

**EFEITOS BIOLÓGICOS DO MERCÚRIO E SEUS DERIVADOS
EM SERES HUMANOS – UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**BIOLOGICAL EFFECTS OF MERCURY AND ITS COMPOUNDS
IN HUMAN BEINGS – A MINI-REVIEW**

Plínio Cerqueira dos Santos CARDOSO¹

Patrícia Lima de LIMA¹

Marcelo de Oliveira BAHIA²

Marúcia Irena Medeiros de AMORIM³

Rommel Rodríguez BURBANO⁴

Rômulo Augusto Feio FARIAS⁵

Trabalho realizado no Laboratório de Citogenética Humana do Departamento de Biologia do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará. Apoio: UFPA, CNPq.

- 1. Mestrandos do Laboratório de Citogenética Humana do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará.*
- 2. MSc. Geneticista, Professor Assistente do Departamento de Patologia do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará.*
- 3. PhD, Geneticista, Professora Titular do Departamento de Biologia do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará.*
- 4. PhD, Geneticista, Professor Adjunto do Departamento de Biologia do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, Responsável pelo Laboratório de Citogenética Humana do CCB-UFPA.*
- 5. MSc, Farmacologista, Professor Assistente do Departamento de Fisiologia do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará.*

RESUMO

Introdução: O mercúrio e seus derivados são considerados poluentes ambientais originados de várias fontes. A preocupação maior a respeito da poluição mercurial é decorrente dos efeitos à saúde relacionados à exposição ao mercúrio metilado (metilmercúrio) encontrado na água e alimentos aquáticos. O sistema nervoso central é o alvo principal do metilmercúrio. Este metal também é reconhecidamente um agente teratogênico. No entanto, seus efeitos genotóxicos (ação no DNA) são de difícil interpretação e contraditórios. **Objetivo:** Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica enfocando os efeitos biológicos deste metal e seus derivados em humanos, visando uma melhor compreensão sobre seu variado modo de ação na saúde dos indivíduos. **Método:** Foi realizado um levantamento bibliográfico com trabalhos pertinentes, enfatizando-se a produção mais recente a respeito do assunto. **Considerações Finais:** Os efeitos biológicos do mercúrio e seus derivados são extremamente variados, apresentando, no entanto, conseqüências suficientemente graves que justificam a realização cada vez maior de estudos suplementares, que servirão como modelos para manter a integridade da saúde de pessoas expostas.

DESCRITORES: Efeitos Biológicos; Mercúrio; Humanos; Revisão Bibliográfica

INTRODUÇÃO

O mercúrio (Hg) é o único metal encontrado na forma líquida em condições de temperatura e pressão normais, formando vapores incolores e inodoros. Além disso, o mercúrio ocorre no meio ambiente associado a outros elementos químicos, formando compostos inorgânicos ou sais. Dentre estes elementos, o mais comum é o enxofre, com o qual forma o sulfeto de mercúrio insolúvel (ocorrendo na forma de cinábrio - HgS) que não é considerado tóxico. Este metal pode, também, ser encontrado na forma de compostos organometálicos. Muitos destes compostos têm importância no uso diário tanto na indústria como na agricultura¹.

O mercúrio é considerado um poluente de alto risco, sendo regulado pela US EPA (United States Environmental Protection Agency). A preocupação a respeito da poluição do mercúrio, surge dos efeitos à saúde decorrentes da exposição por mercúrio metilado (que é extremamente tóxico) encontrado na água e alimentos aquáticos. De acordo com estudos recentes estima-se que exista de 6.000 a 10.800 tons de mercúrio na troposfera e nas massas de água, respectivamente².

O mercúrio na forma natural surge da degradação da crosta terrestre a partir de vulcões e, provavelmente, pela evaporação dos oceanos. No entanto, as fontes artificiais de mercúrio são mais diversificadas do que as naturais³.

A queima de combustíveis fósseis é considerada uma fonte de mercúrio, além do mais, as indústrias de cloro-soda, equipamentos eletrônicos, fabricação de tintas, etc. são consideradas as maiores consumidoras de mercúrio, perfazendo 55% do total consumido. Alguns compostos de mercúrio têm sido utilizados na agricultura, principalmente como fungicidas. O mercúrio é utilizado em uma variedade de aplicações no exército, pilhas, odontologia e medicina. Embora o uso industrial do mercúrio tenha sofrido reduções, recentemente, devido a um controle mais efetivo, altas concentrações ainda estão presentes nos sedimentos associados a aplicações industriais deste metal¹.

METILAÇÃO DO MERCÚRIO

O mercúrio inorgânico pode ser convertido em metilmercúrio e dimetilmercúrio pela ação de microorganismos (bactérias metanogênicas),

particularmente nos sedimentos. A biotransformação do mercúrio inorgânico em metilmercúrio representa um sério risco ambiental visto que ele se acumula na cadeia alimentar aquática por um fenômeno chamado bioamplificação, isto é, a concentração do metal aumenta à medida que ele avança nos níveis tróficos. Portanto, por ter a capacidade de permanecer por longos períodos nos tecidos do organismo, este elemento poderá ser encontrado nos peixes predadores da extremidade da cadeia em concentrações elevadas, culminando, finalmente, no regime alimentar dos humanos^{1,4}.

CONTAMINAÇÃO MERCURIAL NA AMAZÔNIA

Desde a década de setenta várias técnicas de extração de ouro, utilizando amalgamação com mercúrio, têm sido desenvolvidas na Bacia Amazônica. Em associação com estas atividades de mineração, tem havido um importante desmatamento realizado pela população local para o desenvolvimento da agricultura. O mercúrio lançado no ecossistema aquático, proveniente das atividades minerais e a lixiviação dos solos após o desmatamento, são considerados os principais fatores para a contaminação deste ecossistema^{5,6}. Estudos conduzidos na região do rio Tapajós, considerado o maior afluente do rio Amazonas, têm demonstrado que o mercúrio está presente em todos os compartimentos do meio ambiente. O processo de biotransformação do mercúrio inorgânico em metilmercúrio nos ambientes aquáticos é bem conhecido o que torna viável a exposição e contaminação humana pelo consumo de peixes contaminados⁷.

Na região do rio Tapajós, onde o peixe é a principal fonte de alimento diária, os níveis de exposição ao metilmercúrio, medidas em raiz de cabelo, variaram de alguns $\mu\text{g/g}$ até mais de $150 \mu\text{g/g}$ ⁸. O patamar a partir do qual os primeiros sinais clínicos e sintomas de contaminação mercurial ocorrem é de $50 \mu\text{g/g}$ ⁹.

TOXICIDADE DO MERCÚRIO

O mercúrio sob forma líquida é muito pouco absorvido pelo trato gastro-intestinal. Portanto, ele não é considerado nocivo se ingerido. Por outro lado, seus vapores quando inalados, podem facilmente atravessar a membrana alveolar até atingir a circulação sanguínea. No sangue, fígado e rins o mercúrio é oxidado à forma divalente (mercúrio iônico) pelo complexo chamado hidrogênio peróxido catalase. Este tipo de mercúrio

representa a maior fonte de intoxicação verificada em laboratórios industriais e de pesquisa¹⁰. Esta forma é também liberada por evaporação na boca de pacientes que possuem amálgamas dentários preparados com mercúrio, o que pode resultar em uma intoxicação dependendo da quantidade presente de amálgamas¹¹. Além disto, dentistas e pessoas ligadas à odontologia podem também se contaminar quando o amálgama de mercúrio é preparado sem proteção adequada ou com ajuda de um aparelho mal conservado⁵.

Embora o nível fatal de mercúrio não seja conhecido, uma exposição acima de 1-2 mg/m³ de vapor de mercúrio elementar, por algumas horas causa bronquiolite química aguda e pneumonite. Duas horas após a exposição, observa-se danos ao pulmão através da formação de uma membrana hialina e, finalmente, a ocorrência de fibrose pulmonar¹². A contaminação pelos diversos compostos de mercúrio também está associada a condições clínicas relacionadas à enfermidades cutâneas¹³.

Dentre os compostos de mercúrio orgânico, o metilmercúrio é o mais tóxico, muito mais que a forma metálica, e é responsável pelos danos mais importantes à saúde observados em humanos. Isto se deve, provavelmente, à sua lenta eliminação. No cérebro e rins, esta eliminação leva um tempo considerável (até mesmo alguns anos)¹⁴.

O sistema nervoso central é o alvo principal do metilmercúrio, onde afeta, principalmente, áreas específicas do cérebro, como cerebelo e lobos temporais. A intoxicação por metilmercúrio se caracteriza por ataxia (perda da coordenação dos movimentos voluntários), a disartria (problemas nas articulações das palavras), a parestesia (perda da sensibilidade nas extremidades das mãos e pés e em torno da boca), visão de túnel (constricção do campo visual) e perda da audição. Os primeiros sintomas afetam geralmente a região perianal e aparecem alguns dias após a exposição. Uma contaminação severa pode causar cegueira, coma e morte. O período médio de latência varia, freqüentemente, de 16 a 38 dias^{4,15}.

Vários estudos têm demonstrado os efeitos neurotóxicos do metilmercúrio em populações expostas a este contaminante. Como exemplo podemos citar os resultados obtidos em uma população ribeirinha da Bacia Amazônica, vivendo na localidade de Brasília Legal, exposta ao

metilmercúrio. Avaliando-se as funções visuais e motoras de tais indivíduos, através de uma bateria de testes neurofuncionais sensíveis, observou-se um decréscimo de tais funções relacionado com um aumento nos níveis de mercúrio no cabelo, sendo que estas manifestações se fizeram presentes com níveis de mercúrio abaixo de 50 µg/g. Entre as funções motoras comprometidas encontravam-se: destreza manual, alternância da coordenação manual e fadiga muscular¹⁶. As alterações na função visual (redução do campo de visão) são um dos mais frequentes sinais relacionados à intoxicação ao metilmercúrio¹⁷.

Apesar dos distúrbios neurológicos estarem mais relacionados à contaminação por mercúrio orgânico (principalmente metilmercúrio), alguns estudos têm demonstrado uma relação do mercúrio inorgânico com sintomas neurológicos, como a insônia. A insônia é reconhecida entre um dos sintomas de contaminação crônica do mercúrio há vários anos e desde os primeiros estudos ela vem sendo relacionada à irritabilidade, dificuldade na concentração, perda de memória, apatia e baixa estima acentuada. Acredita-se que estas alterações no ciclo de sono possam ser explicadas por um severo prejuízo neuropatológico, incluindo múltiplos circuitos neurais, associados com a absorção e a ação do mercúrio pelo sistema nervoso central¹⁸.

Evidências em um número grande de fontes indicam que a exposição crônica à baixas concentrações de metais pesados, incluindo o mercúrio, resulta em disfunções imunológicas¹⁹. Tais disfunções podem gerar deficiências imunoregulatórias, portanto, o mercúrio pode ser capaz de desencadear doenças imunológicas (como doença auto-imune) ou promover infecção crônica²⁰, além do mais, existe a possibilidade de que a disfunção imune possa influenciar no desenvolvimento e progressão do câncer. O mecanismo pelo qual os compostos de mercúrio atuam no sistema imune não está bem esclarecido e as seqüelas clínicas decorrentes da exposição são, frequentemente, consideradas paradoxais. No entanto, estudos recentes apontam a apoptose de linfócitos e monócitos induzida por mercúrio, como tendo um papel importante na disfunção imune causada por este metal^{21,22}.

TERATOGENICIDADE E EFEITOS SOBRE A REPRODUÇÃO

O mercúrio é reconhecidamente um agente teratogênico. O metilmercúrio da mãe é transferido para a placenta e transportada para o

feto, no entanto, o mercúrio inorgânico tem uma menor capacidade de atravessar a barreira placentária, sendo encontrado em maior quantidade no líquido amniótico. O mercúrio inorgânico é também transportado pelo leite materno. Estes compostos de mercúrio, principalmente os orgânicos, causam sérios danos ao feto em desenvolvimento, principalmente a nível neurológico²³.

A exposição pré-natal a compostos de mercúrio orgânico, principalmente após desastres industriais, levou a defeitos no desenvolvimento cerebral que eram mais intensos à medida que a exposição era mais elevada. Mulheres sem sinais clínicos de contaminação tiveram filhos com paralisia cerebral severa e microcefalia²³.

O mercúrio poderia influenciar o status hormonal (o eixo hipófise-hipotálamo), podendo causar um ciclo menstrual irregular, menos ovulações, além dos efeitos teratogênicos acima mencionados. Outros autores consideram que o mercúrio afeta as glândulas adrenais causando um distúrbio no ciclo menstrual, por bloquear as atividades enzimáticas. Problemas reprodutivos podem estar associados com outros fatores assim como estresse, idade, náuseas, toxicidade direta do embrião, outros agentes (medicamentos, abuso do álcool), tipo de vida, etc, que devem ser incluídos nos estudos sobre os efeitos do mercúrio²³.

Estudos epidemiológicos relacionam os efeitos do mercúrio a problemas reprodutivos. Na Polônia, mulheres dentistas e assistentes de odontologia, apresentaram uma taxa significativamente maior de abortos em relação a grupos controles (16% e 11% respectivamente), além de distúrbios do ciclo menstrual e malformações congênicas²⁴.

Apesar de determinados estudos apontarem para uma relação entre contaminação mercurial e problemas reprodutivos, existem outros trabalhos em que esta possível associação não está bem esclarecida. Na Dinamarca, pessoas que trabalham constantemente com mercúrio (assistente de dentistas, pintores que utilizam solventes orgânicos, jardineiros que utilizam pesticidas, etc...) foram comparados com controles e a incidência de abortos, devido à exposição ocupacional, não foi influenciada²⁵.

De acordo com alguns poucos estudos referentes à fertilidade masculina, verificou-se que esta não era afetada por um nível médio de mercúrio em torno de 50 µg/l²⁶. No entanto, em outro trabalho, uma

significativa perda da libido após longos períodos de exposição ao mercúrio (níveis de 44 000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ no ar) também foi observada²⁷. Existem controvérsias no que diz respeito ao aparecimento de abortos e malformações congênitas após longos períodos de exposição ao mercúrio de pais do sexo masculino²⁶.

EFEITOS CELULARES

Estudos a respeito dos efeitos do mercúrio e seus compostos a nível celular demonstraram que linfócitos e linhagens linfoblásticas celulares humanas, tratados tanto com mercúrio orgânico e inorgânico, apresentaram um decréscimo significativo em termos de capacidade proliferativa, produção de citocinas e secreção de imunoglobulinas²⁸.

Trabalhadores expostos a baixos níveis de mercúrio metálico, mostraram alterações significativas na imunidade mediada por células e um prejuízo da atividade quimiotática de leucócitos polimorfonucleares²⁹. MOSZCZYNSKI & SLOWINSKY³⁰ observaram um decréscimo significativo nos níveis de CD4, e principalmente em linfócitos CD8 humanos, resultando numa queda na proporção CD4/CD8 diretamente relacionada ao tempo de exposição de trabalhadores com níveis de mercúrio na urina de 54 $\mu\text{g}/\text{l}$.

Experimentos com cloreto de mercúrio (HgCl_2), demonstraram que este composto tem uma afinidade de se ligar à região de interface da molécula de Na-K-ATPase que está profundamente implicada na atividade de transporte de íons. Como nos linfócitos B humanos o movimento destes íons (principalmente íons potássio) pela membrana plasmática é de vital importância para que se inicie o processo mitogênico, uma possível associação deste metal à molécula de Na-K-ATPase levaria a supressão da passagem de íons potássio e, conseqüentemente, uma inibição na atividade dos linfócitos B³¹.

A redução de função das células linfóides é resultado da citotoxicidade induzida pelo mercúrio. Linfócitos e monócitos tratados com mercúrio (tanto orgânico como inorgânico) exibem sinais funcionais e morfológicos de morte celular, como por exemplo: um profundo decréscimo na produção de adenina, alteração na síntese de fosfolípeos, e um aumento de íons cálcio. Como estas células evidenciam mudanças nucleares e de membrana que são consideradas características de uma

célula em processo de morte celular programada, pode-se concluir que células linfóides tratadas com mercúrio são levadas a apoptose³².

O processo de apoptose é regulado em diferentes níveis³³. Recentemente, verificou-se que uma das etapas do processo apoptótico é mediada por uma mudança no status funcional da mitocôndria (conhecida como transição de permeabilidade da membrana), que levaria a perda de potencial transmembrana, geração de espécies reativas de oxigênio e extravasamento de citocromo-C. Estas alterações na atividade mitocondrial desempenham um papel importante no início das reações em cascata que levam a célula à morte. Experimentos recentes de indução de apoptose em células-T por mercúrio (orgânico ou inorgânico) mostram que este processo é precedido por eventos críticos que incluem a mudança na permeabilidade de membrana na mitocôndria²².

GENOTOXICIDADE DO MERCÚRIO

Os testes genotóxicos detectam mutações, tanto a nível cromossômico quanto a nível gênico. Tais mutações são responsáveis pelo surgimento de cânceres e doenças hereditárias; assim, a utilização de tais técnicas para a avaliação e a quantificação destes eventos em células humanas expostas ao mercúrio é de grande importância para a compreensão dos efeitos deste metal, ao nível de DNA, e suas consequências para a saúde humana⁶.

Estudos conduzidos em plantas e animais de laboratório mostraram que o mercúrio tem a capacidade de inibir a formação do fuso mitótico, levando a uma distribuição anormal dos cromossomos e poliploidia. Esta ação resultaria da forte afinidade do mercúrio pelos grupos sulfidrilas encontrados nas proteínas do fuso e é considerada como a ação mais típica, a nível genético, dos compostos de mercúrio^{34,35}.

Embora o efeito genotóxico mais característico do mercúrio seja sua ligação ao fuso mitótico, estudos recentes propõem também um efeito genotóxico deste metal pela produção de radicais livres, via peroxidação lipídica. No entanto, a relação entre radicais livres e genotoxicidade do mercúrio ainda não está bem esclarecida³⁵.

Estudos tratando dos efeitos genotóxicos do mercúrio e seus compostos foram realizados em pessoas expostas a este agente, seja profissionalmente, acidentalmente ou pela alimentação, constituindo

estudos *in vivo*. Os primeiros estudos realizados *in vivo* com o objetivo de compreender os efeitos genotóxicos do mercúrio foram realizados por SKERFIVING *et al*³⁶. Estes autores estudaram o efeito do consumo de peixes em diversas regiões da Suécia, principalmente em pescadores e seus cônjuges. Foi verificada uma relação estatisticamente significativa entre a frequência de linfócitos com aberrações cromossômicas e os níveis de mercúrio no sangue.

A partir da década de 90, novos testes citogenéticos, tais como o teste de trocas entre cromátides-irmãs e o teste do micronúcleo, foram sendo realizados nos estudos *in vivo* utilizando linfócitos periféricos. Ensaio de quantificação de mutações pontuais, como o ensaio clonal HPRT, também foram acrescidos aos testes citogenéticos⁴. AL-SABTI *et al*.³⁷ verificaram um aumento na frequência de trocas entre cromátides irmãs em linfócitos de trabalhadores de minas de mercúrio quando comparados a grupos-controle formados por trabalhadores administrativos. Um grupo de 51 pescadores expostos a alimentos contaminados com mercúrio provenientes do norte do Mar Tyrrhenian foi monitorado citogeneticamente através do teste de micronúcleos. Uma co-relação estatística foi encontrada entre as frequências de micronúcleos e a concentração de mercúrio total no sangue³⁸.

QUEIROZ *et al*³⁹ investigaram a presença de micronúcleos em 15 trabalhadores expostos em uma fábrica de mercúrio e compararam com um grupo não-exposto. Os autores observaram um aumento significativo na porcentagem de micronúcleos nos indivíduos expostos quando comparados a indivíduos não expostos. Análises citogenéticas de aberrações cromossômicas foram realizadas em dentistas e trabalhadores de uma fábrica de pilhas na Lituânia. A frequência de aberrações, em ambos os grupos, aumentava significativamente de acordo com o tempo de exposição aos vapores de mercúrio⁴⁰. AMORIM *et al*.⁶ verificaram um efeito clastogênico em uma população ribeirinha, situada às margens do Rio Tapajós, que se alimentava com peixes contaminados com mercúrio. O indicador biológico de exposição utilizado foi à quantidade de mercúrio presente no cabelo dos indivíduos. Também foi verificado um acentuado efeito citotóxico nos linfócitos desta população, refletido por uma diminuição significativa do índice mitótico nas pessoas que mostravam maior concentração de mercúrio no organismo.

Em contraste com estes resultados, HANSTEEN *et al.*⁴¹ não encontraram evidências significativas de danos cromossômicos, utilizando o teste de aberrações cromossômicas e micronúcleos, em linfócitos de trabalhadores de uma fábrica de cloro soda.

Existem poucas dúvidas de que as aberrações cromossômicas detectadas pelos testes citogenéticos contribuam de modo significativo ao desenvolvimento de doenças genéticas em humanos. Anomalias cromossômicas específicas estão relacionadas com mais de 60 síndromes identificáveis, incluindo desordens reprodutivas, malformações congênitas, bem como retardo mental, além de desempenharem um papel importante na iniciação de neoplasias. No entanto, devemos ressaltar que a determinação precisa do efeito do mercúrio a partir de estudos de genotoxicidade *in vivo* é difícil devido à obtenção de resultados negativos, controversos ou inconclusivos³⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O mercúrio tem sido considerado um poluente ambiental do mais alto risco à saúde humana, sendo, por isto, um dos mais bem estudados. Os efeitos biológicos deste metal e seus derivados são extremamente variados, abrangendo desde efeitos citológicos e reprodutivos (principalmente teratogênicos) até neurológicos, sendo estes já bem estabelecidos. No entanto, sua possível associação no processo carcinogênico, bem como seus efeitos genotóxicos, não estão bem esclarecidos, apesar da existência de inúmeras evidências de seu efeito ao nível do DNA. O painel global dos efeitos biológicos do mercúrio e seus compostos em humanos demonstra que, apesar das inúmeras contradições, estes compostos apresentam conseqüências suficientemente graves que merecem ser cada vez mais estudadas. Estes estudos suplementares, deverão servir como modelos para manter a integridade da saúde de pessoas expostas.

SUMMARY

Introduction: Mercury and its compounds are considered to be environmental pollutants originated from several sources. The major concern about mercury pollution is related to the effects on health derived from the exposition to methylmercury found in water and aquatic food. Central nervous system is the main target of methylmercury. This metal is also recognised as a teratogen. However, its genotoxic effects (way of acting in DNA) are difficult to explain and contradictory. **Aim:** Make a bibliographical review with focus on the biological effects of mercury and its compounds to achieve a better understanding of its way of action on human health. **Method:** Bibliographical review was accomplished using mainly recent articles about the subject. **Final Comments:** The biological effects of mercury and its compounds are extremely varied but with serious consequences which justify further studies in order to maintain unaffected the health of exposed people.

KEY WORDS: Biological Effects; Mercury; Human Being; Review

REFERÊNCIAS

- 1- BOENING, DW - Ecological Effects, Transport, and Fate of Mercury: a general review. *Chemosphere*. 2000, 40:1335-1351
- 2- LIN, CJ & PEHKONEN, SO - The Chemistry of Atmospheric Mercury: a review. *Atmospheric Environment*. 1999, 33:2067-2079
- 3- CARVALHO, WA - Efeito do Metilmercúrio Sobre a Secreção de Prolactina Induzida por Estresse de Imobilização em Ratos Wistar. Dissertação de mestrado, Belém: Universidade Federal do Pará, 2001, pp 54
- 4- BAHIA, MO - Le potentiel génotoxique du mercure: mutations HPRT et effets cytogénétiques. Dissertação de Mestrado, Montreal: Université du Québec à Montreal, 1997, pp119
- 5- ROULET, M; LUCOTTE, M; FARELLA, N; SERIQUE, G; COELHO, H; PASSOS, SCJ; SILVA, E DE JESUS DA SILVA; P. SCAVONE DE ANDRADE; MERGLER, D; GUIMARÃES, J-RD; AMORIM, M - Effects of Recent Human Colonization on the Presence of Mercury in Amazonian Ecosystems. *Water, Air and Soil Pollution*. 1998a, 00:1-17
- 6- AMORIM, MIM; MERGLER, D; BAHIA, MO; DUBEAU, H; MIRANDA, DC; LEBEL, J; BURBANO, RR; LUCOTTE, M - Cytogenetic Damage Related to Low Levels of Methyl Mercury Contamination in the Brazilian Amazon. *An. Acad. Bras. Ci.* 2000, 72(4):497-507
- 7- ROULET, M; LUCOTTE, M; SAINT-AUBIN, A; RHEAULT, I; FARELLA, N; SILVA, EJ; DEZENCOURT, J; PASSOS, SCJ; SOARES, GS; GUIMARÃES, J-RD.; MERGLER, D e AMORIM, MIM - The Geochemistry of Mercury in Central Amazonian Soils Developed on the Alter-do-Chão Formation of the Lower Tapajós River Valley, Pará State, *Brazil. Sci T Env*. 1998b, 223:1-24
- 8- LEBEL, J; MERGLER, D; BRANCHES, F; LUCOTTE, M; MARUCIA AMORIM; FABRICE LARRIBE; JULIA DOLBEC.

- Neurotoxic Effects of Low-Level Methylmercury Contamination in the Amazonian. *Basin. Environmental Research*. 1998, 79A:20-32
- 9- IPCS (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY). *Methylmercury. Environmental Health Criteria*. World Health Organization, Geneva, v. 101, 1990, pp144
- 10-IPCS (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY). *Inorganic Mercury. Environmental Health Criteria*. World Health Organization, Geneva, v. 118, 1991, pp 144
- 11-LORSCHIEDER, FL; VIMY, MJ e SUMERS, AO - Mercury Exposure from “Silver” Tooth Fillings: emerging evidence questions a traditional dental paradigm. *FASEB*. 1995, 9:504-508
- 12-SIGEYUKI, A; ETO, K; KURISAKI, E; GUNJI, H.; HIRAIWA, K; SATO, M; SATO, H; HASUIKE, M; HAGIWARA, N e WAKASI, H - Acute Inorganic Mercury Vapor Inhalation Poisoning. *Pathology International*. 2000, 50(3):169-174
- 13-BOYD, SA; SEGER, D; VANNUCCI, S; LANGLEY, M; ABRAHAM, JL e KING JR. LE - Mercury Exposure and Cutaneous Disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000, 43(1):81-90
- 14-FARO, FRL – Efeitos do Mercúrio Sobre a Liberação de Dopamina no Núcleo Estriado de Ratos. Possíveis Mecanismos de Ação e Proteção. Tese de Doutorado. Belém, Universidade Federal do Pará, 2000, pp 164
- 15-BAKIR, F; DAMBUJI, SF; AMIN-ZAKI, L; MURTHADA, M; KHALIDI, A; AL-RAWI, NY; TIKRITE, S; DHAHIR, HI; CLARKSON, TW; SMITH, JC e DOHERTY, PA – Methylmercury Poisoning in Iraq. *Science*. 1973, 181:230.
- 16-LEBEL, J; MERGLER D; LUCOTTE M; AMORIM, MIM; DOLBEC, J; MIRANDA, D; ARANTES, G; RHEAULT, I e PICHET, P - Evidence of Early Nervous System Dysfunction in Amazonian Populations Exposed to Low-Levels of Methylmercury. *Neurotoxicology*. 1996, 17:157-168
- 17-WHO, INTERNATIONAL PROGRAM ON CHEMICAL SAFETY. *Environmental Health Criteria: Methylmercury*. Geneva: World Health Organization, 1990, p. 101-144

- 18-ROSSINI, SRG; REIMÃO, R; LEFÉVRE, BH e MEDRADO-FARIA, MA - Chronic Insomnia in Workers Poisoned by Inorganic Mercury. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000, 58(1):32-38
- 19-POLLARD, KM & HULTMAN, P - Effects of Mercury on the Immune System. *Metal Ions Biol. Syst.* 1997, 34:421-440
- 20-SILBERGELD, EK; TREVANI, C; STRICKLAND, GT; LIGGANS, G; WOODRUFF, S; SACCI, J; AZAD, A e Mckenna, K. Effects of Mercury on Resistance to *P. yoelli* Malaria in a Mouse Model. *Toxicol. Sci.* 1998, 42:205-205
- 21-BEN-OZER, EY; ROSENSPIRE, AJ; McCABE Jr, MJ; WORTH, RG; KINDZELSKII, AL; WARRA, NS e PETTY, HR - Mercury Chloride Damages Cellular DNA by a Non-apoptotic Mechanism. *Mutation Research.* 2000, 470(1):19-27
- 22-SHENKER, BJ; GUO, TL e SHAPIRO, IM - Mercury-Induced Apoptosis in Human Lymphoid Cells : Evidence That the Apoptotic Pathway Is Mercurial Species Dependent. *Enviromental Research.* 2000, 84A:89-99
- 23-SCHUURS, AHB - Reproductive Toxicity of Occupational Mercury. A Review of the Literature. *Journal of Dentistry.* 1999, 27:249-256
- 24-SIKORSKI, R; JUSZKIEWICZ; T; PASZKOWSKI; T e JUSZKIEWICZ, TS - Women In Dental Surgeries: reproductive hazards in occupational exposure to metallic mercury. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1987, 59:551-557
- 25-HEIDAM, LZ - Spontaneous Abortions Among Dental Assistants, Factory Workers, Painters and Gardening Workers: a follow-up study. *J. Epidemiol. Community Health.* 1984, 38:149-155
- 26-ALCSER, KH; BRIX, KA; FINE, LJ; KALLENBACH, LR e WOLFE, RA - Occupational Mercury Exposure and Male Reproductive Health. *Am J Indust Med.* 1989, 15:517-529

- 27-WHO, INTERNATIONAL PROGRAM ON CHEMICAL SAFETY. *Environmental Health Criteria: Methylmercury*. Geneva: World Health Organization, v. 118, 1991, pp.168
- 28-BAHIA, MO; AMORIM, MIM; BURBANO, RR; VINCENT, S e DUBEAU, H - Genotoxic Effects of Mercury on *in vitro* Cultures of Human Cells. *An. Acad. Bras. Ci.* 1999, 71(3-I):437-443
- 29-VIMERCATI, L.; SANTARELLI, L.; PESOLA, G.; DRAGO, I.; LASORSA, G.; VALENTINO, M.; VACCA, A. e SOLEO, L. Monocyte-macrophage System and polymorphonuclear Leukocytes in Workers Exposed to Low Levels of Metallic Mercury. *The Science of the Total Environment*. 2001, 270:157-163.
- 30-MOSZCZYNSKY, P & SLOWINSKI, S - The Behavior of T-Cell Subpopulations in the Blood of Workers Exposed to Mercury. *Med Lav*. 1994, 85:239-241
- 31-GALLAGHER, JD; NOELLE, RJ e McCANN, FV - Mercury Suppression of a Potassium Current in Human B Lymphocytes. *Cell Signal*. 1995, 7(1):31-38
- 32-GUO, TL; MILLER, M; SHAPIRO, IM e SHENKER, BJ - Mercuric Chloride Induces Apoptosis in Human T Lymphocytes: Evidence of Mitochondrial Dysfunction. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1998, 153:250-257
- 33-GREEN, DR - Apoptotic Pathways: The roads to ruin. *Cell*. 1998, 94:695-698
- 34-DE FLORA, S; BENNICELLI, C e BAGNASCO, M - Genotoxicity of mercury compounds. A review. *Mutation Research*. 1994, 317: 57-79
- 35-BUCIO, L; GÁRCIA, C; SOUZA, V; HERNÁNDEZ, E; GONZÁLES, C; BETANCOURT M e GUTIÉRREZ-RUIZ, MC - Uptake, Cellular Distribution and DNA damage Produced by Mercuric Chloride in a Fetal Hepatic Cell Line. *Mutation Research*. 1999, 423:65-72

- 36-SKERFVING, SK; HANSSON, K; MANGS, C; LINDSTEN, J e RYMAN, N - Methylmercury-Induced Chromosome Damage in Man. *Environ. Res.* 1974, 7:83-98
- 37-AL-SABTI, K; LLOYD, DC; EDWARDS, AA e STEGNAR, P - Survey of Lymphocyte Chromosomal Damage in Slovenian Workers Exposed to Occupational Clastogens. *Mutation Research.* 1992, 280(3):215-223
- 38-FRANCHI, E; LOPRIENO, G; BALLARDIN, M; PETROZZI, L e MIGLIORE, L - Cytogenetic Monitoring of Fishermen with Environmental Mercury Exposure. *Mutation Research.* 1994, 320(1-2):23-29
- 39-QUEIROZ, ML; BINCOLETTI, C; QUADROS, MR e De CAPITANI, EM - Presence of Micronuclei in Lymphocytes of Mercury Exposed Workers. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1999, 21(1):141-150
- 40-LAZUTKA, JR; LEKEVICIUS, R; DEDONYTÈ, V; MACIULEVICIUTÈ-GERVERS, L; MIERAUSKIENÈ, J, RUDAITIENÈ, S e SLAPSYLE, G - Chromosomal Aberrations and Sister-Chromatid Exchanges in Lithuanian Populations: effects of occupational and environmental exposures. *Mutation Research.* 1999, 445:225-239
- 41-HANSTEEN, H; ELLINGSEN, DG; CLAUSEN, KO e KJUUS, H - Chromosome Aberrations in Chloralkali Workers Previously Exposed to Mercury Vapor. *Scand Journal Environmental Health.* 1993, 19(6):375-381

Endereço para correspondência:

Plínio Cerqueira Cardoso dos Santos

Rua João Balbi, 1099 / Ap.: 1402

Bairro: Umarizal

CEP 66060-280 Belém - Pará

e-mail: cardosocerqueira@hotmail.com