue, fornecendo um método preciso e fiável para medir os níveis de metilmercúrio no organismo. (25)

O MeHg liga-se aos grupos sulfidrílo (SH-) da queratina e é integrado no cabelo, constituindo mais de 80% da carga metálica do cabelo. Acredita-se que os folículos capilares acumulem as mesmas espécies transportáveis que chegam ao cérebro. Na verdade, os níveis de Hg no cabelo correlacionam-se bem com os níveis no cérebro e no sangue total. No entanto, a proporção dos níveis de Hg entre o sangue e o cérebro e o sangue e o cabelo pode variar de acordo com as características do indivíduo, como idade, sexo e genética. (27)

O cabelo é a escolha preferida para muitos estudos, pois proporciona uma amostragem simplificada e não invasiva para estimar a exposição de médio a longo prazo ao metilmercúrio. Uma vez incorporado no cabelo, o mercúrio não volta para o sangue, portanto, é caracterizado como um bom marcador de longo prazo para exposição ao metilmercúrio. O cabelo não é tão bom indicador de exposição para o vapor de mercúrio. (25)

Outra vantagem de quantificar os níveis de Hg no cabelo é que permite estudos retrospectivos pela avaliação do Hg em diferentes seções do fio de cabelo. Além disso, os níveis de Hg no cabelo materno correlacionam-se bem com os níveis de Hg no sangue do feto, o que o torna um biomarcador útil de exposição pré-natal para fins de avaliação de risco. Durante a gravidez, os níveis de Hg nos cabelos maternos podem diminuir até 20%, indicando a transferência placentária de Hg para o feto. Na verdade, a transferência placentária de MeHg é muito mais importante do que a transferência pelo leite materno na determinação da relação entre os níveis de Hg capilares maternos e neonatais, em populações que comem peixes. A concentração de Hg no cabelo do bebê é um biomarcador confiável para a exposição ao MeHg no útero. (27)

### **6.4.3 Urina**

A concentração de Hg na urina é o biomarcador mais comum de exposição ao Hg<sup>0</sup> tanto em exposições ocupacionais quanto em amálgamas dentárias. A presença de mercúrio na urina geralmente indica exposição a compostos inorgânicos e/ou mercúrio elementar. O mercúrio urinário é derivado do Hg que se acumula nas células renais após exposição aguda ou crônica ao Hg<sup>0</sup> e, conseqüentemente, a médio e longo prazo isso reflete-se na carga corporal de Hg<sup>2+</sup>. (27)

Os níveis de mercúrio na urina são considerados a melhor opção para exposições recentes a vapores inorgânicos de mercúrio ou mercúrio elementar, pois o mercúrio na urina é utilizado para indicar os níveis de mercúrio presentes nos rins. No entanto, como explicado anteriormente, o mercúrio inorgânico acumula-se no rim sendo lentamente excretado pela urina. Portanto, os níveis de mercúrio na urina também podem representar uma exposição ao mercúrio elementar e/ou mercúrio inorgânico que ocorreu no passado. (25)

## 7 TERAPÊUTICA EM INTOXICAÇÕES PELO MERCÚRIO

O tratamento de intoxicações por composto de mercúrio é complicado devido às extensas diferenças entre a toxicocinética e os órgãos-alvos críticos dos sais inorgânicos, vapor de mercúrio elementar e os vários tipos de compostos de mercúrio (28), pelo que o prognóstico de envenenamento por compostos de mercúrio está dependente, da via de exposição, do tipo de composto e da dose. (18)

O prognóstico de envenenamento por compostos de mercúrio depende do tipo de composto e a dose. As terapêuticas utilizadas na intoxicação por mercúrio devem ter como principal objetivo a diminuição da concentração de mercúrio no órgão ou local de ação do organismo e aumentar a sua eliminação de maneira a este ser removido do organismo. (18)

Os agentes quelantes como o ácido meso-2,3-Dimercaptosuccínico (DMSA) têm sido usados, com vários graus de eficácia, para tratamento e diagnóstico. Nos casos mais graves, a primeira escolha deve ser a hemodiálise e infusão de agentes quelantes de mercúrio como a N-acetilcisteína ou cisteína e administração oral do ácido 2,3-Dimercaptopropano-1-sulfonato de sódio (DMPS). Em casos menos graves, a mobilização e a redistribuição de mercúrio pode ser alcançada com a ajuda de agentes quelantes como o DMPS e DMSA. (18)

Em relação à terapêutica de quelação, o tratamento tradicional consistia inicialmente, pela administração de 2,3-Dimercaptopropanol-1 (BAL) por via oral, que foi posteriormente substituído pela D-penicilamina (DPA), uma vez que o BAL aumenta a deposição de metilmercúrio no cérebro, estando este agente contraindicado no tratamento de intoxicação por mercúrio orgânico. (28)

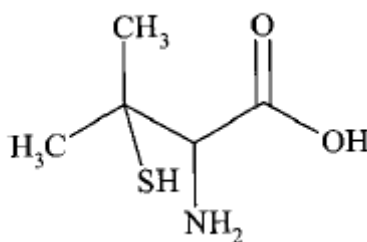


Figura 4 - Estrutura química DPA.

Adaptado da Ref. (28)

Em alternativas ao BAL, foi desenvolvido um análogo o DMPS. Este composto contém os dois grupos de tiol vicinais encontrados no BAL; no entanto, ao contrário do grupo hidroxilo em BAL, o grupo ácido sulfônico em DMPS torna o composto solúvel em água. Ao contrário do BAL, ele pode, portanto, ser administrado por via intravenosa, bem como por via oral. (29)

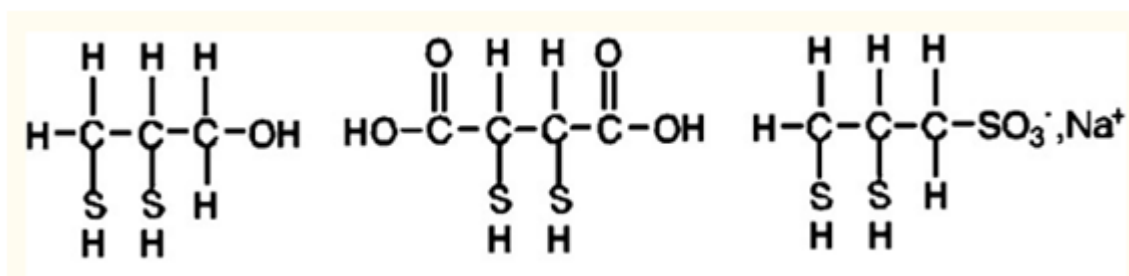


Figura 5 - Estrutura química BAL, DMSA e DMPS

Adaptado da Ref. (29)

Devido à baixa toxicidade e à elevada eficácia do DMSA e DMPS, estes compostos são antídotos utilizados em intoxicações pelas várias formas de mercúrio. (28)

Foram realizados diversos estudos em animais, onde foram testados diversos compostos para a terapêutica de quelação no caso de intoxicações agudas por compostos de mercúrio inorgânico e orgânico. O DMSA revelou-se um agente quelante eficaz em intoxicações agudas por cloreto de mercúrio(II) ( $\text{HgCl}_2$ ) ou cloreto de metilmercúrio ( $\text{HgCH}_3\text{Cl}$ ), reduzindo os depósitos de mercúrio em vários órgãos e aumentando a sua excreção urinária. O DMPS, DPA e NAPA (N-acetil-D-penicilamina) e o BAL foram menos eficazes.

A alta eficácia do DMSA numa intoxicação aguda por cloreto de metilmercúrio foi demonstrada através de um estudo realizado em ratos, onde se constatou que uma administração subcutânea de DMSA imediatamente após a administração oral de uma dose teratogénica de  $\text{HgCH}_3\text{Cl}$  no 10º dia de gestação, induziu uma redução dose-dependente na frequência da letalidade embrionária, anomalias esqueléticas e fenda palatina. Neste estudo foi feita uma comparação dos efeitos do BAL e DMPS. Assim, o BAL demonstrou pouca ou nenhuma proteção contra a mortalidade materna e fetal ou malformações estruturais por intoxicação aguda por  $\text{HgCH}_3\text{Cl}$ . Já o DMPS reduziu a toxicidade materna e fetal bem como a teratogenicidade de um modo dose-dependente. (28)

Em relação à nefrotoxicidade induzida pelo mercúrio foi realizado uma comparação entre os efeitos protetores do BAL e o DMSA após uma administração parentérica em ratos. O BAL, em doses baixas, diminuiu a excreção urinária do mercúrio, mas em doses elevadas este exacerbou a proteinúria induzida pelo mercúrio, enquanto o DMSA permitiu um aumento da produção de mercúrio urinário e diminuiu significativamente a deposição de mercúrio renal. (28)

Num estudo realizado em ratos, permitiu constatar que o DMSA consegue mobilizar o mercúrio acumulado no rim, e com menor grau de eficácia o mercúrio acumulado no fígado, este consegue também aumentar a excreção urinária de mercúrio em ratos onde

foram administradas diferentes concentrações de vapor de mercúrio. No entanto, mostrou-se ineficiente na remoção de mercúrio acumulado no cérebro após intoxicação por vapor de mercúrio. (28)

Vários estudos realizados por diversos autores indicam que o DMSA e o DMPS são agentes quelantes eficientes em intoxicações agudas por compostos orgânicos e inorgânicos de mercúrio. O facto do DMSA e DMPS serem agentes quelantes de mercúrio administrados aos pacientes por longos períodos e estar associado uma baixa incidência de efeitos secundários, torna-os mais eficazes por administração oral que o BAL, DPA e NAPA. (28)

Dados experimentais em animais, bem como estudos realizados em humanos (caso controlo e *coorte*) indicam que o DMPS é o agente quelante ideal para casos de intoxicação agudas e crónicas com compostos inorgânicos de mercúrio, incluindo vapor de mercúrio elementar, enquanto o DMSA é mais efetivo em intoxicações por compostos orgânicos de mercúrio. (28)

## 8 PREVENÇÃO DAS EMISSÕES DE MERCÚRIO E MEDIDAS DE CONTROLO

A Europa foi sempre um grande utilizador e emissor de mercúrio, mas graças a grandes esforços legislativos nos últimos 40 anos reduziu substancialmente a sua utilização e sua libertação para o meio ambiente. No resto do mundo, a utilização e as emissões de mercúrio têm vindo a aumentar ao longo do tempo com o desenvolvimento económico e a industrialização; entre as principais fontes de emissão encontram-se a queima de carvão e a prospeção de ouro artesanal em pequena escala. (8)

Em 2010, um total de 52,1 toneladas de mercúrio foi emitido para a atmosfera. As maiorias dessas emissões (32,4 toneladas) foram emitidas por atividades agroindustriais, principalmente a partir da queima de combustíveis em instalações acima de 50 MWth (16,2 toneladas); a produção de ferro e aço (3,7 toneladas) e a incineração de resíduos (3,4 toneladas). A segunda fonte mais importante de emissões (10,5 toneladas) são as atmosféricas, nomeadamente as emissões particulares dos setores doméstico, comercial e marítimo (cerca de 3 toneladas emitidas por cada). As atividades que contribuem com 6,5 toneladas, são na maioria das quais se origina da produção de ferro e aço abaixo de 2,5 toneladas por hora. Um total de 2,7 toneladas de emissões são afetadas por outra legislação ambiental, com a produção de cimento abaixo do limite das diretrizes de emissão industrial, o maior emissor nesta categoria (1,7 toneladas). (30)

Em outubro de 2013, foi adotado um primeiro acordo internacional mundial, a Convenção de Minamata, para combater o problema do mercúrio. A Convenção foi ratificada por 98 partes e entrou em vigor em 2017. Ainda é demasiado cedo para avaliar o impacto da Convenção, mas trata-se de um passo extremamente importante no sentido de garantir a adoção de ações concertadas a nível mundial para reduzir a poluição pelo mercúrio. (8)

A Convenção de Minamata sobre o mercúrio estabelece um conjunto de regras internacionais para a cooperação e medidas para limitar o uso de mercúrio e dos seus compostos. Este tem também como objetivo controlar e reduzir as emissões antropogénicas (as emissões relacionadas com a ação humana ou que resultam desta ação) de mercúrio e de compostos de mercúrio para a atmosfera, a água e os solos.

A Convenção de Minamata é abrangente no sentido de englobar diversas questões sobre mercúrio tais como o fornecimento e o comércio, os produtos que tenham mercúrio agregado, os processos de fabricação que utilizam os compostos de Hg ou o Hg elementar,

a extração de ouro artesanal de pequena escala, das emissões atmosféricas, das libertações no solo e água, do armazenamento provisório de Hg ambientalmente saudável, dos resíduos de mercúrio, dos locais contaminados e dos problemas em saúde, entre outros aspetos como recursos. (31)

Apesar de anteriores reduções na utilização e emissões de mercúrio na Europa e na América do Norte, os níveis presentes no nosso ambiente são suscetíveis de se manterem elevados durante muito tempo, devido à longa persistência do mercúrio no ambiente e ao facto de as emissões de mercúrio estarem a aumentar noutras regiões do planeta. Além disso, estas emissões percorrem longas distâncias. Na verdade, cerca de metade do mercúrio depositado na Europa provém de outros continentes. (8)

Mesmo com todas as regras impostas pela Convenção de Minamata existem ainda grandes contaminações do ambiente e até mesmo dos seres humanos é por isso determinante e urgente serem aplicadas mais medidas para reduzir a emissão de mercúrio, nomeadamente medidas preventivas e de controlo.

Todos nós podemos reduzir a nossa exposição ao mercúrio e também prevenir libertações de mercúrio para o ambiente. Por exemplo, as autoridades nacionais de segurança alimentar dão conselhos específicos aos cidadãos sobre como podem obter um maior benefício para a saúde consumindo peixe e limitando ao mesmo tempo a exposição ao mercúrio. Tal, inclui conselhos sobre o consumo de peixe pelas mulheres grávidas e crianças. (8)

As pessoas podem também estar expostas a materiais que contêm mercúrio, tais como baterias, lâmpadas e equipamento elétrico. Devemos certificar-nos de que manuseamos e eliminamos estes materiais adequadamente, para que o mercúrio que contêm possa ser recuperado em segurança e não acabe no ambiente. Também podemos reduzir as emissões de mercúrio evitando a utilização de combustíveis sólidos para aquecimento doméstico quando estejam disponíveis outras alternativas. Além disso, já que existem amálgamas sem mercúrio para tratamento dentário, optar pela sua utilização contribuirá ainda mais para reduzir a utilização de mercúrio. (8)

## 9 CONCLUSÕES

O mercúrio é um metal, que ao longo dos tempos já foi bastante estudado e as suas propriedades físico-químicas estão bem referenciadas, conseqüentemente o mercúrio é considerado um poluente ambiental com uma toxicidade bastante elevada, o que o torna um problema grave para a saúde pública assim como para o ambiente.

De acordo com o descrito nesta monografia podemos concluir que a toxicidade do mercúrio nos sistemas biológicos está quase sempre relacionada com a forma química na qual o composto se apresenta, sendo que o mercúrio orgânico na forma de metilmercúrio é o composto mais tóxico quando comparado com o mercúrio inorgânico ou elementar. O mercúrio pode interferir nas funções biológicas do organismo humano como pode também acumular-se em órgãos importantes, como o cérebro, coração, fígado e rins.

Embora o mercúrio se encontre no meio ambiente em níveis baixos, a sua persistência, toxicidade e principalmente a sua bioacumulação representam um problema grave. No ambiente a toxicidade do mercúrio está relacionada com as biotransformações entre as diferentes espécies de mercúrio. Concluímos assim que o conhecimento do ciclo biológico do mercúrio no ambiente é de extrema importância, pois é a partir dele que conseguimos entender o grau de toxicidade do Hg assim como dos seus compostos.

A terapêutica utilizada para as intoxicações provocadas por este metal e dos seus derivados é limitada e demonstra baixa eficácia, devido às diferenças entre as várias formas de compostos, à sua toxicidade e o facto dos órgãos alvo serem diferentes. A terapêutica com agentes quelantes é a mais utilizada para tratamento e diagnóstico mas esta apresenta vários graus de eficácia..

Os efeitos tóxicos deste composto e dos seus derivados são bastante variáveis, englobando efeitos citológicos, reprodutivos e neurológicos que no ser humano, causam conseqüências graves no organismo humano e que devem ser alvo de estudos e investigações mais aprofundadas.

Concluímos também que estão a ser tomadas medidas bastante importantes no âmbito da prevenção das emissões de mercúrio, nomeadamente com a entrada em vigor da Convenção de Minamata em 2017, onde foi adotado um primeiro acordo internacional e mundial. É ainda bastante cedo para avaliar o impacto desta convenção mas foi um passo extremamente importante no sentido de garantir que vários países adoptem ações de modo a reduzir a poluição por mercúrio.

## 10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rocha A. Monografia de Licenciatura de Ciências da Nutrição. Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação. Porto. 2009. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/54676>.
2. Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia. PubChem Element Summary for AtomicNumber 80, Mercury. PubChem. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/element/Mercury>.
3. Bernhoft RA. Mercury Toxicity and Treatment: A Review of the Literature. *J Environ Public Health*. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3253456/>. doi:10.1155/2012/460508.
4. Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Crit Rev Toxicol*. 2006; 36(8):609-62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16973445/> doi: 10.1080/10408440600845619
5. Micaroni RC, Bueno MI, Jardim WF. Compostos de mercúrio. Revisão de métodos de determinação, tratamento e descarte. *Química Nova*; 2000. vol 23. pag.487-95
6. Paletti G. Determinação de mercúrio e metilmercúrio em cabelos de populações residentes no parque indígena do Xingu. Dissertação de mestrado em Ciências na área de tecnologia nuclear. Instituto de pesquisas energéticas e nucleares. Brasil. 1999.
7. World Health Organization. Exposição ao mercúrio: um grave problema de saúde pública, segunda edição. Geneva. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/pt/publications/i/item/9789240023567>.
8. Marnane I. .Mercúrio: uma ameaça persistente para o ambiente e a saúde das pessoas. 2018. Disponível em:: <https://www.eea.europa.eu/pt/articles/mercurio-uma-ameaca-persistente-para>.
9. Rustagi N, Singh R. Mercury and health care. *Indian J Occup Environ Med*. 2010;14(2):45-48. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2992864/> doi:10.4103/0019-5278.72240
10. Organização Mundial de saúde. Elemental mercury compounds: human health aspects. Geneva. 2003. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad50.htm>.

11. Micaroni RC, Bueno MI, Jardim WF. Compostos de mercúrio:revisão de métodos de determinação, tratamento e descarte. *Química Nova*. 2000.
12. Fu Z, Xi S. The effects of heavy metals on human metabolism. *Toxicol Mech Methods*. 2029; 30(3):167-176. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31818169/>  
doi: 10.1080/15376516.2019.1701594.
13. Bisinoti MC, Jardim WF. O comportamento do metilmercúrio (MetilHg) no ambiente. *Química Nova*. 2004. Vol 27. p. 593-600. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/ScRyZnwkDxdqskmpWT8P4Tq/?format=pdf&lang=pt>
14. Clarkson TW, Magos L, Myers GJ, M.D. The Toxicology of Mercury — Current Exposures and Clinical Manifestations: The new england journal of medicine; 2003.
15. World Health Organization. Air Quality Guidelines. 2<sup>nd</sup> ed. Chapter 6.9. Copenhagen. 2001
16. Lourenço HMG. Essential and toxic elements in food products consumed in Portugal. Dissertação de Doutorado em Bioquímica. Universidade de Ciências. Lisboa. 2011.
17. Baughman TA. Elemental mercury spills. *Environ Health Perspect*. 2006;114(2):147-152. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1367823/>  
doi:10.1289/ehp.7048
18. Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg L.. Handbook On The Toxicology of Metals 3<sup>rd</sup> edition. Copenhagen. 2005. p. 676-718
19. Bose-O'Reilly S, McCarty KM, Steckling N, Lettmeier B. Mercury exposure and children's health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2010; 40(8):186-215. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096006/>  
doi:10.1016/j.cppeds.2010.07.002
20. World Health Organization. Elemental mercury and inorganic mercury compounds: Human health aspects. Geneva. 2003.
21. Meadows-Oliver M. Environmental Toxicants:Lead and Mercury. *J Pediatr Health Care*. (2012) 26, 213-215. doi:10.1016/j.pedhc.2012.02.005
22. Hong YS, Kim YM, Lee KE. Methylmercury exposure and health effects. *J Prev Med Public Health*. 2012; 45(6):353-363. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3514465/>  
doi:10.3961/jpmp.2012.45.6.353.
23. Farina M, Avila DS, da Rocha JB, Aschner M. Metals, oxidative stress and neurodegeneration: a focus on iron, manganese and mercury. *Neurochem Int*. 2013;

- 62(5):575-594. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3615063/#R201>  
doi:10.1016/j.neuint.2012.12.006
24. Ramírez Augusto V. Intoxicação ocupacional por mercúrio. An. Fac. Med. 2008; 69 (1): 46-51. Disponível em:  
[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S102555832008000100010](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102555832008000100010).
25. Organização Pan-Americana da Saúde. Cooperação técnica entre Brasil, Bolívia e Colômbia: Teoria e prática para o fortalecimento da Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Mercúrio. Brasil. 2011.
26. Park JD, Zheng W. Human exposure and health effects of inorganic and elemental mercury. J Prev Med Public Health. 2012;45(6):344-352. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3514464/>  
doi:10.3961/jpmph.2012.45.6.344
27. Branco V, Caito S, Farina M, Teixeira da Rocha J, Aschner M, Carvalho C. Biomarkers of mercury toxicity: Past, present, and future trends. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2017;20(3):119-154. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6317349/>  
doi:10.1080/10937404.2017.1289834
28. Andersen O. Principles and Recent Developments in Chelation Treatment of Metal Intoxication. Department of Life Sciences and Chemistry. Roskilde University, Dinamarca. 1999.
29. Kosnett MJ. The role of chelation in the treatment of arsenic and mercury poisoning. J Med Toxicol. 2013; 9(4):347-354. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3846971/>  
doi:10.1007/s13181-013-0344-5
30. AMEC Environment & Infrastructure UK Limited in partnership with Bio Intelligence Service, Milieu, IEEP and REC. Contribution of industry to pollutant emissions to air and water. European commission. Luxembourg. 2014.  
DOI: 10.2779/25422
31. Silva RRD. Convenção de Minamata: Análise dos impactos socioambientais de uma solução a longo prazo. Dissertação de mestrado em Ciências Farmacêuticas. Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas . Universidade Federal de São Paulo. 2016. Disponível em: <https://www.eea.europa.eu/pt/articles/mercurio-uma-ameaca-persistente-para>