

1 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

1.1 Exposição ao mercúrio e seus impactos à saúde humana

O mercúrio (Hg) é um metal líquido prateado, inodoro e de fácil volatilização. Na natureza é encontrado principalmente em três formas: mercúrio metálico, sais inorgânicos de mercúrio e mercúrio orgânico, que se diferem pelos aspectos toxicológicos de absorção, transporte e excreção e pelo quadro clínico do paciente (Lima et al., 2009).

A denominação mercúrio decorre de uma homenagem ao planeta Mercúrio que conforme a mitologia romana é o mensageiro dos deuses, também o deus dos mercadores, filho de Júpiter e Maia, correspondente ao deus grego Hermes. Os romanos o chamaram de *hydrargiro* (Azevedo, 2003), derivado do termo *Hydrargyrum* em latim, que significa prata líquida (hidro = elemento de composição que indica água e árgyros = prata) e originou a sigla Hg na tabela periódica dos elementos químicos.

Os registros de contatos com o mercúrio passam de 3500 anos. Sua existência foi identificada em tumbas egípcias desde 1500 aC. No século XVIII, agentes anti-sífilis continham mercúrio e entre 1940 e 1950, já se tinha conhecimento dos malefícios do metal, dentre os quais a acrodinia – manifestações de dor e eritema nas palmas das mãos e solas dos pés – irritabilidade, insônia, anorexia, diaforese, fotofobia e erupção cutânea (Vecchio, 2005).

Considerado não essencial, ou seja, não é um componente normal dos tecidos de organismos vivos, sua concentração é muito variável de um organismo para outro, sua ausência não causa nenhuma anormalidade conhecida e não participa de nenhuma atividade indispensável ao pleno funcionamento metabólico. Sua presença é, por outro lado, considerada danosa aos fenômenos químicos que suportam a vida (Josino et al., 1997).

As fontes de Hg para o meio ambiente podem ser classificadas como naturais e antrópicas. As fontes naturais são, principalmente, processos de desgaseificação da crosta terrestre, suspensão de partículas do solo pelos ventos,

emanações vulcânicas, queimadas de florestas e emanações do solo e água superficiais que podem contribuir para as emissões naturais de Hg (ATSDR, 1989). O intemperismo também pode disponibilizar o metal contido em rochas, entretanto, no Brasil, não são conhecidas regiões de extração de mercúrio, exceto uma pequena região próxima a Ouro Preto (Marins et al., 2004). É um metal que está presente naturalmente em baixas concentrações nos oceanos.

As fontes antrópicas de mercúrio são aquelas relacionadas com a ação humana que tem como consequência a poluição ambiental. Dentre estas se destacam as indústrias eletroquímicas para produção de cloro-soda, as indústrias de papel, tintas e lâmpadas fluorescentes (Medeiros, 2006). No Brasil, é importante ressaltar a atividade do garimpo, que ainda é uma importante fonte de contaminação por mercúrio de origem antrópica.

Este elemento químico é encontrado no meio ambiente nas formas de mercúrio metálico (Hg^0), mercúrio inorgânico (Hg_{inorg}) ou mercúrio orgânico (principalmente como metilmercúrio, MeHg). Dependendo das condições físico-químicas, o mercúrio que alcança o meio ambiente pode se transformar em diferentes formas químicas (Ullrich et al., 2001), cada uma apresentando potencial tóxico bem diferenciado, onde a forma orgânica é atualmente considerada de maior relevância devido ao fato de possuir maior potencial de adsorção e toxicidade (D'itri, 1972).

O ciclo global do Hg envolve sua volatilização, transporte, deposição, reações químicas, acumulação e migração; este ciclo resulta em processos físicos, químicos e bioquímicos extremamente complexos, muitos dos quais ainda não foram bem definidos. O mercúrio emitido sob a forma de Hg^0 tem uma pequena fração convertida nas formas de mercúrio solúveis na água (como o Hg^{2+}), este precipita com as chuvas e é depositado no solo ou em ambientes aquáticos. O tempo de residência do vapor de Hg na atmosfera é estimado em 4 a 36 meses, fazendo com que seja distribuído globalmente (WHO, 1990). Parte do Hg depositado é re-emitido para a atmosfera como Hg^0 (WHO, 1990), formado por foto-redução ou por redução microbiana, ou como dimetilmercúrio, formado por ação bacteriana (Boening, 2000).

O Hg lançado no ambiente pode chegar até os sistemas aquáticos de diversas formas: como resultado de um lançamento direto nas águas, pela deposição atmosférica e pela erosão dos solos (Veena et al., 1997). Quando presente nos ecossistemas aquáticos, e na presença de oxigênio, quase todas as formas de mercúrio, inclusive o metálico, podem sofrer oxidação, ionização, transformando-se em Hg^{2+} . Uma vez ionizado, pode formar uma grande variedade de compostos. Apenas uma pequena fração dos metais presentes na coluna d'água está livre, pois normalmente a maior parte ocorre ligada aos ácidos húmicos e fúlvicos e/ou adsorvido ao material particulado em suspensão formando complexos e quelatos (Mucci et al., 1995). O material particulado em suspensão pode então depositar no sedimento, carreando os metais adsorvidos a ele e resultando em acúmulo de metais no sedimento (Azevedo, 2003).

A metilação ou organificação do mercúrio inorgânico ocorre principalmente na camada superficial dos sedimentos dos corpos aquáticos (Lindberg, 1987; WHO, 1990), podendo também ocorrer na coluna d'água, nas raízes de macrófitas (Mauro et al., 1999). Esse processo ocorre principalmente por dois mecanismos: biológico, por microrganismos (bactérias sulfato-redutoras) e fungos por um ou mais passos da biossíntese de metionina (Queiroz, 1995), e químico ou abiótico, através de diferentes processos tais como: via reação de transmetilação, quando há presença de outro metal metilado (o pode ocorrer através da exposição à radiação ultravioleta na presença destes ou outros compostos orgânicos doadores de grupo metila) e pela reação com os ácidos húmicos e fúlvicos (Dias, 2008).

A mudança da forma inorgânica para a metilada é o passo primordial para a acumulação e biomagnificação do Hg (WHO, 1990). Aproximadamente 70% a 95% do mercúrio acumulado em tecido muscular dos organismos estão na forma orgânica como metilmercúrio. Isto sugere que a transferência de mercúrio orgânico através da cadeia alimentar é mais efetiva quando comparada à da forma inorgânica (Weiner & Spry, 1996). O metilmercúrio (MeHg) é a principal espécie orgânica de Hg presente em tecidos e fluidos biológicos (Filho & Campos, 1999). Quando o fluxo total de entrada do mercúrio supera o da saída, o metal é acumulado (Trudel & Rasmussen, 2001). Este processo constitui o fenômeno de biocumulação (acúmulo em organismos vivos) desse metal, que se explica

principalmente pela alta afinidade por gorduras e proteínas, e também pela baixa taxa de eliminação desse elemento no organismo (Meili, 1991). Além disso, é reconhecido que as concentrações de Hg nos organismos aumentam ao longo das cadeias tróficas, esse fenômeno é conhecido como biomagnificação (Cabana & Rasmussen, 1994; ATSDR, 1999).

A exposição ambiental ao Hg via cadeia alimentar, principalmente para consumidores de nível trófico superior, incluindo-se o homem, é significativamente maior, uma vez que este metal apresenta alta toxicidade e capacidade de sofrer biomagnificação ao longo das cadeias tróficas (Agusa et al., 2007). Cabe ressaltar que este metal na sua forma orgânica mais tóxica, o MeHg, é biocumulado em até um milhão de vezes ao longo da cadeia trófica aquática, desde a sua base (microrganismos e plâncton) até os organismos de topo (peixes predadores e mamíferos) através de adsorção na superfície corporal e, principalmente, pela ingestão de alimento (peixes, crustáceos e cefalópodes) (Bisinoti & Jardim, 2004).

O MeHg é um agente neurotóxico que apresenta grande risco, principalmente, para os organismos de níveis tróficos superiores, dentre os quais se inserem os seres humanos quando fazem uso do pescado como fonte proteica (WHO, 1990). Nesses organismos quase todo o mercúrio acumulado está na forma metilada (Boudou & Ribeyre, 1984) e ligado a cisteína no tecido muscular. As espécies orgânicas de mercúrio circulam no sangue por um longo período, e gradualmente se acumulam nos rins, fígado e sistema nervoso central (SNC), onde os efeitos tóxicos são mais pronunciados. Em nível molecular, a causa do dano celular provocados pelo metilmercúrio, provavelmente se deve, a sua interação com grupos tióis das proteínas e peptídios, inativando-os. A forma metilmercúrio é altamente tóxica já que pode atravessar a barreira hematoencefálica através do complexo metilmercúrio-cisteína que mimetiza com o aminoácido metionina, podendo assim entrar nas células cerebrais. (Bridges & Zalups, 2005; Hoffmeyer et al., 2006). A meia vida biológica do MeHg é de 50 a 70 dias no ser humano e aproximadamente 1000 dias nos peixes, e a sua eliminação do corpo acompanha uma cinética de primeira ordem (Mitchell et al., 2005).

As manifestações clínicas da intoxicação por mercúrio podem ser agudas ou crônicas. A aguda, no ser humano produz um quadro que varia de leve a letal,

com vômitos frequentes, tremores, ataxia, parestesia, perda de voz, cegueira, coma e morte. A intoxicação crônica afeta principalmente SNC, causando parestesia, ataxia, dificuldade de articular palavras, sensação generalizada de fraqueza, fadiga e incapacidade de concentração, perda de visão e audição, coma e morte (Counter & Buchanan, 2004; NRC, 2000). Os efeitos clínicos, porém não são imediatos.

No caso de exposição ambiental, o período latente pode chegar a 10 anos. Há relatos de caso, nos quais os sintomas clínicos pioram com o tempo e continuam apesar de se reduzir ou interromper a exposição. O MeHg tem efeito teratogênico, com alterações irreversíveis para o feto, mesmo sem o aparecimento de sintomas na mãe. Os sintomas observados em neonatais e crianças, devido à exposição pré-natal, são a paralisia cerebral, distúrbios mentais, retardamento do desenvolvimento de várias funções psicomotoras, convulsões, cegueira e má-formação interna e externa dos ouvidos (Igata, 1991).

Um dos casos mais conhecidos de intoxicação por mercúrio aconteceu no Japão em 1956. Após o descarte de uma elevada quantidade de mercúrio na Baía de Minamata, por uma indústria de polímeros, resultando em um acúmulo de metilmercúrio na fauna da baía. Após alguns anos, a contaminação da água e dos organismos aquáticos teve consequências drásticas para a população, que tinha como base de sua dieta o pescado. Vários efeitos tóxicos decorrentes da contaminação passaram a ser observados na população local, que consumia os peixes da Baía. Foram relatados 2520 casos de intoxicação, dos quais 1043 relutaram em óbitos (Harada, 1995).

O estudo da contaminação de áreas costeiras é de grande importância, uma vez que estas são as principais fontes de proteína animal de origem marinha, para uma parcela significativa da população. A produção pesqueira dos ecossistemas costeiros pode se tornar, em caso de contaminação, a principal via de transferência de diversos poluentes para a população humana. (Förstner & Wittman, 1979).

A biota aquática é capaz de concentrar compostos do mercúrio, várias ordens de grandeza acima das concentrações encontradas na coluna d'água, sendo por isso responsável por grande parte da dinâmica destes poluentes no ambiente marinho. Alguns parâmetros influem na acumulação e concentração desses

compostos nos tecidos dos organismos marinhos. Pode-se considerar como um dos mais importantes, a concentração de metal a que o organismo está exposto através da água, sedimento e alimento. Porém, outros fatores também influenciam na acumulação de metais, tais como variações sazonais, temperatura, salinidade, e parâmetros bióticos (Huchabee et al., 1979; Kehrig et al., 1998).

O litoral brasileiro estende-se cerca de mais de 8000 Km, e os recifes são uma característica fisiográfica importante ao longo da costa, ocorrendo, pelo menos, em um terço deste litoral. Predominam os recifes de coral para o norte (0 °52'N-19 °S) e para o sul recifes rochosos (20 °S-28 °S) (Floeter et al., 2006). O biomonitoramento dessas regiões torna-se essencial para desenvolvimento de políticas públicas, uma vez que, grande parte da população brasileira reside no litoral. O conhecimento das concentrações de poluentes em ambientes marinhos é de extrema importância na manutenção da saúde pública, considerando o relevante consumo de pescado em muitas regiões do país. Uma possível contaminação ambiental nas regiões litorâneas pode ter um resultado desastroso, não só na saúde dos indivíduos, mas também na economia local.

1.2

Toxicocinética do mercúrio

Estudos em adultos desde a década de 70, sugerem que cerca de 95% de metilmercúrio ingerido a partir de peixe, são absorvidos no trato gastro intestinal e alcançam o sangue (WHO, 1990; Bornmann et al., 1970). O metilmercúrio no peixe, está sob forma de um complexo metilmercúrio-cisteína, que está conjugado no tecido muscular (Harris et al., 2003).

Após a distribuição aos tecidos em aproximadamente 30 horas, cerca de 5% da dose absorvida permanece no sangue e em 2 dias alcança o cérebro. Após este período, cerca de 6% da dose de metilmercúrio em que o indivíduo esteve exposto se encontra no cérebro, representando 10% do que está em todo corpo (WHO, 1990). Este processo é bem seletivo, e apenas o enantiômero L-cisteína é transportado. Provavelmente, a absorção intestinal se dê por este mesmo mecanismo (Leaner & Mason, 2002; Wetterhahn-Jennette, 1981). A molécula

formada entre metilmercúrio e cisteína (figura 1) apresenta uma estrutura química que se assemelha ao aminoácido metionina (figura 2), presente abundantemente no organismo, e por esta razão atravessam facilmente as células por meio de transportadores de aminoácidos presentes nas membranas (Aschner et al., 1990; Aschner & Clarkson, 1989; Kerper et al., 1992; Zalups & Ahmad, 2005a, 2005b). Neste sentido, é provável que a rápida movimentação de metilmercúrio no organismo se deva a esse mecanismo (Clarkson & Magos, 2006; Simmons-Willis et al., 2002; Bridges & Zalups, 2005).

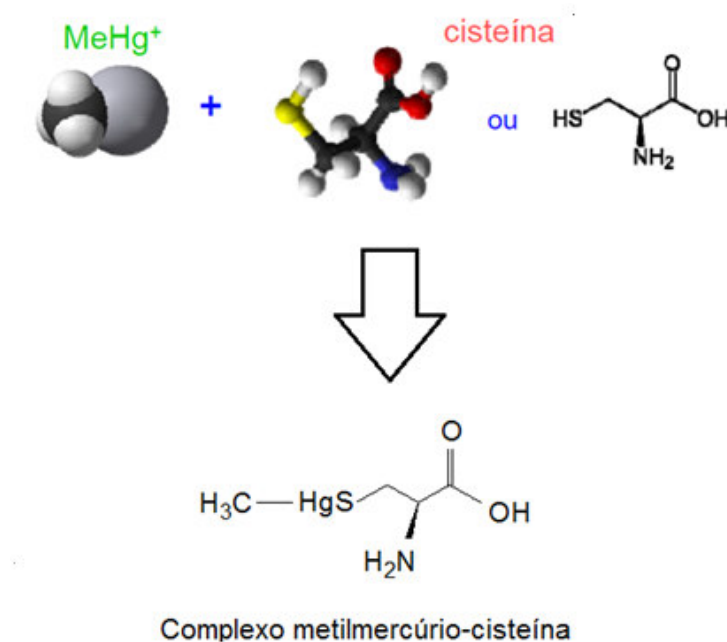


Figura 1. Formação do complexo metilmercúrio-cisteína (fonte: autor).

Uma vez na circulação sanguínea, o mercúrio pode se ligar com outras moléculas com grupamento tiol (SH), como o aminoácido cisteína, a glutathiona, a N-acetilcisteína, a albumina e a homocisteína (Fuhr & Rabenstein, 1973; Kerper et al., 1992; Clarkson, 2006; Casaret & Dolls, 2001). Ao alcançar o fígado, o metilmercúrio forma nas células hepáticas um complexo com a glutathiona (GSH) e deixa os hepatócitos por meio dos transportadores de membrana deste peptídeo sendo transportado pela bile (Ballatori & Clarkson, 1985; Clarkson, 2002). Nesta

etapa, o complexo metilmercúrio-glutationa pode ser hidrolisado por enzimas extra-celulares e ser reabsorvido como metilmercúrio-cisteína (figura 3). Uma fração de metilmercúrio lançada no intestino pode ser hidrolisada por enzimas da microflora e ser reabsorvido complexado a cisteína, alcançando novamente o sangue, fazendo a recirculação ou ser desmetilado, formando mercúrio inorgânico que é então eliminado nas fezes, visto que este é fracamente absorvido pela via gastrointestinal (Clarkson, et al., 2007; Rowland, 1988; Rahola et al., 1973; Friberg & Nordberg, 1973).

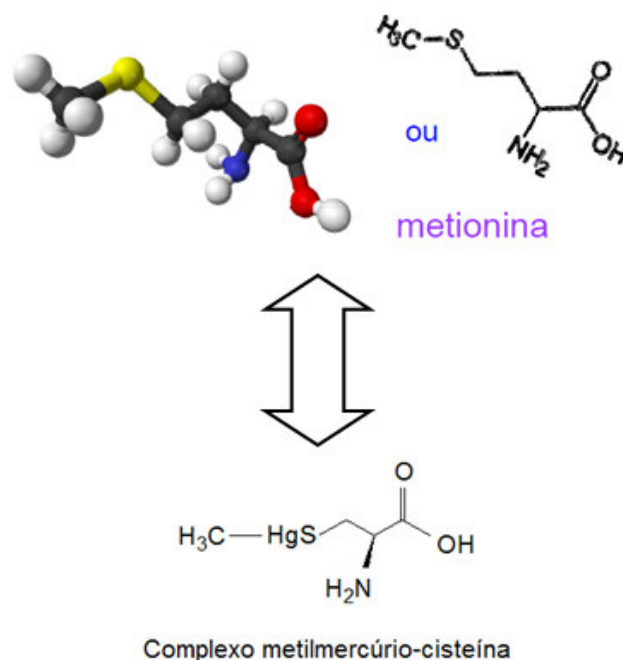


Figura 2. Semelhança entre a metionina e o complexo metilmercúrio-cisteína (fonte: autor).

O mercúrio inorgânico (Hg^{+2}) é pouco mobilizado no organismo. No entanto, ele pode ser encontrado no cérebro mesmo após muitos anos da última exposição ao metilmercúrio (Davis et al., 1994; Hargreaves et al., 1988; Nylander et al., 1989; Opitz et al. 1996; Takeuchi et al., 1989), devido a longa meia vida biológica neste tecido (até 10 anos) (Magos et al., 1985; Charleston et al., 1995, 1996; Vahter et al., 1994, 1995).

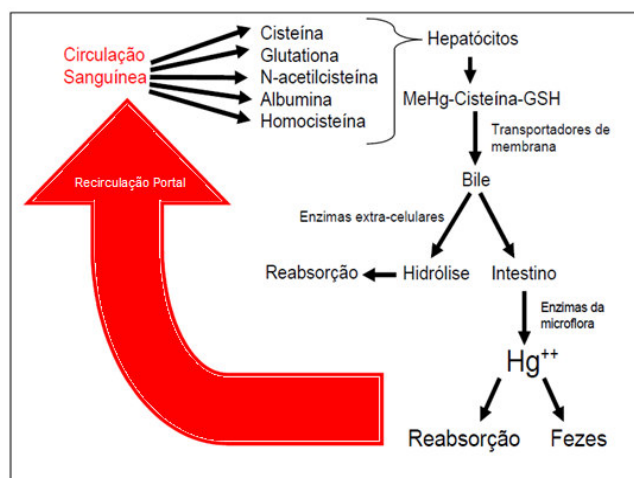


Figura 3. Esquema da rota cinética do Metilmercúrio no organismo (adaptado de Schulz A. R., 2009).

O mercúrio metálico apresenta absorção digestiva praticamente nula, mas seus vapores são rapidamente e bem absorvidos por via respiratória e inclusive através da pele (Schvartsman, 1979). O vapor é altamente tóxico e apresenta efeito cumulativo. O rim é tido como órgão alvo para atuação e acumulação do Hg^{2+} devido à sua alta afinidade com os grupos tióis das proteínas, peptídicos e aminoácidos, envolvendo uma série de mecanismos intra e extracelular (Guedes, 2009).

Os incidentes de envenenamento por mercúrio elementar claramente mostram que existem caminhos pelos quais ele é "quimicamente" introduzido no corpo humano: após conversão à Hg^{+2} , a afinidade do Hg por proteínas favorece seu transporte dentro do sistema biológico. Uma vez que o íon mercúrio é oxidado, sua metilação é prontamente alcançada, formando complexos orgânicos no sangue; neste contexto, apresenta ligação em importantes tecidos do corpo, causando danos irreparáveis (Gonçalves et al., 2002).

Para Vecchio (2005) o vapor de Hg é apolar e lipossolúvel. Quando intracelular é altamente tóxico, a remoção do peróxido de hidrogênio do meio celular, mediado pela catalase é interrompido durante a oxidação do vapor. Caracteriza-se aqui prejuízo duplo: a instalação de metal tóxico e deficiência na remoção do peróxido de hidrogênio, aumentando a concentração de espécies reativas de oxigênio e radicais livres.