



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO  
TECNOLÓGICA  
CENTRO DE FORMAÇÃO INTERDISCIPLINAR  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS**

**SUELEN MARIA SANTOS DE SOUZA**

**EXPOSIÇÃO MERCURIAL E A RELAÇÃO DO PERFIL HEPÁTICO E RENAL DE  
INDIVÍDUOS DO MUNICÍPIO DE SANTARÉM, PARÁ**

**SANTARÉM-PA  
2020**

**SUELEN MARIA SANTOS DE SOUZA**

**EXPOSIÇÃO MERCURIAL E A RELAÇÃO DO PERFIL HEPÁTICO E RENAL DE  
INDIVÍDUOS DO MUNICÍPIO DE SANTARÉM, PARÁ**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociências (PPGBio), da Universidade Federal do oeste do Pará (UFOPA), como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Maxwell Barbosa de Santana.  
Co-orientadora: Profa. Dra. Heloisa do Nascimento de Moura Meneses.

**SANTARÉM-PA  
2020**

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)**  
**Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/UFOPA**

---

S729e Souza, Suelen Maria Santos de  
Exposição mercurial e a relação do perfil hepático e renal de indivíduos do município de Santarém, Pará./ Suelen Maria Santos de Souza. – Santarém, 2020.  
70 p. : il.  
Inclui bibliografias.

Orientador: Maxwell Barbosa de Santana  
Coorientador: Heloisa do Nascimento de Moura Meneses  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Oeste do Pará, Pró-reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação Tecnológica, Programa de Pós-Graduação em Biociências.

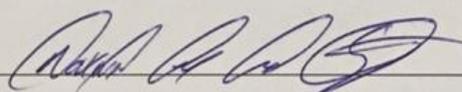
1. Mercúrio. 2. Exposição. 3. Perfil hepático. I. Santana, Maxwell Barbosa de, *orient.*  
II. Meneses, Heloisa do Nascimento de Moura, *coorient.* III. Título.

CDD: 23 ed. 615.925 663

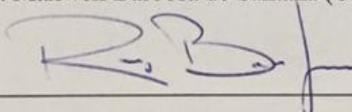
SUELEN MARIA SANTOS DE SOUZA

EXPOSIÇÃO MERCURIAL E A RELAÇÃO DO PERFIL HEPÁTICO E RENAL  
DE INDIVÍDUOS DO MUNICÍPIO DE SANTARÉM, PARÁ

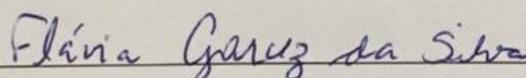
Banca Examinadora

  
\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Maxwell Barbosa de Santana (UFOPA)

  
\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Rui Bessa Lopes (UFOPA)

  
\_\_\_\_\_

Prof. Dra. Flávia Garcez (UFOPA)

SANTARÉM-PA  
2020

Dedico este trabalho à minha sogra Maria Iracema Bezerra de Souza (*in memorian*).

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois nessa força suprema depus todas as minhas perspectivas, metas, angústias e alegrias durante essa trajetória e me senti amparada em todos os momentos, até nos mais dolorosos.

Aos meus filhos, Ana Paulina e José Cláudio que vivem a academia comigo desde a concepção no meu ventre, agradeço imensamente por compreenderem minha ausência em momentos em que eu não poderia ter faltado.

A minha filha de coração Adriane Moreira, agradeço pela dedicação com Ana e José nos horas em que não pude me fazer presente. Obrigada pela disponibilidade em me ouvir e ajudar em todas as etapas deste trabalho.

Ao meu esposo Sr. Gean Souza, agradeço por estar ao meu lado nos últimos 21 anos da minha vida, obrigada pela dedicação com nossos filhos nos momentos em que minha presença não foi possível. Obrigada simplesmente por me amar com todos os meus anseios de independência e liberdade. Obrigada por me ajudar conciliar a mulher que é estudante, esposa, mãe e que ainda trabalha fora, essa jornada seria muito mais difícil sem seus braços que me acolhem nos momentos mais inóspitos.

Agradeço imensamente ao amor de minha sogra Maria Iracema Bezerra de Souza (*in memoriam*), por todo incentivo, apoio e dedicação durante minha trajetória acadêmica. Por dezoito anos foi a pessoa que mais acreditou em mim, que me acolheu e me amou, nela sempre encontrei uma mão estendida, independentemente do tempo e da situação.

Agradeço minha tia Nelma com quem aprendi a silabar, formar as primeiras palavras e construir as primeiras frases. As brincadeiras da minha infância giravam em torno de um livro ilustrado, ainda hoje se fechar os olhos consigo ouvir a melodia das músicas lúdicas do alfabeto. Graças a sua dedicação quando comecei a frequentar a escola já sabia ler e escrever. Foi ela a inspiração para a professora que hoje existe em mim.

Agradeço minha mãe, pelo dom da minha vida. Independente da distância seu amor nutre todas as minhas metas e projetos de vida. Obrigada por suas orações, por me ouvir quando o coração aperta e o silêncio não suporta mais me escutar. Em seu aconchego sempre encontro paz. Eu te amo.

Agradeço minha co-orientadora Profa. Dra. Heloisa do Nascimento de Moura Meneses por ter me recebido em seu laboratório e principalmente por enxergar e inserir as análises clínicas que tanto me dedico em seu projeto de pesquisa. Obrigada por me apresentar um tema

de pesquisa tão relevante. Durante essa trajetória passei por momentos difíceis e sempre pude contar com seu apoio e compreensão.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Maxwell Santana, obrigada pela sua disponibilidade e atenção, minha permanência no programa só foi possível graças ao seu esforço. E durante esse percurso sempre foi solicitado todas as vezes que precisei de alguma orientação. À você minha eterna gratidão.

À toda equipe do Laboratório de Epidemiologia Molecular agradeço pelo apoio durante a coleta de dados em todas as comunidades. Especialmente a aluna Amanda Chianca, por partilhar comigo a experiência do vínculo de vivência com a professora Heloísa Meneses. Seu apoio foi essencial nesse trabalho. À Mara, minha gratidão pela companhia assídua no laboratório, por me ouvir todas as vezes que eu encontrava um artigo novo.

Agradeço ao responsável técnico do Laboratório de Análises Clínicas da Fundação Esperança, Wellington Dantas pelo apoio técnico e disponibilidade desde o início desta pesquisa.

Agradeço ainda ao professor Ricardo Bezerra por ter disponibilizado seu laboratório para a quantificação do Mercúrio.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Bioacumulação e Biomagnificação do metilmercúrio.....	18
Figura 2 – Ciclo biogeoquímico do mercúrio.....	20
Figura 3 – Atividades antrópicas que influenciam o ciclo do mercúrio.....	21
Figura 4 – Modelo toxicocinético do mercúrio inorgânico e orgânico.....	24
Figura 5 – Mapa da localização dos locais de coleta.....	30
Figura 6 – Concentrações médias de Hg por áreas de coleta.....	42

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Análise descritiva dos níveis de Hg na amostra da população estudada.....	35
Tabela 2 – Análise descritiva dos níveis de Hg por região.....	36
Tabela 3 – Perfil epidemiológico e níveis de Hg na amostra da população estudada.....	38
Tabela 4 – Perfil da Ureia na amostra Estudada.....	43
Tabela 5 – Perfil da Creatinina na amostra Estudada.....	43
Tabela 6 – Perfil da Transaminase Oxalética-TGO na amostra Estudada.....	44
Tabela 7 – Perfil da Transaminase Pirúvica-TGP na amostra Estudada.....	44
Tabela 8 – Relação dos níveis de Hg e Ureia.....	46
Tabela 9 – Relação dos níveis de Hg e Creatinina.....	47
Tabela 10 – Relação dos níveis de Hg e Transaminase Oxalética-TGO.....	47
Tabela 11 – Relação dos níveis de Hg e Transaminase Pirúvica-TGP.....	47

## RESUMO

O mercúrio (Hg) é um metal pesado que está presente em toda a crosta terrestre e dentre todos os metais contaminantes, se encontra no maior nível de toxicidade devido as suas características de biomagnificação e bioacumulação nos diferentes níveis tróficos, incluindo os seres humanos. Estudos descritos na literatura, já comprovaram que os principais órgãos alvos da ação tóxica do Hg nos seres humanos são: cérebro, pulmão, tubo digestivo, sistema renal e hepático. Levando em consideração que outros trabalhos já comprovaram que a população da região amazônica está ambientalmente exposta a esse metal, o objetivo geral desse trabalho é avaliar a relação do perfil hepático e renal com a exposição mercurial em indivíduos do município de Santarém, Pará. Trata-se de uma pesquisa de campo com abordagem observacional, descritiva e quantitativa e foi realizada no período de janeiro de 2017 a julho de 2019, em diversos locais do município de Santarém, estando dividida em área urbana, planalto e região de rios (rio Amazonas e rio Tapajós). Este trabalho está vinculado ao Protocolo de Pesquisa aprovado pelo CEP da Universidade Estadual do Pará-UEPA, sob o parecer de 1.127.108 e atendeu todos os requisitos estabelecidos na resolução 466/2012. Para obtenção dos dados foi aplicado um questionário semiestruturado e realizada coleta de sangue. A coleta de sangue foi realizada por punção venosa e foram colhidos de cada voluntário 10 mL de amostra. A dosagem do HgT foi realizada no laboratório de Bioprospecção e Biologia Molecular da Universidade Federal do Oeste do Pará-Ufopa e as dosagens enzimáticas e bioquímicas foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Fundação Esperança. Os dados obtidos através do questionário foram utilizados para traçar o perfil epidemiológico dos indivíduos através de uma análise descritiva com uso de tabelas de frequência. Para as variáveis quantitativas, foram calculadas as medidas de tendência central e dispersão (média, mediana e desvio padrão) com a utilização do programa Excel, componente do Microsoft Office® (versão 2013). Em seguida foi aplicado o teste do Qui-quadrado de Pearson, para observar a homogeneidade na distribuição da amostra em relação aos resultados (normais e alterados) dos valores para ambos os sexos, tanto para valores normais quanto alterados, dos marcadores renais e hepáticos, quanto para os níveis de Hg. Foram analisadas quatro possíveis relações: Níveis de Hg e frequência no consumo de peixes, níveis de Hg e gênero, níveis de Hg e níveis séricos de marcadores renais, níveis de Hg e níveis séricos de marcadores hepáticos. Os testes estatísticos foram realizados no software STATA 7.0, com um nível de significância de 5%. Os resultados apontam que o perfil bioquímico do rim e do fígado não apresentaram relação estatisticamente significativa com a exposição mercurial; Dos 236 indivíduos que participaram deste estudo, 78,4 % (N=185) estão expostos ao Hg; As comunidades às margens do rio Tapajós tem concentração de HgT maiores que às comunidades do Rio Amazonas; Os indivíduos que consomem peixe com alta frequência, representaram 84,3% da amostra analisada, sendo que este grupo foi o que apresentou os maiores níveis de HgT, uma média de 108,4 µg/L. Considerando que os marcadores renais (ureia e creatinina) e hepáticos (TGO e TGP), utilizados neste estudo, são marcadores comprovadamente sensíveis para lesão renal e hepática respectivamente, na amostra analisada não foi encontrado indivíduos com perfil bioquímico condizente com lesão renal e hepática. Porém uma questão importante emerge a partir desses dados: Essa população exposta precisa ser acompanhada e clinicamente precisa de orientações até que estege elucidado até quanto de concentração de Hg o organismo suporta, até responder com sinais e sintomas e/ou com alterações bioquímicas.

**Palavras chaves:** Mercúrio, Exposição, Perfil hepático, Perfil renal

## ABSTRACT

Mercury (Hg) is a heavy metal that is present throughout the earth's crust and among all contaminating metals, is found in the highest level of toxicity due to its characteristics of biomagnification and bioaccumulation at different trophic levels, including humans. Studies described in the literature, have already proved that the main target organs for the toxic action of Hg in humans are: brain, lung, digestive tract, renal and hepatic system. Taking into account that other studies have already proven that the population of the Amazon region is environmentally exposed to this metal, the general objective of this study is to evaluate the relationship of the hepatic and renal profile with mercurial exposure in individuals in the city of Santarém, Pará. field research with an observational, descriptive and quantitative approach and was carried out from January 2017 to July 2019, in various locations in the city of Santarém, being divided into urban area, plateau and region of rivers (Amazon and Tapajós Rivers). This work is linked to the Research Protocol approved by the CEP of the State University of Pará-UEPA, under the opinion of 1,127,108 and met all the requirements established in resolution 466/2012. To obtain the data, a semi-structured questionnaire was applied, and blood was collected. Blood collection was performed by venipuncture and 10 mL of sample was collected from each volunteer. The measurement of HgT was carried out in the Bioprospecting and Molecular Biology laboratory of the “*Universidade Federal do Oeste do Pará-Ufopa*” and the enzymatic and biochemical measurements were carried out in the Clinical Analysis Laboratory of the “*Fundação Esperança*”. The data obtained through the questionnaire were used to trace the epidemiological profile of the individuals through a descriptive analysis using frequency tables. For the quantitative variables, measures of central tendency and dispersion (mean, median and standard deviation) were calculated using the Excel program, a component of Microsoft Office® (version 2013). Then Pearson's chi-square test was applied to observe the homogeneity in the sample distribution in relation to the results (normal and altered) of the values for both sexes, both for normal and altered values, of the renal and hepatic markers, as for Hg levels. Four possible relationships were analyzed: Hg levels and frequency of fish consumption, Hg levels and gender, Hg levels and serum levels of renal markers, Hg levels and serum levels of hepatic markers. The statistical tests were performed using the STATA 7.0 software, with a significance level of 5%. The results show that the biochemical profile of the kidney and liver did not show a statistically significant relationship with mercurial exposure; Of the 236 individuals who participated in this study, 78.4% (N = 185) are exposed to Hg; Communities on the banks of the Tapajós River have higher HgT concentrations than communities on the Amazon River; The individuals who consume fish with high frequency, represented 84.3% of the analyzed sample, being that this group had the highest levels of HgT, an average of 108.4 µg / L. Considering that renal (urea and creatinine) and hepatic (TGO and TGP) markers, used in this study, are proven to be sensitive markers for kidney and liver damage respectively, in the analyzed sample, no individuals with a biochemical profile consistent with kidney and liver damage were found. However, an important question emerges from these data: This exposed population needs to be monitored and clinically needs guidance until it is elucidated how much Hg concentration the body can handle, until it responds with signs and symptoms and / or with biochemical changes.

**Key words:** Mercury, exposure, liver profile, renal profile.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>1.1 Problematização.....</b>	<b>15</b>
<b>1.2 Hipótese .....</b>	<b>15</b>
<b>1.3 Justificativa .....</b>	<b>15</b>
<b>1.4 Objetivos.....</b>	<b>17</b>
1.4.1 Geral .....	17
1.4.2 Específicos.....	17
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>18</b>
<b>2.1 O mercúrio .....</b>	<b>18</b>
<b>2.2 Fontes do mercúrio.....</b>	<b>19</b>
2.2.1 Fontes naturais .....	19
2.2.2 Fontes antrópicas .....	20
<b>2.3 Exposição do Homem ao Hg na região Amazônica .....</b>	<b>22</b>
<b>2.4 Efeitos Tóxicos do mercúrio na saúde humana .....</b>	<b>23</b>
<b>2.5 Marcadores renais .....</b>	<b>26</b>
2.5.1 Creatinina .....	26
2.5.2 Uréia .....	27
<b>2.6 Marcadores hepáticos .....</b>	<b>27</b>
2.6.1 Transaminase Pirúvica (TGP) .....	28
2.6.2 Transaminase Oxalacética (TGO) .....	28
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1 Tipo de Pesquisa .....</b>	<b>30</b>
<b>3.2 Aspectos éticos da pesquisa.....</b>	<b>30</b>
<b>3.3 Local da pesquisa.....</b>	<b>30</b>
<b>3.4 Fatores de inclusão e exclusão .....</b>	<b>31</b>
<b>3.5 Coleta de dados .....</b>	<b>32</b>
<b>3.6 Preparo das amostras.....</b>	<b>32</b>
<b>3.7 Realização das dosagens.....</b>	<b>33</b>
3.7.1 Dosagem do Hg .....	33
3.7.2 Dosagens séricas.....	33
<b>3.8 Análise de dados .....</b>	<b>34</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>4.1 Quantificação dos níveis de mercúrio.....</b>	<b>36</b>
<b>4.2 Perfil epidemiológico .....</b>	<b>38</b>

<b>4.3 Análises séricas .....</b>	<b>43</b>
4.3.1 Análise do perfil renal .....	43
4.3.2 Relação dos níveis de Hg e o perfil renal .....	44
4.3.3 Análise do perfil hepático.....	47
4.3.4 Relação dos níveis de Hg e o perfil hepático.....	47
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>50</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>52</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>60</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>62</b>
Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	62
Apêndice B - Questionário .....	64

## 1. INTRODUÇÃO

O mercúrio (Hg) é um metal pesado conhecido e utilizado pela humanidade desde os tempos remotos, relatos indicam seu uso há mais de 3.500 anos. Registros da história da humanidade, indicam que o metal pesado já era utilizado para fins religiosos, decorativos e cosméticos pelos povos da antiguidade, desde a época dos antigos gregos e romanos (MOREAU, 2011). No século IV a.C Aristóteles fez a primeira referência escrita deste metal, nomeando o elemento químico de prata líquida, dando origem ao símbolo Hg que hoje é utilizado (MIRANDA, 2007).

No ramo da medicina, há relatos de sua utilização como medicamento antes do tempo de Buda por volta de 500 anos a.C (MIRANDA, 2007). No período entre o século XV até o início do século XX foi utilizado para o tratamento da sífilis, uma doença infecto contagiosa causada por uma bactéria o *Treponema pallidum*, e hoje se encontra em diversas aplicações, que incluem desde o uso em amálgamas odontológicas até processos industriais (como a fabricação de lâmpadas fluorescentes e termômetros), além de seu uso em larga escala em atividades de extração de ouro (COSTA, 2014).

Este elemento químico é um metal pesado que está presente de forma ubíqua em toda a crosta terrestre. Seu ciclo natural vem sendo alterado de acordo com a atividade do homem no meio ambiente. Há relatos que fontes antrópicas de emissão de Hg, principalmente a prática da mineração na bacia amazônica, depositaram um montante de mais de 200.000 toneladas de Hg nos estuários amazônicos (UNEP, 2013).

No meio ambiente existem várias formas de Hg. As mais comuns são: o mercúrio metálico ( $\text{Hg}^0$ ), mercúrio mercurioso ( $\text{Hg}^+$ ), e o mercúrio mercúrico ( $\text{Hg}^{++}$ ). Do ponto de vista químico é importante compreender que, suas diferentes formas físicas tem importância na toxicologia ambiental, pois este metal pode ser encontrado ainda na forma gasosa como mercúrio elementar ( $\text{Hg}^0$ ), e dimetilmercúrio ( $(\text{CH}_3)_2 \text{Hg}$ ), dissolvido na forma de mercúrio mercúrico ( $\text{Hg}^{++}$ ), ou associado ao material particulado e em formas orgânicas de metil mercúrio (COELHO SOUZA, 2007).

Todas as formas de Hg presentes no ambiente podem causar efeitos danosos a saúde humana. Essas diferentes formas, estão intimamente ligadas ao tempo e forma de exposição, mas a forma metilada assume maior relevância pelas suas especificidades toxicológicas (CLARKSON, 1997).

O Hg metálico é emitido para a atmosfera através de fontes naturais (atividades vulcânicas), por atividades antrópicas (desmatamento, queimadas e garimpagem do ouro) ou

ainda proveniente de outras fontes. A partir dessa emissão ele é biotransformado e incorporado à cadeia alimentar, principalmente nos peixes carnívoros, devido ao processo de biomagnificação (SILVEIRA, 2004).

Neste sentido existe uma vasta literatura que afirma que o consumo do pescado se torna uma via de exposição direta para quem consome peixe em sua dieta. Do ponto de vista epidemiológico primeiramente a preocupação era a exposição das comunidades ribeirinhas a compostos organomercuriais, como o metilmercúrio (MeHg) (BRANCHES, 1993). Visto que, estudos realizados em comunidades ribeirinhas da Amazônia já revelaram teores elevados de HgT na musculatura de peixes consumidos por essas populações, e índices elevados de Hg e MeHg em amostras de cabelo, configurando uma exposição crônica nessas comunidades (PINHEIRO et al., 2008).

Esta forma orgânica de Hg é facilmente absorvida e ao contrário do que se verifica no mercúrio inorgânico, o MeHg é excretado principalmente pelas fezes. De todo Hg absorvido pelo organismo cerca de 90% é eliminado pelas fezes e o restante pela urina. Porém antes de ser eliminada esta forma altamente nociva, é distribuída e passa por órgãos como fígado e rim, cai na corrente sanguínea e atinge o Sistema Nervoso Central-SNC, sendo que esta forma também tem capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e a placenta em mulheres grávidas (AZEVEDO, 2003).

Atualmente, diferente das pesquisas de Branches (1993), a preocupação com a exposição mercurial, vai além das comunidades ribeirinhas. Todos os indivíduos que consomem peixe com frequência estão sob o risco de exposição. Santarém é uma cidade portuária, banhada por dois grandes rios, isso propicia a facilidade de pescado na mesa da população como fonte proteica. Além do mais a culinária local é rica em pratos que contenham peixes de topo de cadeia como tambaqui, tucunaré, pirarucu dentre outros.

Uma vez exposto à forma mais tóxica do Hg, (o MeHg) o alvo principal é o SNC, embora o fígado, rins, e os sistemas cardiovascular, gastrointestinal e imune também possam ser afetados, provocando sinais e sintomas muito inespecíficos (AKAGI et al., 1995; MALM, 1998; HARADA et al., 2001; GRANDJEAN et al., 2010).

Neste sentido algumas dosagens séricas como uréia e creatinina são bastante sensíveis em casos de lesões renais (SODRÉ, 2007) e as transaminases são bastante utilizadas na avaliação hepática (ZAVARIZ, 1993). Com a compreensão de que estar exposto não significa estar doente, avaliar dosagens séricas sensíveis a possíveis lesões a nível hepático e renal de indivíduos expostos pode favorecer uma alternativa a fim de buscar tratamento precocemente.

## **1.1 Problematização**

Na literatura vários autores já comprovaram que o solo amazônico possui quantidades de Hg diferente de outros lugares do planeta. Associado a isso, essa região tem histórico de garimpagem na década de 80 e atualmente tem alta predominância de desmatamento e queimadas o que leva a crer que na Amazônia a exposição ao Hg pode ser considerada crônica. Levando em consideração que a toxicocinética e a toxicodinâmica desse metal perpassa pelo fígado e pelo rim, o problema do presente estudo pode ser definido através do seguinte questionamento: Qual a relação do perfil hepático e renal com a exposição mercurial no município de Santarém, Pará?

## **1.2 Hipótese**

Os indivíduos expostos ao mercúrio no município de Santarém-Pará, apresentam níveis enzimáticos hepáticos e marcadores renais alterados, sugerindo assim uma possível associação da exposição ao Hg com lesões hepáticas e renais.

## **1.3 Justificativa**

As atividades de garimpo por muito tempo foram consideradas como as principais fontes de contaminação por Hg na Amazônia (GURJÃO et al., 2010). Na década de 1980, a Bacia do rio Tapajós, no Estado do Pará, foi responsável por cerca de 50% do ouro produzido no Brasil, sendo que a maior concentração de garimpos estava localizada nos municípios de Itaituba e Jacareacanga (SANTOS, 2003).

Entretanto, tem sido demonstrado nas últimas décadas que além da exploração da mineração, outras fontes de emissões de Hg também contribuem para o aumento do metal na biota aquática da Amazônia, tais como o desmatamento, as queimadas, a destruição das raízes dos solos e construção de hidroelétricas (GURJÃO et al., 2010).

Essas diferentes formas de emissão do Hg no ambiente amazônico, contribuem para incorporação do metal na cadeia alimentar aquática chegando finalmente até o homem. Sabe-se que a principal rota de contaminação do homem pela forma mais nociva do Hg (o MeHg) ocorre através da ingestão de peixes contaminados, onde no Brasil a região Amazônica é a mais estudada e os valores de Hg total (HgT), em alguns casos, foram superiores aos permitidos pela legislação (BISINOTI; JARDIM, 2004).

É importante compreender que especificamente na Amazônia, a exposição mercurial através do consumo de peixes contaminados se dá por pequenas concentrações e por um período de tempo prolongado, caracterizando uma exposição crônica (SANTOS, 2003). Os principais órgãos alvos da ação tóxica do Hg são: cérebro, pulmão, tubo digestivo e fígado (WORL, 1980; CLARKSON, 1972). Esse metal pode causar ataque direto no SNC, apresentando como sinais: parestesia, mal-estar e visão turva. Em casos extremos de intoxicação, o Hg pode causar constrição do campo visual, surdez, disartria e até mesmo dano cerebral a ponto de levar o indivíduo a óbito (CLARKSON, 1997).

Uma vez dentro do corpo humano, a bioquímica do Hg é regida pela alta afinidade com as ligações de grupamentos tióis, mais especificamente enxofre (-SH), encontrado especificamente em proteínas de baixo peso molecular. A nível celular, esse metal possui a capacidade de gerar espécies reativas que podem levar a célula a um estresse oxidativo, levando o indivíduo a desenvolver diferentes tipos de efeitos adversos como resultado dessa exposição (GROTTO, 2010).

Pesquisas sobre a questão da contaminação mercurial na região Amazônica vêm sendo amplamente crescente. Estudos têm sido realizados para avaliar e quantificar as concentrações de mercúrio presentes na água, solo, sedimentos, peixes e humanos. Têm-se também dado especial atenção sobre o impacto provocado por esse metal nas populações expostas, visto que a concentração de Hg encontrada nos peixes da região é alta (BORTOLI, 2009). Porém, poucas pesquisas nessa região têm revelado interesse de compreender a clínica dos indivíduos e correlacionar com os níveis mercuriais, visto que os sinais e sintomas da exposição são muito inespecíficos.

Na literatura está muito bem definido que os principais órgãos alvos da ação tóxica do Hg são: cérebro, pulmão, tubo digestivo e fígado (WORL, 1980; CLARKSON, 1972). Desse modo justifica-se a realização de uma pesquisa que avalie o perfil hepático através da dosagem das enzimas de transaminases e renal com a dosagem de ureia e creatinina sérica, de indivíduos ambientalmente expostos ao Hg no município de Santarém, para verificar se existe uma relação entre perfil hepático e renal com os níveis de mercúrio.

Traçar esse perfil de acordo com os níveis de Hg, pode sugerir uma alternativa de detectar precocemente possíveis lesões hepáticas e renais. Haja vista que, são exames de alta sensibilidade nas funções em questão e que podem ser incorporados na rotina de investigação, além de serem de baixo custo, quando comparados com os exames de triagem a nível de SNC.

## **1.4 Objetivos**

### **1.4.1 Geral**

- Avaliar a relação do perfil hepático e renal com a exposição mercurial em indivíduos do município de Santarém, Pará.

### **1.4.2 Específicos**

- Caracterizar o perfil epidemiológico dos indivíduos participantes da pesquisa;
- Relacionar os dados epidemiológicos com a exposição mercurial;
- Verificar se existe associação dos níveis de mercúrio com o perfil hepático e renal dos indivíduos analisados.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 O mercúrio

O Hg é um elemento raro quando comparado aos outros metais, pois ocupa o décimo sexto no conjunto dos elementos conforme a abundância na terra. É o único metal líquido nas condições normais de temperatura e pressão, possui como sinonímia mercúrio coloidal, prata líquida, mercúrio metálico entre outros. Pertence ao grupo II B da tabela periódica, seu número atômico é 80, massa molecular relativa de 200,61, densidade de 13,534g/cm<sup>3</sup> a 25<sup>0</sup> C, solubilidade em água de 0,28 umoles/L a 25 C, ponto de fusão de -38,9 C, ponto de ebulição de =356,6 C e numeração CAS 7439-97-3. Apresenta-se no estado elementar (Hg<sub>2</sub><sup>+2</sup>) como íon mercurioso e íon de mercúrico (Hg<sup>2+</sup>), os quais formam um grande número de compostos inorgânicos e orgânicos (AZEVEDO, 2003).

O elemento Hg é um metal pesado encontrado naturalmente em todo o globo terrestre, seja no ar, na água ou nos solos. O Hg está presente em muitos minérios explorados durante anos, principalmente no mineral cinábrio, que é utilizado para extração e obtenção do Hg (UNEP, 2008).

O Hg apresenta, dentre todos os metais contaminantes, o maior nível de toxicidade devido as suas características de biomagnificação e bioacumulação nos diferentes níveis tróficos, (Figura 1), além de possuir alta afinidade por moléculas orgânicas de baixo peso molecular (LACERDA; MALM, 2008).

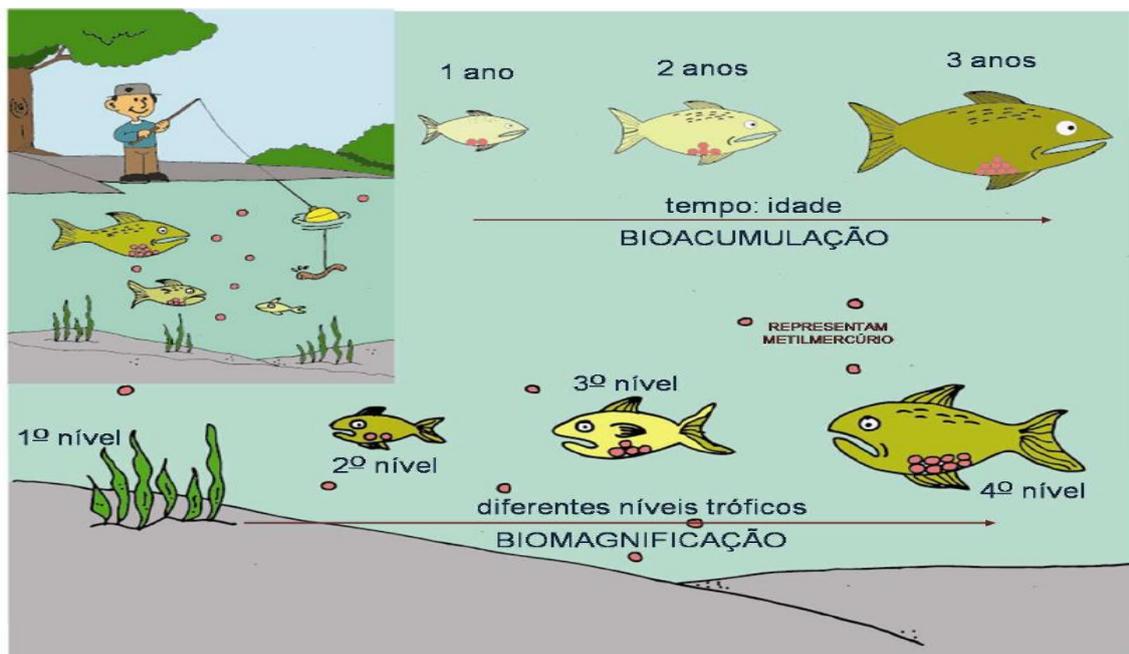


Figura 1: Bioacumulação e Biomagnificação do metilmercúrio (ROCHA, 2009).

A sua disponibilidade no ambiente se dá de muitas formas físicas e químicas. O Hg de natureza metálica ou elementar ( $\text{Hg}^0$ ) é observada no estado líquido, em temperatura ambiente, e de cor prata. O Hg também pode se apresentar na forma de íons ( $\text{Hg}^{2+}$  ou  $\text{Hg}^{3+}$ ) que tem como característica principal, a instabilidade da ligação entre os átomos de Hg. A forma metilada do Hg, é o MeHg e é considerado a espécie mais tóxica para saúde humana capaz de causar danos irreversíveis ao sistema nervoso do indivíduo. Contudo, todas as formas de Hg presentes no ambiente podem causar efeitos adversos a saúde humana que está intimamente ligado ao tempo e forma de exposição (CLARKSON, 1997).

## **2.2 Fontes do mercúrio**

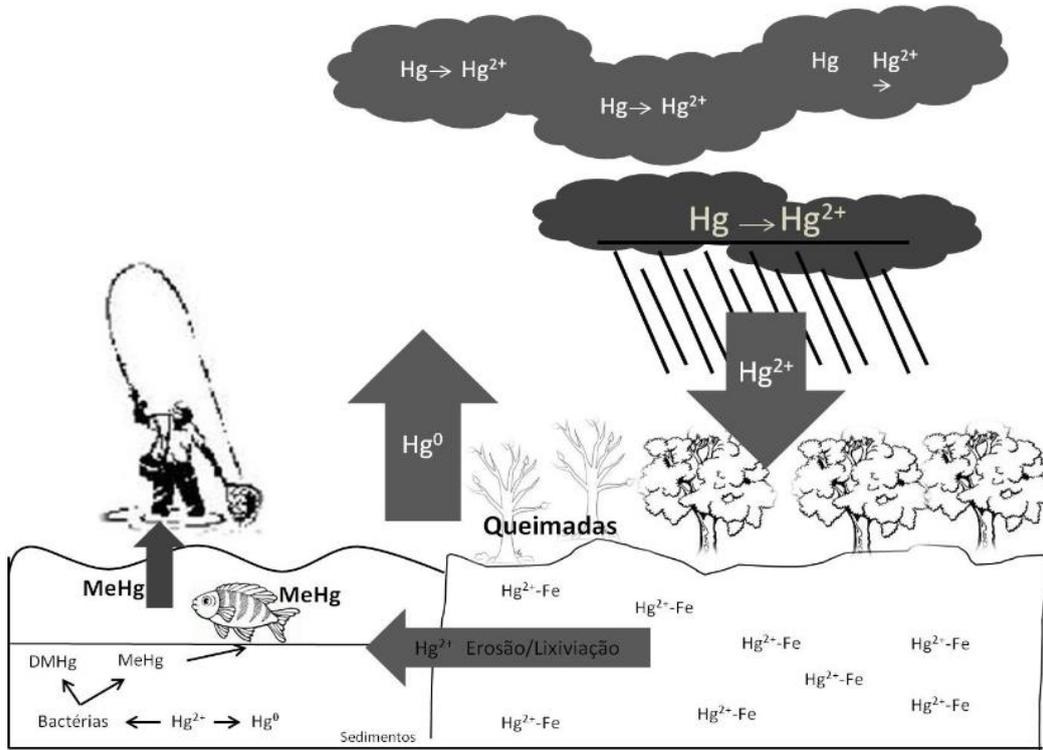
As fontes do mercúrio se constituem em fontes naturais e fontes antrópicas. As fontes naturais são aquelas que acontecem naturalmente sem a interferência do homem. As fontes antrópicas são aquelas resultantes da ação do homem na natureza como desmatamento, queimadas e garimpagem (UNEP, 2008).

### **2.2.1 Fontes naturais**

O Hg está presente de forma ubíqua em toda a crosta terrestre mantendo-se em equilíbrio devido ao seu ciclo natural de emissão e liberação de Hg para o ambiente. Para a atmosfera, a emissão de Hg pode ocorrer através de erupção de vulcões que são capazes de lançar toneladas de partículas de Hg de uma só vez. Uma vez na atmosfera, o Hg se apresenta na forma volátil e estável do vapor de Hg ( $\text{Hg}^0$ ) que devido a essa estabilidade, pode ser transportado a outros lugares, até mesmo em escala global, com o auxílio da dispersão do vento, assim ocorre a primeira parte do ciclo do ciclo (LACERDA; MALM, 2008).

A segunda parte do ciclo é a deposição atmosférica, onde o Hg que está presente na atmosfera tende a ser depositado nas superfícies de rios, lagoas, oceanos, e solos fazendo parte de sua composição estrutural (Figura 2). Por fim, o Hg presente na superfície dos rios se encontram na forma de íon metálico e podem ser volatizados e remobilizados para a atmosfera ou sofrer reações e se transformar em MeHg, enquanto que nas superfícies terrestres, o Hg também pode ser volatizado para a atmosfera ou remobilizado para os rios através de inundações, completando seu ciclo para reiniciar novamente (UNEP, 2013).

Figura 2: Ciclo biogeoquímico do mercúrio. MeHg (metilmercúrio); DMHg (dimetilmercúrio);  $Hg^0$  (mercúrio metálico);  $Hg^{2++}$  (mercúrio iônico).



Fonte: Modificado de Weisserman et al., 2001.

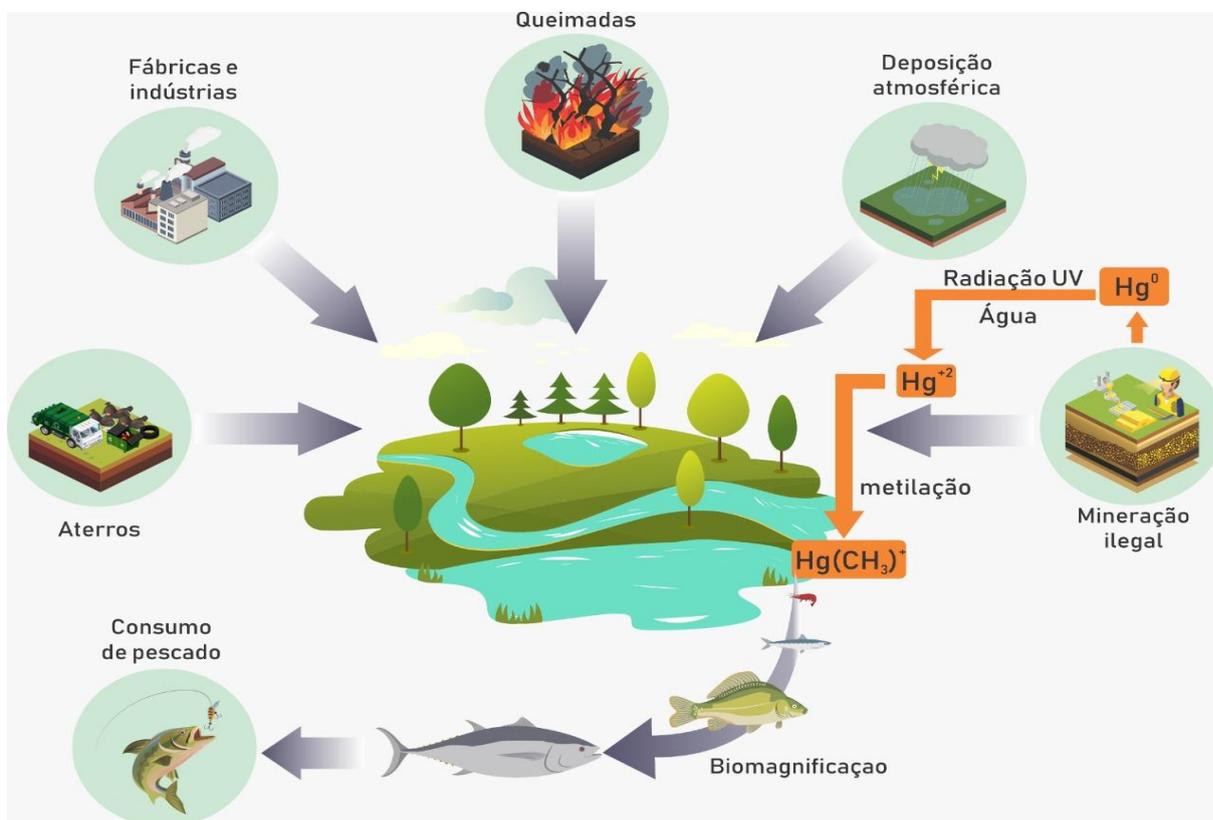
### 2.2.2 Fontes antrópicas

As alterações no ciclo biogeoquímico do Hg teve seu início em meados da década de 80, com o alavanque da revolução industrial baseado na queima de materiais fósseis e seus afins, ou seja, os ramos das indústrias que fazem o uso de altas temperaturas tem contribuído intensamente para um grande aumento de emissão de Hg onde, através da queima de carvão, lixo municipal, combustão de metais ferrosos e cimento, remobilizaram o Hg para a atmosfera (UNEP, 2013; FITZGERALD; LAMBORG, 2007).

Além disso, os estuários aquáticos também sofrem remobilização do Hg através dos efluentes despejados pelas indústrias diretamente nos rios e lagos (LACERDA; MALM, 2008). Um exemplo relatado deste despejo de efluentes industriais contendo Hg é o caso da doença de Minamata, um dos primeiros relatos de contaminação mercurial causada por descarga de resíduos industrial no estuário aquático do Japão que continha MeHg em sua composição e contaminou a biota aquática expondo a população a uma contaminação crônica do Hg (HARADA, 1995).

Outras atitudes de intervenção humana para a remobilização do Hg estão inseridas nos processos agroindustriais, como o desmatamento, as queimadas e a atividade agrícola, fábricas e indústrias e aterros.

Figura 3: Atividades antrópicas que influenciam o ciclo do mercúrio



Fonte: MOTA; VIEIRA, 2020.

Em relação às queimadas de grandes áreas, um exemplo é a queima de hectares de cana-de-açúcar que contribui para a emissão de Hg na atmosfera (LACERDA et al., 2002). A queimada de florestas propicia um aumento na concentração de vapor de Hg na atmosfera influenciando no seu tempo de permanência, e intensificado, assim, a deposição de Hg nos estuários (Bastos; Lacerda, 2004). Além disso, o uso de compostos agrícolas que possuem Hg em sua composição tendem a aumentar os níveis de Hg nos solos (CLARKSON, 1997).

O desmatamento é outro fator agravante, principalmente para utilização de pastagens para criação de bovino e área para agricultura, pois a retirada da camada florestal tende a expor o solo a altas temperaturas, o que influencia diretamente na biogeoquímica do Hg presente no solo, favorecendo a conversão para vapor de Hg que é lançado para atmosfera, além do que, a ausência da camada florestal expõe o solo a processos de erosão, carregando o Hg para os estuários aquáticos (LACERDA et al., 2004).

Além dos exemplos supracitados, na atividade agrícola, o uso de compostos agrícolas que possuem Hg em sua composição, também contribuem para o desequilíbrio do ciclo do Hg, ao serem utilizados com frequência tendem a aumentar os níveis de Hg nos solos (CLARKSON, 2007).

Especificamente da Amazônia, outro fator que contribuiu para a deposição do Hg foi a demanda crescente pela mineração de ouro que despejou toneladas de Hg, oriunda desta atividade, nos rios amazônicos. A procura pelo ouro já era uma prática antiga que nos remonta para meados do século XVIII, onde já se fazia uso do processo de amalgama é queimado com maçarico ou frigideira, e o Hg é volatilizado para atmosfera. Estima-se que durante todos esses anos, até o fim dos anos 80 foram lançados no ambiente um total de mais de 200.000 toneladas de Hg (LACERDA; SOLOMONS, 1998).

Embora estas estimativas sejam alarmantes, é incerto prever a quantidade de Hg depositado no ambiente Amazônico (WASSERMAN et al., 2001). Entretanto, os impactos causados pela atividade mineradora refletem diretamente aos efeitos a saúde humana devido a exposição a Hg. Na bacia do Rio Tapajós, apesar do declínio da mineração, as populações habitantes das regiões próximas dos garimpos, estão sob risco de exposição crônica ao metal com níveis de concentração de até 20 microgramas/g, níveis acima do estipulado pelo Organização Mundial de Saúde (OMS), que é 10 microgramas/g (NEVADO et al., 2010).

### **2.3 Exposição do Homem ao Hg na região Amazônica**

A atividade humana de mineração nas bacias hidrográficas da Amazônia aumentou o montante de Hg presente nos solos e águas, colocando o homem em risco de exposição ao Hg. Existem dois tipos de exposição humana ao Hg: A exposição ocupacional e a exposição ambiental (UNEP, 2008).

A exposição ocupacional diz respeito a exposição direta ao vapor de Hg oriundo da amalgamação, em que o indivíduo inala diretamente o vapor de Hg e este é capaz de atingir o pulmão e trato respiratório, como por exemplo a inalação do vapor de mercúrio utilizado na indústria de cloro-soda, na fabricação de lâmpadas fluorescentes, na preparação, aplicação e descarte de amálgama dentário e na atividade mineradora, onde o Hg metálico é empregado na extração do ouro (MOREAU, 2011).

A exposição ambiental é ocasionada pela ingestão de peixe contaminado por MeHg (UNEP, 2013). O Hg presente na atmosfera, quando depositado no ambiente aquático, sofre reações de complexação de compostos orgânicos ocasionados por bactérias, que transformam

o Hg inorgânico ( $\text{Hg}^2$ ) em orgânico, MeHg. Essas reações são fortemente favorecidas em condições anóxicas, ou seja, com níveis insuficientes de oxigênio, levemente ácido, alta taxa de atividade microbiológica e grande concentração de matéria orgânica (UNEP, 2008; LACERDA; MALM, 2008). Uma vez dissolvido na água, o Hg torna-se biodisponível e pode ser incorporado na biota aquática facilmente, e tende a se acumular em níveis mais altos da cadeia alimentar num processo denominado de biomagnificação (CLARKSON, 2003).

O Hg está presente também no ar, numa proporção menor que  $10 \text{ ng} / \text{m}^3$ , desse total apenas 22% são monometilmercúrio e dimetilmercúrio. Assim, a quantidade média de metilmercúrio que a população absorve através do ar é muito pequena  $<0,04 \text{ } \mu\text{g} / \text{de Hg}$ . Já no pescado, 90% de mercúrio presente na musculatura de muitas espécies existe na forma de metilmercúrio (HONG, 2012). Portanto, essas comprovações levam a crer que o ar não é uma importante fonte de exposição ao metilmercúrio, quando comparado com o consumo de peixes contaminados.

Na Amazônia a preocupação com o mercúrio surgiu em meados dos anos 80, à medida que o garimpo, iniciado em 1979, promoveu o lançamento de importantes quantidades do metal no ambiente. A utilização de Hg para a exploração do ouro ficou conhecida como “processo de pátio”. Esse processo consiste em separar as partículas mais pesadas numa espécie de bacia e acrescentar o mercúrio, que irá se fixar as partículas formando um aglomerado denominado amálgama. Esta amálgama é aquecida numa espécie de frigideira, onde o Hg se volatiliza, ficando apenas as partículas de ouro (WASSERMAN, 2001).

Desde então, muitos trabalhos foram realizados a fim de estimar o nível de exposição ambiental dos indivíduos residente na região de rios Amazônicos. Através do nível de Hg encontrados em peixes, Castro et al., (2016) verificaram exposição ao Hg através da alimentação de peixes contaminados com altos níveis de Hg na bacia Amazônica, os mesmos pesquisadores confirmaram ainda, que os peixes com maior nível de contaminação são aqueles de maior nível da cadeia trófica.

Outro trabalho objetivou identificar níveis de mercúrio total (Hg-T) nos peixes que são comercializados no Mercado Ver-O-Peso em Belém, Pará e observaram uma contaminação de Hg-T próxima ao limite recomendado pelo OMS (AMARO, 2014).

#### 2.4 Efeitos Tóxicos do mercúrio na saúde humana

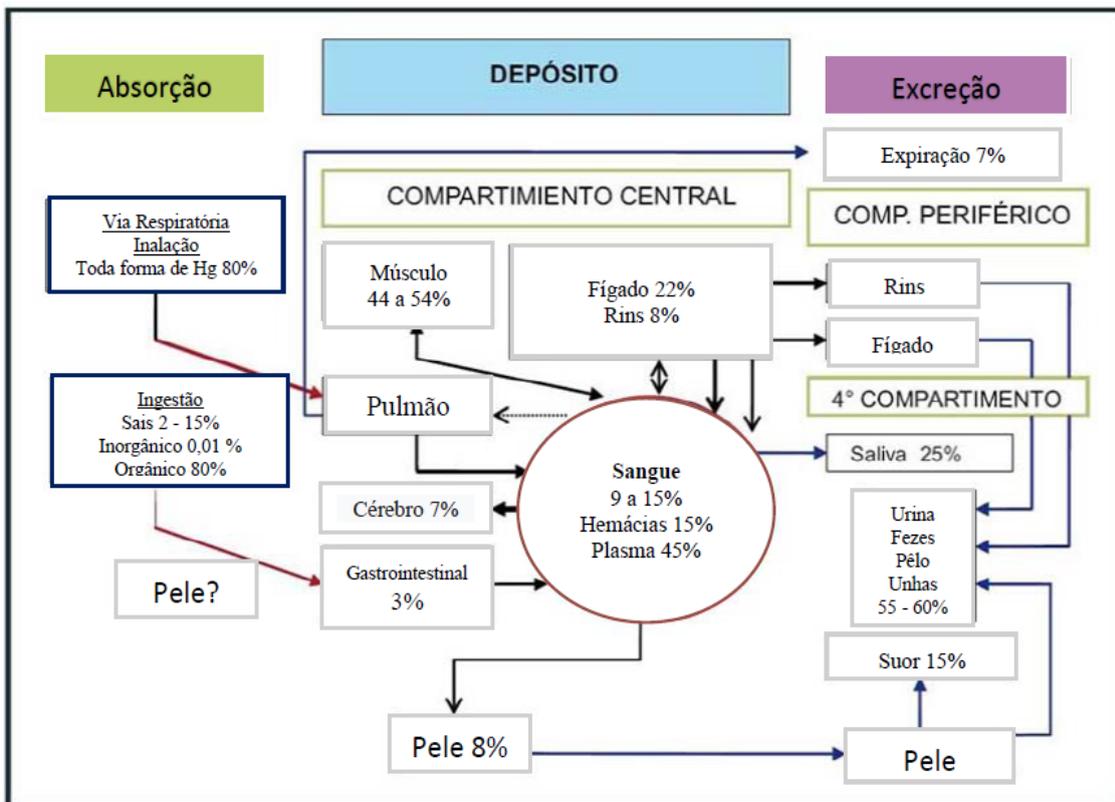
A maioria dos casos relatados sobre a exposição humana ao Hg é através da ingestão de peixes contaminados com MeHg que está concentrado principalmente nas musculaturas dos

peixes (UNEP, 2008). Uma vez dentro do corpo humano, a bioquímica do Hg é regida pela alta afinidade com as ligações de grupamentos tióis, mais especificamente enxofre (-SH), encontrado principalmente em proteínas e moléculas de baixo peso molecular.

Para entender a complexidade dos efeitos tóxicos desse xenobiótico, se faz necessário compreender as vias de exposição, o processo de absorção, distribuição e excreção do Hg, num processo denominado de toxicocinética e os processos danosos que alguns órgãos podem sofrer diante de uma exposição crônica, num processo denominado toxicodinâmica (AZEVEDO, 2003).

Após a absorção da espécie química de Hg, pela via de exposição (inalação, cutânea e oral), o Hg estará presente na corrente sanguínea e será distribuído pelo organismo (Figura 4). Essa distribuição poderá chegar a um estado de equilíbrio, dependendo de fatores como: grau de oxidação do Hg, duração da exposição, dose, concentração dos compostos de Hg nos distintos compartimentos sanguíneos, concentração em relação as sulfidrilas livres, afinidade do Hg com compostos celulares e velocidade da associação e dissociação do complexo mercúrio-proteína (ESPANOL, 2001).

Figura 4: Modelo toxicocinético do mercúrio inorgânico e orgânico



Fonte: Adaptado de RAMÍREZ, 2008.

A via de exposição de maior interesse toxicológico é a via oral, por se tratar de uma espécie mercurial muito nociva, o metilmercúrio. Em mulheres grávidas, após a absorção a distribuição do metilmercúrio leva cerca de cinco dias para atingir o equilíbrio, então atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica, concentrando-se no cérebro. O transporte pelos tecidos, parece ser mediado pela formação de um complexo, cisteína-metilmercúrio (AZEVEDO, 2003).

No homem, a relação entre a concentração de Hg no cérebro e no sangue varia entre 5:1 e 10:1. Quanto ao cabelo, essa relação chega a ser de 250:1 ou 300:1. Em outros tecidos como o muscular e o hepático, a relação não vai além do fator 2 ou 3, e as concentrações mais elevadas se verificam no córtex renal. No músculo o mercúrio apresenta-se quase inteiramente sob a forma metilada, enquanto que no fígado e nos rins uma proporção considerada mostra-se sob a forma inorgânica. Nas células hepáticas o metilmercúrio forma complexos solúveis com a cisteína e o glutathione, os quais são então secretados na bile e reabsorvidos no trato gastrointestinal (AZEVEDO, 2003).

A eliminação do Hg no organismo humano ocorre pelos rins, fígado (via bile), mucosa intestinal, glândulas sudoríparas e salivares, pele e leite. A via sudorípara ocorre por mecanismos ainda não definidos. Já as vias renal (urina) e gastrointestinal (fezes), são responsáveis pela maior eliminação do Hg (SWIFT, 1997). Maior parte do mercúrio absorvido, é eliminada após um período de 60 a 70 dias. Contudo traços podem ser detectados no organismo por meses ou anos.

O principal efeito que o Hg pode causar no corpo humano, é o ataque direto ao SNC, que pode causar parestesia, mal-estar e visão turva, sendo estes sintomas não específicos. Em casos extremos de intoxicação, o Hg pode causar constrição do campo visual, surdez, disartria e até mesmo danificar o cérebro causando a morte do indivíduo (CLARKSON, 1997).

Na literatura encontra-se relatos de outros efeitos como, gastrointestinal, ocasionado pela ingestão de água contaminada com Hg causando diarreia e colite ulcerativa. Efeitos respiratórios devido à inalação direta do vapor de Hg que pode acarretar em pneumonia (NORBERG et al., 2007).

Já, Micaroni (2000), aponta o tremor, vertigem, entorpecimento, dor de cabeça, caibrãs, fraqueza depressão, distúrbios visuais, dispnéia, tosse, inflamações gastrointestinais, queda de cabelo, náuseas e vômitos como principais sintomas associados à toxicidade por exposição mercurial.

## 2.5 Marcadores renais

Na prática clínica, as alterações da função renal são geralmente detectadas pela estimativa da filtração glomerular, através da depuração da creatinina endógena, das dosagens séricas de uréia, de creatinina, da análise do sedimento urinário e da quantificação da proteinúria (CAQUET, 2011).

Em geral, os exames laboratoriais que avaliam a função renal tentam estimar a taxa de filtração glomerular (TFG), definida como o volume plasmático de uma substância que pode ser completamente filtrada pelos rins em uma determinada unidade de tempo. A TFG é uma das mais importantes ferramentas na análise da função renal, sendo também um indicador do número de néfrons funcionais (MOTTA, 2009).

### 2.5.1 Creatinina

Avaliar a função dos rins é de grande importância na prática clínica e médica. Tanto em termos de diagnóstico e prognóstico, quanto de análise de respostas terapêuticas. A filtração glomerular (FG) é a maneira mais apropriada de avaliar a função renal. Para este fim, solicitar a quantificação dos níveis séricos da creatinina é prática comum nos consultórios médicos (PRATES, 2007).

A creatinina é originada partir da creatina muscular. A transformação de creatina em creatinina acontece nos músculos, no qual entre 1% a 2% da creatina livre se converte espontânea e irreversivelmente em creatinina todos os dias. Assim, a quantidade de creatinina produzida no organismo depende da quantidade de massa muscular e não apresenta grandes variações diárias (CAQUET, 2011).

Esse produto é filtrado livremente na unidade funcional do rim, o glomérulo. Ao contrário da uréia, a creatinina é ativamente secretada em uma pequena parcela, mas o suficiente para superestimar a TFG. A quantidade secretada não é constante e depende do indivíduo e da concentração plasmática desse analito, dificultando a determinação de uma constante de secreção. Em termos gerais, entre 7% a 10% da creatinina presente na urina é secretada (SANTOS, 2005).

### 2.5.2 Uréia

Quando as proteínas são degradadas no organismo, o principal metabólito nitrogenado resultante dessa degradação é a ureia. Sendo que 90% desse produto são excretados pelos rins e correspondem a aproximadamente 75% do nitrogênio não-protéico excretado pelo corpo. O restante da ureia é eliminado principalmente pelo intestino e pela pele. As proteínas são destruídas através de processo denominado por proteólise que, geralmente, é mediado por enzimas. Várias enzimas têm a capacidade de degradar as proteínas, algumas delas com ações bem específicas, outras, agindo em sítios comuns a todas as proteínas (SODRÉ et al., 2007).

Após a lise das proteínas em aminoácidos, a biossíntese da uréia se dá exclusivamente em processo hepático intracelular, no qual o nitrogênio contido no aminoácido é convertido em uréia por um ciclo enzimático. A principal utilidade clínica da uréia parece estar na determinação em conjunto com a creatinina. A razão uréia sérica/creatinina sérica pode indicar estados patológicos diferentes. Valores de uréia abaixo do esperado podem ser encontrados em patologias como a necrose tubular aguda, baixa ingestão de proteínas, condições de privação alimentar ou redução da síntese de uréia por insuficiência hepática (NICOLL, 2014).

A análise dessa razão elevada pode ser feita de forma dicotomizada com a creatinina dentro do valor de referência, indicando processos que levam a diminuição do fluxo sanguíneo renal, aumento na ingestão proteica, ou sangramento gastrointestinal; e com a creatinina acima do valor normal, denotando processos obstrutivos pós-renais, como tumores ou estenose de vias urinárias. Outra utilidade da uréia está na sua dosagem urinária, que pode fornecer informação crucial no campo da nutrição e tem sido utilizada em pacientes internados para monitoramento de dietas especiais (SODRÉ, 2007).

## 2.6 Marcadores hepáticos

Para avaliar a função hepática os exames mais utilizados são transaminase pirúvica (TGP), também chamada de alanina-aminotransferase (ALT); transaminase oxalacética (TGO), também chamada de aspartato-aminotransferase (AST); Gama GT e Fosfatase Alcalina. Estes exames já foram relatados na avaliação da função hepática de trabalhadores expostos ao mercúrio numa fábrica de lâmpadas fluorescentes (ZAVARIZ, 1993).

Embora essas enzimas não sejam órgão específicas (estão presentes em vários tecidos do organismo), elas se elevam mais frequentemente em pacientes com doença hepática,

podendo refletir dano ao fígado, razão pela qual vários autores as denominam enzimas hepáticas (MINCIS, 2006).

Tanto a TGO (AST), quanto a TGP (AST), aceleram a transferência reversível dos grupos amino de um aminoácido para o 2-oxoglutarato, formando cetoácido e ácido glutâmico. O pirodoxal 5'-fosfato e seu análogo amino, a piridoxamina 5'-fosfato, atuam como coenzimas nas reações de transferência de grupos amino (MOTTA, 2009).

As reações catalisadas pelas aminotransferases (transaminases) exercem papéis centrais tanto na síntese como na degradação de aminoácidos. Essas reações convertem aminoácidos em piruvato ou ácidos descarboxílicos, e atuam como uma ponte entre o metabolismo dos aminoácidos e o metabolismo dos carboidratos (NICOLL, 2014).

As aminotransferases estão amplamente distribuídas nos tecidos. As atividades mais elevadas de AST (GOT) encontram-se no miocárdio, no fígado e no músculo esquelético, com pequenas quantidades nos rins, no pâncreas, no baço, no cérebro, nos pulmões e nos eritrócitos (MOTTA, 2009).

### **2.6.1 Transaminase Pirúvica (TGP)**

Esta é uma enzima intracelular envolvida no metabolismo de aminoácidos. Presente em amplas concentrações no fígado e rins; encontrada em concentrações mais baixas no músculo esquelético e no coração. É liberado quando ocorre dano tecidual, particularmente na lesão hepática (NICOLL, 2014).

Quando o tecido hepático é lesionado ou destruído, suas células liberam as transaminases para a circulação sanguínea. Ela está presente principalmente no citoplasma. Assim qualquer causa que leve a destruição dos hepatócitos eleva os níveis dessas enzimas no plasma, que já foram relatadas em casos de: hepatite viral ou de outras origens, como a cirrose e a neoplasia hepática (MOTTA, 2009).

### **2.6.2 Transaminase Oxalacética (TGO)**

A TGO também é uma enzima intracelular envolvida no metabolismo dos aminoácidos. É encontrada em grandes concentrações no fígado, no músculo esquelético, no cérebro, nas hemácias e no coração, porém seus níveis no plasma sanguíneo não são elevados (NICOLL, 2014).

Como é uma enzima intracelular, seus níveis séricos no soro em condições normais são pequenos, sendo liberada na circulação sanguínea quando há dano tecidual, sobretudo em casos de lesão hepática (OLIVEIRA, 2011).

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 Tipo de Pesquisa

Trata-se de uma pesquisa de campo com abordagem observacional, descritiva e quantitativa, realizada no período de março de 2018 a julho de 2019 no município de Santarém-PA.

#### 3.2 Aspectos éticos da pesquisa

A pesquisa está vinculada ao Protocolo de Pesquisa aprovado pelo CEP da Universidade Estadual do Pará-UEPA, sob o parecer de 1.127.108. E, atendeu aos aspectos éticos da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional da Saúde (CNS) que regulariza as pesquisas que envolvem seres humanos, onde foram respeitados todos os princípios de ética e sigilo por parte do examinador. Foram preservados também os princípios de autonomia, beneficência, não-maleficência, justiça e equidade de cada indivíduo participante. Todos os indivíduos que aceitaram a participação na pesquisa tiveram esclarecimentos dos objetivos e de todas as etapas da pesquisa para que pudessem assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE (APÊNDICE A).

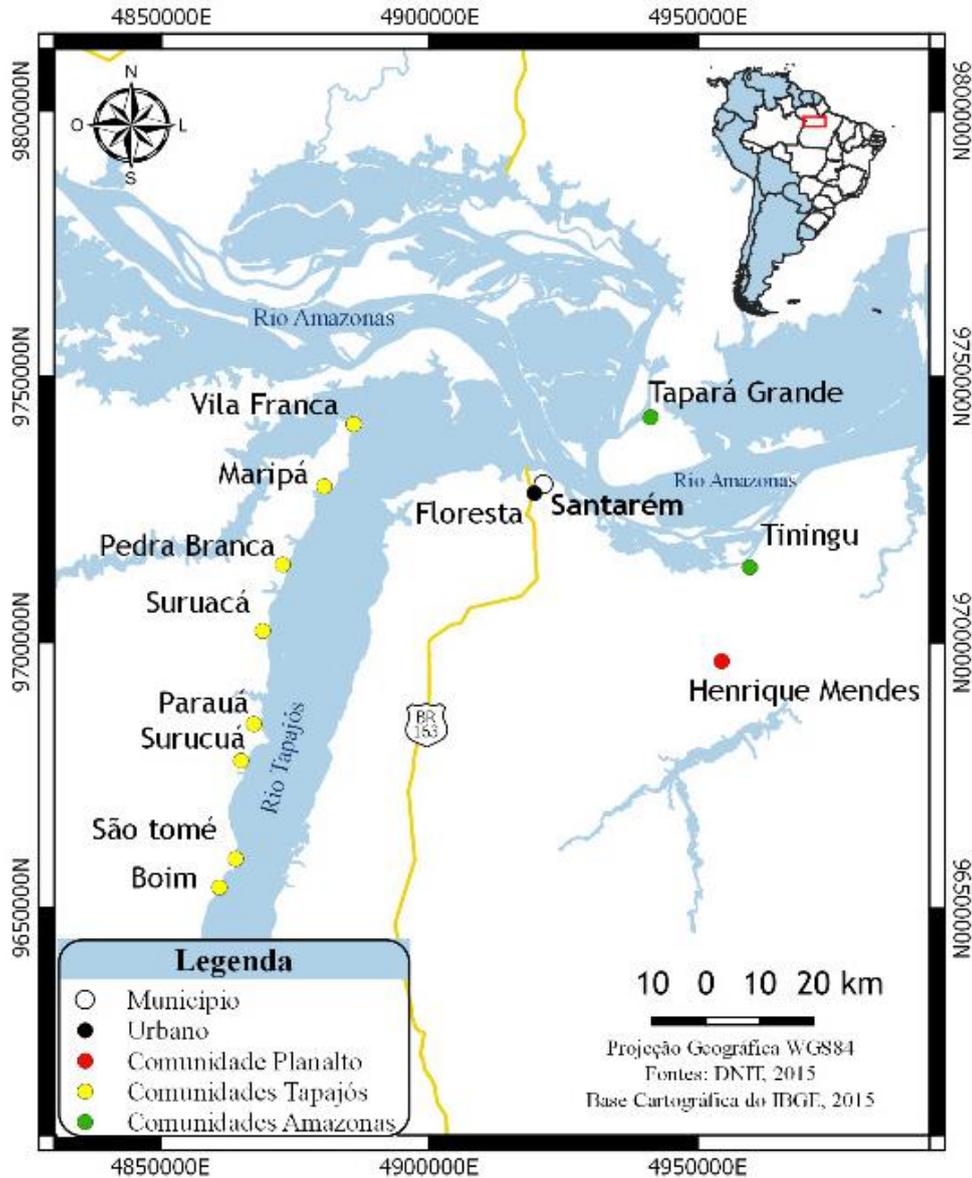
#### 3.3 Local da pesquisa

A pesquisa foi realizada no município de Santarém, no estado do Pará. Uma cidade portuária que contempla o encontro das águas de dois grandes rios: o Tapajós e o Amazonas. No último censo de 2010 o município tinha uma população de 294.580 pessoas, onde 215.790 residiam na área urbana e 78.790 na área rural, não foi encontrado dados para a região de rios especificamente (IBGE, 2017). E em 2019 o IBGE estimou sua população em cerca de 304.589 pessoas.

Nesta pesquisa participaram 236 indivíduos de variados locais do município (figura 5) divididos em: Área urbana (Bairro da Floresta), Planalto (Comunidade de Henrique Mendes) e região de rios, Tapará Grande e Tiningú (rio de Amazonas), Boim, Maripá, Pedra Branca, São Tomé, Surucacá, Surucua e Vila Franca (rio Tapajós).

Na divisão territorial, datada em 2013, o município ficou constituído 4 distritos: Santarém, Alter do Chão, Boim e Curuai (IBGE, 2017). Nessa divisão, a presente pesquisa abrangeu 2 dos 4 distritos, Santarém e Boim.

Figura 5: Mapa da localização por área de coleta



Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

### 3.4 Fatores de inclusão e exclusão

Foram incluídos na pesquisa indivíduos acima de 18 anos de idade e que tivessem residência fixa nas localidades acima descritas.

Foram excluídos da pesquisa indivíduos menores de 18 anos de idade, indivíduos que mesmo residindo nas localidades acima descritas fossem indígenas, quilombolas ou grávidas.

### **3.5 Coleta de dados**

Foi aplicado um questionário com questões sócio econômicas e epidemiológicas (APÊNDICE B). O questionário foi elaborado baseado nos protocolos para avaliação ambiental e de saúde, de acordo com as orientações da OMS (UNEP, 2008). Para este estudo foram consideradas informações referentes à idade (em anos), sexo, escolaridade (educação básica: até 12 anos de estudo e ensino superior: mais de 12 anos de estudo), frequência no consumo de peixe, local e área de residência.

Em seguida foram colhidos por punção venosa de cada voluntário 10 mL de sangue venoso. Essa quantidade foi dividida em duas porções, 5 mL foram adicionados em tubo com anticoagulante do tipo EDTA para a dosagem do Hg e outros 5 mL foram acondicionados em tubo sem anticoagulante para as dosagens séricas renais e hepáticas. Ambos os tubos foram acondicionados em caixas térmicas até o Laboratório de Epidemiologia Molecular (LEpMol) da UFOPA.

Os procedimentos de coleta, acondicionamento e transporte seguiram todas as orientações preconizadas pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC).

### **3.6 Preparo das amostras**

Ao chegar no Laboratório de Epidemiologia Molecular todas as amostras foram cadastradas no livro de registro de amostras biológicas e receberam identificação numérica interna. Essa identificação foi utilizada no decorrer da pesquisa.

O tubo contendo anticoagulante foi acondicionado em freezer em temperatura inferior a 0 graus Celsius até o dia de realizar as dosagens.

O tubo sem anticoagulante foi centrifugado a 3.500 rpm por 5 minutos. Em seguida com o auxílio de uma micropipeta foi retirado todo o sobrenadante e descartado o coágulo. Esse procedimento é de suma importância, pois as enzimas hepáticas em contato com as células sanguíneas sofrem degradação, o que pode camuflar alterações hepáticas.

As dosagens séricas foram realizadas sempre no mesmo dia da coleta, em seguida o restante do soro foi acondicionado em freezer, em temperatura inferior a 0 graus Celsius para realização de repetições se necessário.

### 3.7 Realização das dosagens

#### 3.7.1 Dosagem do Hg

As dosagens do Hg foram realizadas no Laboratório de Bioprospecção e Biologia Molecular da Universidade Federal do Oeste do Pará-Ufopa. O equipamento utilizado foi o DMA-80 Direct Mercury Analyzer (Milestone), que expressa os valores de Hg através da técnica de espectrofotometria de absorção atômica. Para quantificar Hg foi necessário pipetar 100 µL de sangue total com EDTA em cubetas de quartzo próprias do equipamento. Na parte interna do analisador a temperatura que aquece a amostra é de aproximadamente 600 °C, então o oxigênio que está um cilindro conectado ao analisador faz o carreamento de Hg para outra célula do equipamento. Deste modo, o Hg é quantificado através de raios ultravioletas lançados sobre os gases. Este método consiste no princípio de absorção de radiação ultravioleta. Todas as amostras foram dosadas em duplicatas para aumentar a confiabilidade do valor expressado.

O Conselho Nacional de Pesquisas dos Estados Unidos da América (NRC, do inglês *National Research Council*) recomenda um limite de exposição de 5,8 µg/L de Hg total no sangue (NRC, 2000). No entanto, para esta pesquisa foi utilizado o valor de referência estabelecido pela OMS (2000), sendo considerado normal (sem efeito tóxico) valores de Hg total de até 10 µg/L.

#### 3.7.2 Dosagens séricas

As dosagens séricas de Uréia, Creatinina e Transaminases (TGO e TGP) foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Fundação Esperança. O equipamento utilizado foi o BS 200 da MINDRAY. Esse equipamento tem a capacidade de realizar em média 200 testes por hora e é completamente interfaceado, tecnologia que exclui qualquer variável de troca de resultados entre as amostras analisadas. Pois os resultados expressos são enviados da máquina diretamente para um computador, descartando a necessidade de digitar resultados. Foram utilizados reagentes comerciais pronto para uso da marca Labtest.

Como trata-se de um equipamento completamente automatizado, não foi necessário utilizar pipetagem de reagentes e amostras em nenhum procedimento na execução dos exames, isso exclui variáveis de erros pré-analíticos.

A metodologia usada para quantificação da creatinina preconizada pelo fabricante do reagente é a reação descrita por Jaffe, em 1886, na qual a creatinina reage com picrato em um

meio alcalino, formando um complexo de coloração vermelho-alaranjada. O resultado é expresso em miligramas por decilitros (mg/dL). Os valores de referência variam de acordo com a idade do paciente, porém para a faixa etária estudada na pesquisa os valores normais são: de 0,7 a 1,20 mg/dL para o gênero masculino e de 0,51 a 1,10 mg/dL para o gênero feminino.

Para a determinação da ureia, o equipamento utiliza o método enzimático UV, sistema que apresenta uma linearidade até 300 mg/dL, reduzindo acentuadamente a repetição de testes em valores elevados. A maior confiabilidade deste reagente é que ele não sofre interferências provocadas por valores medianamente elevados de bilirrubina, hemoglobina e triglicérides. O resultado é expresso em miligramas por decilitros (mg/dL). Os valores de referência variam de acordo com a idade do paciente, porém para a faixa etária estudada na pesquisa o intervalo para valores de referência é de 10 a 45 mg/dL para ambos os gêneros.

Para a determinação das transaminases, tanto Oxalética, quanto Pirúvica, o equipamento utiliza o método cinético-UV IFCC. Este é o método de referência proposto pela International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), que realiza medições em modo cinético e pode ser facilmente aplicado em analisadores automáticos e semiautomáticos capazes de medir absorvância em 340 nm. O resultado é expresso em Unidades por Litro (U/L). Os valores de referência variam de acordo com a idade do paciente, porém para a faixa etária estudada na pesquisa os valores normais para a TGO são de 11 a 39 U/L para homens e 10 a 37 U/L para o sexo mulheres. Para a TGP são considerados normais entre 11 e 45 U/L para homens e de 10 a 47 para mulheres.

Em todas as rodadas foi realizada calibração para cada teste. A garantia de todos os testes foi assegurada através do controle de qualidade, sendo priorizado valores aceitáveis de apenas um intervalo para mais e para menos a partir da média para cada tipo de exame.

### **3.8 Análise de dados**

Os dados obtidos através do questionário foram utilizados para traçar o perfil epidemiológico dos indivíduos através de uma análise descritiva com uso de tabelas de frequência. Para as variáveis quantitativas, foram calculadas as medidas de tendência central e dispersão (média, mediana e desvio padrão) com a utilização do programa Excel, componente do Microsoft Office® (versão 2013).

Posteriormente as análises foram tabuladas e organizadas em tabelas de acordo com os valores de referência para cada teste e por comunidade. Em seguida foi aplicado o teste do Qui-quadrado de Pearson, para observar a homogeneidade na distribuição da amostra em relação

aos resultados (normais e alterados) dos valores para ambos os sexos, tanto para valores normais quanto alterados, dos marcadores renais e hepáticos, quanto para os níveis de Hg.

A análise de inferência foi realizada após verificação da normalidade através do teste de Shapiro-Wilk. Para avaliar associação entre exposição mercurial e alterações enzimáticas e bioquímicas foi calculado o risco relativo e o intervalo de confiança. Para isso as amostras foram estratificadas em função dos níveis de Hg em: exposto (valores acima de 10 µg/L - com possível efeito tóxico) e não exposto (valores de Hg até 10 µg/L - sem efeito tóxico) e em função dos níveis dos marcadores bioquímicos em: normal e alterada (conforme valores citados anteriormente). Os testes estatísticos foram realizados no software STATA 7.0, com um nível de significância de 5%.

Os mapas dos locais de coleta e de distribuição da média dos níveis de Hg, foram elaborados utilizando o elipsoide de referência SIRGAS 2000 e o sistema de coordenadas UTM. Os dados foram agrupados em quatro categorias: Urbano, Planalto, Rio Amazonas e Rio Tapajós. Para tanto utilizou-se o software QGIS® versão 3.10, o qual constitui um sistema aberto de informações geográficas licenciado no General Public License (GNU).

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este estudo é de caráter observacional e a amostra foi composta por indivíduos de diferentes comunidades, do planalto, área urbana e região de rios. A relevância apontada neste estudo é o fato de que, a amostra é composta por indivíduos de rios diferentes, rio Tapajós e Amazonas. E na literatura consultada não foi encontrado trabalhos que abordassem exposição humana não ocupacional ao Hg em populações do Rio Amazonas, apenas em afluentes. Visto que, quando se trata de exposição humana ao Hg no rio Tapajós encontra-se um número considerado de publicações.

##### 4.1 QUANTIFICAÇÃO DOS NÍVEIS DE MERCÚRIO

A concentração de HgT foi realizada a partir das amostras de sangue total de todos os indivíduos estudados (n=236). A quantificação de HgT no sangue refere-se a uma exposição relativamente recente (o Hg tem sua meia vida no organismo humano de aproximadamente 70 dias), sem oferecer informações sobre exposições passadas ou seus efeitos na saúde do indivíduo (ARRIFANO, 2018). No entanto, como literaturas passadas já indicaram que a exposição ao Hg na região amazônica possivelmente seja crônica, utilizar sangue como material biológico se torna uma matriz confiável para avaliar a exposição ao Hg, considerando ainda que o intervalo entre um consumo de peixe e outro não chega a 70 dias na população local.

A tabela 1 demonstra que na população em estudo os níveis de Hg variaram entre 1,4 µg/L a 1.208,6 µg/L. Onde 78,4% (N=185) dos indivíduos apresentaram níveis acima da limítrofe superior considerada sem efeito tóxico pela OMS e a média de HgT nesses indivíduos foi de 117,9 µg/L. Já uma minoria 21,6% (N=51) apresentaram valores dentro do intervalo aceitável pela OMS, até 10 µg/L e a média de Hg entre eles foi de 6,2 µg/L.

Tabela 1: Análise descritiva dos níveis de Hg na amostra da população estudada

	Níveis de Hg total no sangue (µg/L)						
	N	%	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Até 10 µg/L	51	21,6	6,2	2,4	6,2	1,4	10,0
<10 µg/L	185	78,4	117,9	171,6	50,9	10,1	1.208,6
Total	236	100					

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

O nível médio de HgT nas 236 amostras deste estudo foi 95,5 µg/L. Esses dados estão muito acima dos níveis encontrados por Sun (2019), que por dois anos analisou HgT em

amostras de sangue de 21.402 indivíduos da população norte americana e encontrou uma média de HgT de 0,85 µg/L. Ressaltando que nos Estados Unidos, o Conselho Nacional de Pesquisas dos Estados Unidos da América (NRC, do inglês *National Research Council*) recomenda um limite de exposição de 5,8 µg/L de HgT no sangue (NRC, 2000). Essa disparidade de exposição entre as duas amostras, leva em consideração as características populacionais particulares de cada uma, como o hábito alimentar, território amazônico e diferença nas atividades antropogênicas que aumentam a emissão de Hg para a atmosfera.

Na presente pesquisa, 78,4% (N=185) das amostras estão acima do valor de referência (até 10 µg/L). Esse percentual diverge dos resultados encontrados por Arrifano (2018), que analisou 224 amostras de populações ribeirinhas do rio Tapajós, utilizado como material biológico o cabelo e encontrou níveis elevados de HgT em apenas 20% dos participantes. O autor descreveu ainda que a população estudada estava ambientalmente exposta ao Hg, devido atividades antropogênicas como presença de atividade garimpeira artesanal e grandes projetos como a construção de barragens.

Outro fato que merece atenção é o valor máximo de HgT (1.208,6 µg/L) encontrado nesta pesquisa. Essa concentração diverge dos valores encontrados nessa mesma pesquisa anteriormente, em populações semelhantes, fato este que preocupa os pesquisadores. Mesmo com a segurança de ter realizado todas as dosagens em duplicatas, esse valor será confirmado através de uma coleta. É importante ressaltar que a coleta não assegura que o valor terá reprodução semelhante, pois se trata de outra amostra que pode ter interferentes multivariados, desde a alimentação, até o metabolismo do indivíduo.

Quando essa amostra é dividida em área de planalto, urbano e região de rios (Amazonas e Tapajós) observa-se uma diferença muito grande entre as médias de Hg entre elas, principalmente entre a região de rios Amazonas e Tapajós, como mostra a tabela 2.

Tabela 2: Análise descritiva dos níveis de Hg por região

Variáveis epidemiológicas	Níveis de Hg total no sangue (µg/L)						
	N	%	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Planalto	19	8,0	10,3	6,9	5,0	1,9	26,1
Urbano	66	28,0	42,6	45,7	31,3	3,4	247,1
Rio Amazonas	63	26,7	39,7	61,3	12,2	1,4	271,9
Rio Tapajós	88	37,3	188,8	221,4	188,8	3,0	1.208,6
Total	236	100					

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

A média de HgT no rio Tapajós chega a ser quase dezenove vezes acima do recomendado pela OMS. Já no planalto a média fica muito próxima da limítrofe superior.

No rio Tapajós a partir da década de 80 a principal atividade econômica foi a extração mineral, sobretudo de ouro (SANTOS, 1995). Mas as primeiras ocorrências desta atividade remontam desde o século XIII (FERNANDES; PORTELA, 1991). Atividade essa que depositou no rio Tapajós grande quantidade de Hg, e alterou o ciclo do Hg na região amazônica.

Nos dias atuais a atividade garimpeira no rio Tapajós já não ocorre com a mesma intensidade, porém o impacto do desmatamento tem aumentado a exportação de partículas minerais e orgânicas ao longo do rio, entre elas o Hg (FARELLA, 2001). As atividades antropogênicas em geral aumentam a erosão do solo e a drenagem do Hg para os rios (ROULET, 1999).

Ao chegar no ambiente aquático o Hg em baixo teor de oxigênio este metal é metilado e se transforma em MeHg, uma forma altamente tóxica que contamina os peixes. A população ribeirinha tem como principal fonte proteica o peixe, e assim apresentam níveis de Hg acima dos níveis recomendados pela OMS (BRANCHES, 1993).

Os níveis elevados de HgT na população residente as margens do rio Tapajós, já foi comprovado por uma vasta literatura, onde esta exposição é devidamente em decorrência do consumo de peixes contaminados por MeHg (AZEVEDO, 2003).

## **4.2 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO**

Participaram desta pesquisa 236 indivíduos residentes no município de Santarém-PA. Essa amostra foi obtida na área urbana, planalto e região de rios, estando assim distribuída: bairro da Floresta (66 amostras), comunidade de Henrique Mendes (19 amostras), comunidade de Tiningú (33 amostras), Boim (15 amostras) Maripá (7 amostras), Pedra Branca (11 amostras), São Tomé (6 amostras), Surucacá (9 amostras), Surucua (11 amostras), Vila Franca (8 amostras), Parauá (21 amostras) e Tapará Grande (30 amostras).

A tabela 3 apresenta a distribuição dos indivíduos estudados e a descrição dos níveis de Hg em função das variáveis utilizadas na elaboração do perfil epidemiológico.

Tabela 3: Perfil epidemiológico e níveis de Hg na amostra da população estudada

Variáveis epidemiológicas	Níveis de Hg total no sangue ( µg/L)						
	N	%	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
<b>Idade (N=236)</b>							
18-20 anos	11	4,7	152,5	330,2	13,5	48,5	1.096,3
21-40 anos	78	33,0	124,3	200,0	32,5	2,3	1.208,6
41-60 anos	113	47,9	80,3	113,2	33,0	1,4	631,3
Mais de 60 anos	34	14,4	49,0	59,1	26,1	3,4	271,9
<b>Sexo (N=236)</b>							
Feminino	160	67,8	81,1	162,0	23,7	1,9	1.208,6
Masculino	76	32,2	120,3	149,1	58,8	1,4	631,9
<b>Consumo de Peixe (N=236)</b>							
Alta frequência	199	84,3	108,4	168,5	41,8	1,4	1.208,6
Baixa frequência	37	15,7	14,8	25,2	8,1	2,1	149,9
<b>Escolaridade (N=236)</b>							
Até 12 anos de estudo (educação básica)	196	83,1	105,6	170,2	35,2	1,4	1.208,6
Acima de 12 anos de estudo (ensino superior)	30	12,7	34,6	58,6	14,7	2,3	296,5
Não estudou	8	3,4	36,3	30,6	28,0	7,4	93,0
Não informou	2	0,8	48,0	59,0	48,0	6,3	89,7
<b>Local de residência(N=236)</b>							
Bairro da Floresta	66	27,9	42,6	45,7	31,3	3,4	247,1
Henrique Mendes	19	8,0	10,3	6,8	9,6	1,9	26,1
Tiningú	33	14,0	13,6	10,0	12,0	1,4	51,1
Paraurá	21	8,9	57,5	46,5	36,4	2,9	149,9
Tapará	30	12,7	68,4	79,4	64,4	5,5	271,9
Boim	15	6,4	289,4	169,1	288,3	35,5	586,4
Maripá	7	3,0	203,4	167,3	155,1	72,6	571,3
Pedra Branca	11	4,7	59,7	64,4	26,0	6,3	227,5
São Tomé	6	2,5	704,1	460,6	624,5	57,0	1.208,6
Suruacá	9	3,8	162,4	119,1	156,7	40,5	355,5
Surucúá	11	4,7	278,0	84,0	277,5	134,8	441,0
Vila Franca	8	3,4	30,2	32,0	19,6	12,1	108,2
<b>Área de residência (N=236)</b>							
Rios	118	50,0	158,2	202,0	90,8	2,9	1.208,6
Urbano	66	28,0	42,6	45,7	31,3	3,4	247,1
Rural	52	22,0	12,4	9,1	11,1	1,4	51,1

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

A média de idade dos participantes foi de 45,3 anos e 47,9 % (N=113) estão no intervalo entre 41 a 60 anos, com nível médio de 80,3 µg/L de HgT em sangue periférico.

A maior concentração de de HgT foi encontrada na faixa etária de 18 a 20 anos de idade (152,5 µg/L). O que diverge dos achados de Xue (2006), que ao analisar amostras de cabelo de 1.226 mulheres grávidas, encontrou níveis mais elevados de HgT, nas mulheres de idade mais avançada.

Em relação ao sexo, o feminino compõe maior parte da amostra 67,8 % (N=160). No entanto os maiores níveis de HgT foram encontrados no sexo masculino, que apresentaram uma média de 120,3 µg/L de HgT. Estes dados convergem com dados de Fillion (2006), Passos (2007) e Grotto (2010) que também encontraram diferença nos níveis de HgT entre homens e mulheres, sendo que homens apresentaram níveis mais altos.

Porém a presente pesquisa diverge Rafiee (2019) que não encontrou diferenças significativas entre os níveis de HgT em cabelo de homens e mulheres. O estudo foi realizado com 200 pessoas, sendo 110 homens e 90 mulheres, onde o objetivo foi avaliar a exposição crônica à 19 metais pesados, entre eles o Hg.

Embora se encontre pesquisas que apresente tais diferenças entre a concentração de HgT entre homens e mulheres, Karagas (2012), no final de uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos, indicou que ainda é escassa pesquisas que avalie tais diferenças nos níveis de toxicidade ao Hg em homens e mulheres.

Quanto a escolaridade maior parte dos indivíduos 83,05 % (N=196) cursaram até 12 anos de estudos. Sendo que este grupo foi o que apresentou maiores níveis de HgT, uma média de 105,6 µg/L de Hg.

Na presente pesquisa quando foi estratificada somente as 7 comunidades do rio Tapajós foi encontrado um nível médio de 188,8 µg/L muito superior que os dados relatados por Fillion (2006) quando realizou uma pesquisa em 6 comunidades do rio Tapajós (São Luís do Tapajós, Nova Canaã, Santo Antonio, Mussun, Vista Alegre e Açaituba). Analisando amostra de 251 adultos com idade média de 35,2 anos, ele encontrou nível médio de HgT de 17,8 µg/g, utilizando o cabelo como matriz biológica.

Passos (2007), ao realizar uma pesquisa com população semelhante a deste estudo, encontrou uma média de HgT de 38,6 µg/L ao analisar amostras de sangue de 171 pessoas em comunidades do rio Tapajós, sem histórico de exposição ocupacional por Hg. Outra pesquisa de Passos (2007), desta vez com 13 comunidades do rio Tapajós encontrou nível médio de HgT de 57,1 µg/L e relação positiva entre esses níveis e o consumo de peixe, levando a crer que se tratava de uma exposição por via alimentar, através de peixes contaminados por MeHg.

Os níveis médios de HgT encontrados nas amostras advindas de pessoas que residiam as margens do rio Amazonas, embora estejam abaixo dos níveis médios da população ribeirinha

do Tapajós, ainda assim estão quase 4 vezes acima dos níveis recomendados pela OMS. Uma possível explicação é o fato de que as atividades antropogênicas como o desmatamento e a atividade agrícola que alteram a erosão do solo, aumentando a quantidade de Hg nos rios, também ocorre em território as margens do rio Amazonas. Para Farella (2001) estas atividades são responsáveis pelo aumento de partículas orgânicas e inorgânicas nos rios.

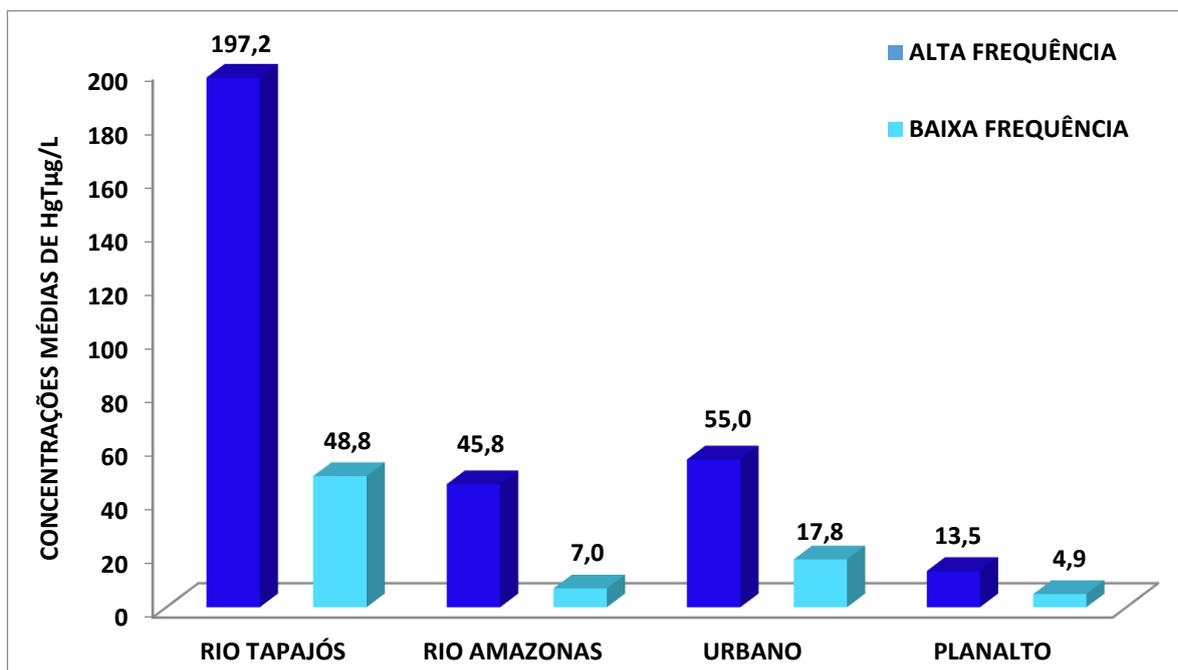
Outra possível explicação é que o rio Madeira é um importante afluente, localizado na margem direita do rio Amazonas (BASTOS, 2006). E este afluente foi cenário de intensa atividade garimpeira na década de 80, estima-se que esta atividade antropogênica tenha lançado no rio cerca de 100 toneladas de Hg (MALM et al., 1990; MARTINELLI et al., 1988). Embora os garimpos se concentrassem no alto rio Madeira, os peixes e a população do baixo rio Madeira também sofreram a exposição ao Hg (BASTOS et al., 2006).

Quando se trata do consumo de peixe, a amostra foi estratificada em dois subgrupos: o de baixa frequência e de alta frequência. Foi incluído no grupo de alta frequência aquele participante que declarou consumir peixe em sua dieta diariamente ou semanalmente. O subgrupo de baixa frequência incluiu aqueles indivíduos que não consomem peixe, que tem consumo quinzenal ou mensal. O nível médio de HgT entre esses dois grupos foi de, 108,4 µg/L no grupo de alta frequência e de 14,8 µg/L no grupo de baixa frequência. Sendo que 84,32 % (N=199) dos indivíduos declararam consumir peixe diariamente e/ou semanalmente.

Quando o consumo de peixe é observado por região, no Rio Tapajós 94,3 % (N=83) dos indivíduos estão no grupo de alta frequência apresentando um nível médio de 197,2 µg/L de HgT; no Rio Amazonas 80,3 % (N=53) dos indivíduos estão no grupo de alta frequência apresentando um nível médio de 45,8 µg/L de HgT; na área urbana 66,7 % (N=44) dos indivíduos estão no grupo de alta frequência apresentando um nível médio de 55,0 µg/L de HgT; no planalto 63,2 % (N=12) dos indivíduos estão no grupo de alta frequência apresentando um nível médio de 13,5 µg/L de HgT.

Como se observa (Gráfico 1), em todas as áreas o grupo de alta frequência para o consumo de peixe é o grupo com maiores níveis de HgT. As maiores concentrações médias de HgT se encontra no grupo de alta frequência das comunidades do Rio Tapajós, o que leva a crer que estão expostos ao Hg há mais tempo.

Gráfico 1: Distribuição média dos níveis de Hg em função do consumo de peixe em todas as regiões pesquisadas.



Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

As concentrações médias de HgT encontradas na presente pesquisa não divergem de literaturas anteriores, como a de Ramon (2011), que indicou o consumo de peixe como a principal via de exposição ao MeHg. Sendo que cerca de 90% do HgT, corresponde ao MeHg (MAHAFLEY, 2005), a forma de maior toxicidade do Hg para os organismos vivos.

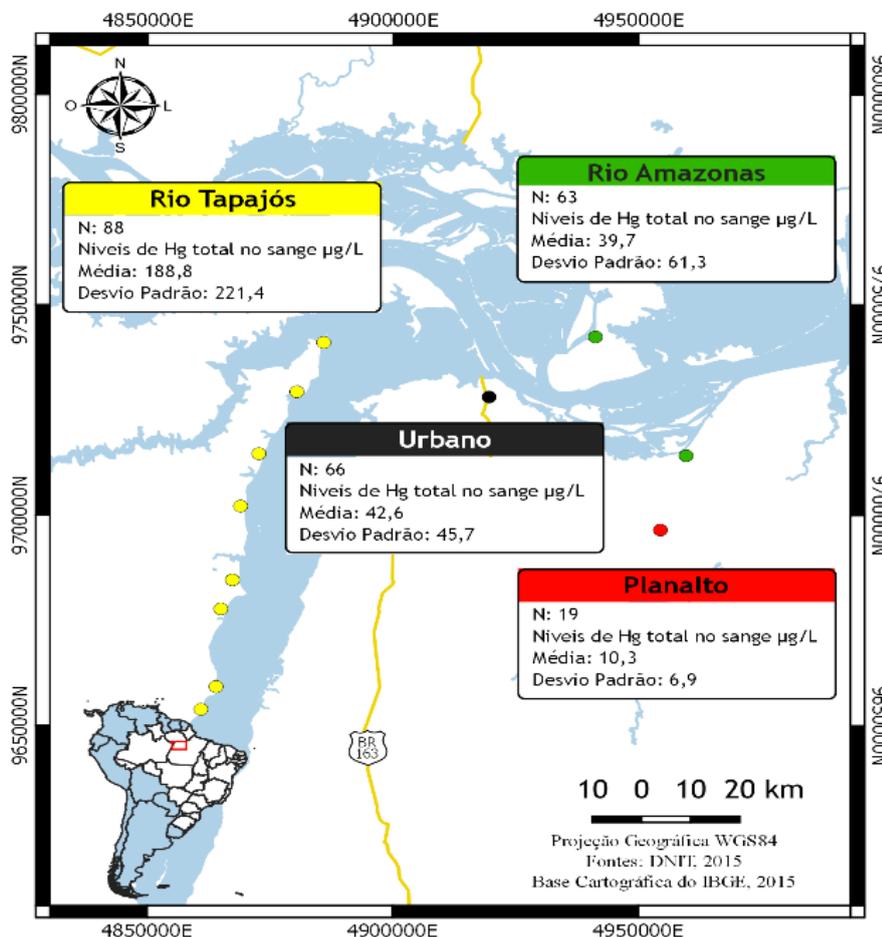
No entanto mesmo com evidências, que é o consumo de pescado que expõe a população ao Hg, deve ser levado em consideração que o peixe é fonte de nutrientes importantes para a nutrição humana (MAHAFFEY, 2011), e por isso não se deve tentar reduzir o MeHg, eliminado da dieta das pessoas a fonte proteica proveniente dos peixes. O mais indicado é manter o consumo de peixes com menores concentrações de Hg, como por exemplo peixes menores, com menos idade devido ao processo de biomagnificação e/ou o consumo de peixe de águas menos poluídas e diminuir o consumo de água do rio e consumir água de poço (CLÉZIO, 2009).

A esse respeito Faial (2015) indicou ainda, substituir o consumo de peixes carnívoros, pelo consumo de peixes herbívoros. Os estudos de Bastos (2008), corroboram com esta indicação quando analisou 86 espécies de peixes advindas do rio Madeira e não encontrou nenhuma espécie herbívora com concentrações de Hg acima da recomendação da OMS ( $0,50 \text{ mg/Kg}^{-1}$ ) de Hg.

Outro achado importante a ser observado (Figura 6) é o fato das concentrações médias de HgT nas comunidades do rio Tapajós serem bem superiores, quando comparadas com as concentrações médias de HgT das comunidades do rio Amazonas. Uma suposta explicação é o

fato do rio Amazonas ter histórico de garimpagem apenas em seus afluentes, sendo que o de maior atividade foi sem dúvida o rio Madeira (MARTINELLI et al., 1988).

Figura 6: Concentrações médias de Hg por áreas de coleta



Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

Para corroborar com a hipótese de que a atividade garimpeira no rio Madeira influenciou na exposição humana ao Hg de populações próximas, inclusive as que residem às margens no rio Amazonas. Uma pesquisa realizada por Bastos (2008), no período de 1987 a 2000, analisou 1.100 espécies de peixes do rio Madeira. Os resultados apontaram que os valores médios de Hg estavam acima dos valores preconizados pela OMS ( $0,50 \text{ mg/Kg}^{-1}$ ) em 8 espécies de peixes de importância comercial.

## 4.3 ANÁLISES SÉRICAS

### 4.3.1 Análise do perfil renal

Para avaliar a função renal foram dosados através do soro os exames de ureia e creatinina. Para os testes de creatinina inicialmente foram considerados os valores de referência

indicados no prospecto do Kit utilizado da marca comercial Labtest, que indica valores de referência diferentes para homens e mulheres. Considerando normal valores entre 0,7 e 1,20 mg/dL para homens e de 0,51 a 1,10 mg/dL para mulheres. No entanto foi aplicado o teste de Qui-quadrado de Pearson e não foi encontrado diferença estatística em ambos os sexos. Por esse motivo os resultados a seguir estão apresentados com valores de referência que variam da limítrofe inferior do sexo feminino, até a limítrofe superior do sexo masculino (0,51 a 1,20 mg/dL). Os valores de referência para ureia não sofreram ajustes pois apresentam o mesmo intervalo para valores de referência para ambos os sexos.

As tabelas 4 e 5 apresentam os valores de ureia e creatinina. Para ambos os testes a maioria das amostras apresentam-se dentro da normalidade. Sendo que a média dentre os que apresentam resultados alterados é 58 mg/dL para ureia e 1,7 mg/dL para creatinina, valores próximos da limítrofe superior.

Tabela 4: Perfil da Ureia na amostra estudada

<b>Ureia</b>							
	N	%	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Normal	214	90,7	29	29	7,9	10	45
Alterado	22	9,3	58	52	17,8	46	116
Total	236	100					

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

Tabela 5: Perfil da Creatinina na amostra estudada

<b>Creatinina</b>							
	N	%	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Normal	224	94,9	0,87	0,9	0,2	0,4	1,2
Alterado	12	5,1	1,7	1,4	0,9	1,3	4,4
Total	236	100					

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

O rim é um órgão muito importante nos processos fisiológicos, pois é responsável em filtrar o sangue através um processo denominado de filtração glomerular (PAGLIARINI, 2008) e depois do coração é quem mais precisa de taxa metabólica de repouso e mitocondrial.

#### 4.3.2 Relação dos níveis de Hg e o perfil renal

As tabelas 6 e 7 estão distribuídas de acordo com os níveis de Hg. Primeiramente as amostras foram estratificadas em duas categorias: valores de Hg até 10 µg/L (sem efeito tóxico)

e valores acima de 10 µg/L (com efeito tóxico). Posteriormente foram divididas em valores normais e alterados para ureia e creatinina com os valores de referência já descritos acima.

Dos 22 indivíduos que apresentaram resultado alterado para a ureia, 90,9 % (n=20) apresentaram níveis de Hg acima de 10 µg/L; dos 214 que apresentaram resultado normal para ureia, 77,1 % (n=165) estavam expostos ao Hg (Tabela 8). Não foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre Hg e Ureia (RR=2,75; IC 95% = 0,73 – 10,42; p = 0,10).

Tabela 6: Relação dos níveis de Hg e Ureia

	<b>Hg</b>		Total
	Exposto (<10 µg/L) N	Não Exposto (Até 10 µg/L) N	
Ureia Alterada	20	2	22
Ureia Normal	165	49	214
Total	185	51	236

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

Dos 12 indivíduos que apresentaram resultado alterado para a creatinina, 83,3 % (n=10) apresentaram níveis de Hg acima de 10 µg/L; dos 224 que apresentaram resultado normal para ureia, 78,1 % (n=175) estavam expostos ao Hg (Tabela 9). Não foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre Hg e creatinina (RR=1,38; IC 95% = 0,31 – 6,03; p = 0,49).

Tabela 7: Relação dos níveis de Hg e Creatinina

	<b>Hg</b>		Total
	Exposto (<10 µg/L) N	Não Exposto (Até 10 µg/L) N	
Creatinina Alterada	10	2	12
Creatinina Normal	175	49	224
Total	185	51	236

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

O Hg provoca alterações em diversos órgãos, incluindo os rins. No rim, este metal induz a formação metalotioneína, um receptor de proteína de baixo peso molecular e quando o Hg se liga a estes receptores, satura-os. Quando a presença de Hg no órgão é alta, a metalotioneína é formada em excesso e causa alterações orgânicas no rim (RAMÍREZ, 2008).

Quando se trata da eliminação do Hg, ele é eliminado por compartimentos: compartimento central (formado por todos os órgãos, exceto rim e fígado), compartimento periférico (constituído pelo rim e fígado) e um último compartimento que se trata do depósito antes da eliminação do xenobiótico (se trata de urina, fezes, unhas e cabelos).

Nesse modelo de toxicocinética compartimental os rins acumulam o Hg por muito mais tempo através da filtração glomerular. Ramírez (2006), indicou a avaliação da função renal para

indivíduos intoxicados por Hg em atividade ocupacional. Sanders (2019), sugeriu associação entre a exposição à metais pesados e o aumento da taxa de filtração glomerular.

Embora a literatura já tenha citado que os principais alvos da exposição por Hg sejam os rins, o sistema nervoso e o sistema imune (YANG, 2019). O que pode ser observado é que mesmo com níveis de HgT acima de 10 µg/L o maior número de indivíduos 74,2 % (N=175) apresenta níveis bioquímicos renais normais tanto para ureia quanto para creatinina. Esses achados podem ser explicados nos estudos de Yang (2019), quando relatou que as informações sobre os mecanismos tóxicos do Hg em níveis bioquímicos são muito limitados.

Os efeitos do Hg no organismo são inespecíficos, mas é fato que entre os vários prejuízos a nefrotoxicidade é um deles, sendo dependente da dose, da via de exposição e o tempo de exposição (SUTTON e TCHOUNWOU, 2007). Yang (2019), concluiu que, embora muitos estudos abordem a ação e o mecanismo de toxicidade do Hg, ainda não se concluiu o mecanismo final que resulta em efeitos adversos.

Estudos de Sanders (2009) ao realizar uma pesquisa com 2.709 adolescentes norte americanos e avaliar a taxa de filtração glomerular e a função renal, através dos exames de ureia e creatinina pelo método de jafe e enzimático (mesmos métodos utilizados neste estudo), não conseguiu tirar conclusões mais sólidas sobre a relação sobre a relação do tempo de exposição aos metais pesados e os resultados dos exames renais.

Uma possível explicação para achados bioquímicos normais, mesmo em indivíduos expostos ao Hg, foi relatado por Yang et al (2007); Yang et al (2010) em que concentrações de 6 µg/L de Hg podem causar alterações gênicas significativas, embora nem sempre isso resulte em defeitos na morfologia celular e/ou tecidual.

Já Sutton e Tchounwou (2007), em seus estudos demonstraram que dependendo da dose, a exposição ao Hg inorgânico, induz morte celular por apoptose nos rins em humanos.

No entanto experimentos com alguns animais, já comprovaram que o rim e o fígado são os órgãos de maior bioacumulação do Hg. As alterações renais advindas da exposição ao Hg já foi relatada nos estudos de Ma (2018), em experimento realizado com galinhas poedeiras, o qual foi observado que as aves expostas ao Hg apresentavam encolhimento dos glomérulos, aumento dos túbulos e hialinização, além de fibrose tubulares. Esse mesmo estudo mostrou ainda que essas alterações se agravaram a medida que a dose foi aumentada.

Em seres humanos o desafio está em determinar qual o nível desse aumento de Hg é capaz de gerar tais lesões, para a partir de então, apresentar alterações bioquímicas nefrotóxicas, hepatotóxicas e neurotóxicas.

Um outro experimento com roedores, também foi observado alterações renais em animais expostos ao Hg. Zhu (2014) observou um aumento nos rins de ratos submetidos à altas doses de Hg. Uma possível explicação para o aumento do peso renal pode ser devido à resposta adaptativa do órgão para tentar combater a toxicidade sistêmica (JADHAV et al., 2007).

#### 4.3.3 Análise do perfil hepático

Para avaliação do perfil hepático foram dosadas as enzimas de transaminases Oxalacética (TGO) e Pirúvica (TGP). O prospecto do kit apresenta valores de referência diferentes para homens e mulheres em ambos os testes. Porém após aplicar o teste de Qui-quadrado de Pearson e verificar que os valores não apresentam diferenças estatísticas tanto para normais quanto para alterados em ambos os sexos, foi utilizado para este estudo o valor de referência para TGO de 10 a 39 U/L e para TGP de 10 a 45 U/L.

As tabelas 8 e 9 apresentam o perfil hepático dos indivíduos participantes da pesquisa através das enzimas Transaminases.

Tabela 8: Perfil da Transaminase Oxalética-TGO na população Estudada

<b>Transaminase Oxalética-TGO</b>							
	N	%	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Normal	200	84,7	23	23	8,2	3	37
Alterado	36	15,3	55,0	47	32,9	38	237
Total	236	100					

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

Tabela 9: Perfil da Transaminase Pirúvica-TGP na população Estudada

<b>Transaminase Pirúvica-TGP</b>							
	N	%	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Normal	218	92,4	20,0	18	10,1	2	45
Alterado	18	7,6	10,5	59	29,1	47	143
Total	236	100					

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

#### 4.3.4 Relação dos níveis de Hg e o perfil hepático

Dos 27 indivíduos que apresentaram resultado alterado para a TGO, 77,8 % (n=21) apresentaram níveis de Hg acima de 10 µg/; dos 209 que apresentaram resultado normal para

TGO, 78,5 % (n=164) estavam expostos ao Hg (Tabela 10). Não foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre Hg e TGO (RR=0,96; IC 95% = 0,41 – 2,27; p = 0,55).

Tabela 10: Relação dos níveis de Hg e Transaminase Oxalética-TGO

	Hg		Total
	Exposto (<10 µg/L) N	Não Exposto (Até 10 µg/L) N	
TGO Alterada	21	6	27
TGO Normal	164	45	209
Total	185	51	236

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

Dos 18 indivíduos que apresentaram resultado alterado para a TGP, 77,8 % (n=14) apresentaram níveis de Hg acima de 10 µg/L; dos 218 que apresentaram resultado normal para a TGP, 78,4 % (n=171) estavam expostos ao Hg (Tabela 11). Não foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre Hg e a TGP (RR=0,96; IC 95% = 0,33 – 2,81; p = 0,57).

Tabela 11: Relação dos níveis de Hg e Transaminase Pirúvica-TGP

	Hg		Total
	Exposto (<10 µg/L) N	Não Exposto (Até 10 µg/L) N	
TGP Alterada	14	4	18
TGP Normal	171	47	218
Total	185	51	236

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

No geral não foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre Hg e os marcadores hepáticos (TGO e TGP). Esse achado pode ser explicado por Hendriken et al., (2007) que afirmou que embora o Hg não afete a bioquímica clínica de algumas dosagens como transaminases (TGO e TGP), glicose e colesterol, a alteração gênica claramente causada por Hg gera apoptose de tecidos específicos como o rim e o fígado.

Estes marcadores (TGO e TGP) já foram indicados por Rahaman (2020), como parâmetros sensíveis para lesões no fígado. Principalmente a TGP, que em casos de lesão tecidual hepática chega a atingir níveis muito elevados, chegando a ser até 75 vezes superior ao limite de referência (KALTENBACH, 2020).

O aumento das transaminases já foram correlacionadas positivamente com a lesão hepática. Nos estudos de Ma (2018), os valores de TGP foram condizentes com a histologia hepática, se mostrando assim um biomarcador eficiente para avaliar a integridade do fígado.

No fígado o Hg fica acumulado por um período de tempo mais curto que no rim, sendo eliminado mais rapidamente através da secreção biliar (RAMÍREZ, 2008). Estudos anteriores

já confirmaram que a sensibilidade das enzimas hepáticas é relativamente alta quando se trata de lesão hepática (ALMEIDA, 2010). Isso assegura que a escolha do biomarcador para avaliar a lesão hepática na presente pesquisa foi adequada.

No sistema enzimático o Hg inibe as enzimas essenciais como as catalases plasmáticas, colina rasa globular, glutathione redutase globular, glutathione redutase cerebral, galactoxidase, dopa-descarboxilase, monoamina oxidase, glicerofosfatase, succinino-desidrogenase, di e trifosfopiridina-nucleotídeo. Isso gera desorganização do sistema enzimático causando diversos prejuízos para o organismo, inclusive o estresse oxidativo celular (RAMÍREZ, 2008).

No geral o que já foi sugerido é que o cloreto de mercúrio ( $\text{HgCl}_2$ ) e o MeHg afetam diversos sistemas biológicos como: aumento da sinalização celular, geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), síntese de glutathione, regulação de cálcio ( $\text{Ca}^{+}$ ), entre outros (YANG, 2019).

Recentemente uma revisão sistemática (LÓPEZ, 2019), sobre os efeitos neurotóxicos do Hg em mamíferos, comprovou que em mamíferos marinhos, a carga de Hg no fígado é sempre maior que no cérebro. Isso pode ser uma possível explicação para indivíduos com níveis altos de HgT no sangue, ainda não apresentarem sinais de neurotoxicidade. Mas continua sem esclarecer por que o fígado ainda não apresenta sinais de prejuízo histológicos e bioquímicos.

Um ponto a se deixar claro nesta pesquisa é que, o fato de não ter encontrado uma associação estatisticamente significativa entre Hg e os marcadores hepáticos e renais, não significa dizer que este metal não cause lesão hepática e renal em humanos.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para verificar uma possível relação do perfil renal e hepático de indivíduos expostos ao Hg no município de Santarém-PA, foram realizadas dosagens de Ureia, Creatinina e Transaminases (TGO e TGP). E os resultados encontrados foram:

- O perfil bioquímico do rim e do fígado não apresentaram relação estatisticamente significativa com a exposição mercurial;
- Participaram do estudo 236 indivíduos e 185 (78,4 %) estão expostos ao Hg;
- A média de HgT na amostra analisada foi de 95,5 µg/L;
- Quando comparado, a média de HgT das comunidades as margens do rio Tapajós são superiores às comunidades do Rio Amazonas;
- A média de idade entre os participantes foi de 45,3 anos;
- Os maiores níveis de HgT foram encontrados em indivíduos de 18 a 20 anos;
- 160 (67,8%) são mulheres, porém os maiores níveis de HgT foram encontrados em homens;
- Os indivíduos que consomem peixe com alta frequência, representaram 84,3% da amostra analisada, sendo que este grupo foi o que apresentou os maiores níveis de HgT. Uma média de 108,4 µg/L;
- 196 (83,1%) tem até 12 anos de estudo;

Considerando que os marcadores renais (ureia e creatinina) e hepáticos (TGO e TGP), utilizados neste estudo, são marcadores comprovadamente sensíveis para lesão renal e hepática respectivamente, os resultados desta pesquisa, indicam que os indivíduos expostos ao Hg envolvidos na pesquisa não apresentam perfil bioquímico compatível com lesão renal e hepática.

Pelo menos três questões importantes emergem a partir destes dados:

- 1) A população do município de Santarém continua exposta ao Hg e este metal não irá desaparecer. Ao contrário, continuará acessível para a população através do pescado, levando em consideração a cultura regional com alimentos à base de peixes, principalmente os carnívoros e o próprio hábito alimentar local;
- 2) Neste sentido, essa população precisa ser acompanhada e clinicamente precisa de orientações;
- 3) E por fim, estudos a longo prazo e/ou de coorte precisam investigar até que ponto o organismo humano consegue suportar altas concentrações de Hg? Que concentrações são essas? É possível estabelecer um limite? Ou é variável de acordo com as características de cada

indivíduos? Ou ainda, não seria outros valores de referência de Hg para essa região, levando em consideração todas as particularidades da Amazônia?

## REFERÊNCIAS

- AMARO, C. S. O., Rodrigues Junior, D., Silva, M. C. F. D., Lima, A. A. D. S., Santos, G. D. F. S., & Pinheiro, M. D. C. N. (2014). Concentração de mercúrio total (Hg-T) em peixes comercializados em diferentes períodos sazonais no Mercado do Ver-o-Peso, Belém, Estado do Pará, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 5 (1), 53-60.
- AKAGI H, Malm O, Branches FJP, Kinjo Y, Kashima Y, Guimaraes JRD, Oliveira RB, Haraguchi K, Pfeiffer WC, Takizawa Y, Kato H. Human exposure to mercury due to gold mining in the Tapajos river basin, Amazon, Brazil: Speciation of mercury in human hair, blood and urine. 1995; **Water Air and Soil Pollution** 80 (1-4):85-94.
- ALMEIDA, Barbosa, A., Müller, E. S., de Moraes, G. H. K., Umigi, R. T., de Toledo Barreto, S. L., & Ferreira, R. M. (2010). Perfil da aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase e biometria do fígado de codornas japonesas. *R. Bras. Zootec*, 39(2), 308-312.
- ARCAGNI, Marina et al. Mercury and selenium in the food web of Lake Nahuel Huapi, Patagonia, Argentina. **Chemosphere**, v. 166, p. 163-173, 2017.
- ARRIFANO, G. D. P. F., Martin-Doimeadios, R. D. C. R., Jiménez-Moreno, M., Augusto-Oliveira, M., Souza-Monteiro, J. R., Paraense, R., ... & Crespo-Lopez, M. E. (2018). Assessing mercury intoxication in isolated/remote populations: Increased S100B mRNA in blood in exposed riverine inhabitants of the Amazon. *Neurotoxicology*, 68, 151-158.
- AZEVEDO, Fausto Antonio de. Toxicologia do mercúrio. RiMa, São Paulo: **interTox**, 2003.
- BARCELLOS, Christovam; MACHADO, Jorge M. Huet. A organização espacial condiciona as relações entre ambiente e saúde: o exemplo da exposição ao mercúrio em uma fábrica de lâmpadas fluorescentes. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 3, p. 103-113, 1998.
- BARROCAS, P. R.; WASSERMAN, J. C. O mercúrio na Baía de Guanabara: Uma revisão histórica. **Geochimica Brasiliensis**, v. 9, n. 2, 1995.
- BASTOS, Wanderley Rodrigues et al. A contaminação por mercúrio na Bacia do Rio Madeira: uma breve revisão. **Geochimica Brasiliensis**, v. 18, n. 2, 2004.
- BASTOS, Wanderley Rodrigues et al. Mercury in the environment and riverside population in the Madeira River Basin, Amazon, Brazil. **Science of the Total environment**, v. 368, n. 1, p. 344-351, 2006.
- BASTOS, W. R., Rebelo, M. D. F., Fonseca, M. D. F., Almeida, R. D., & Malm, O. (2008). A description of mercury in fishes from the Madeira River Basin, Amazon, Brazil. **Acta Amazonica**, 38 (3), 431-438.
- BISINOTI, Márcia Cristina et al. O comportamento do metilmercúrio (metilHg) no ambiente. **Química Nova**, 2004.
- BORTOLI, Martsa Carla de. Avaliação dos níveis sanguíneos do hormônio tireoidiano ativo (T3) e do estado nutricional relativo ao selênio de mulheres residentes em área de exposição ao mercúrio. (doutorado)- São Paulo, 2010.

BOWERS, L. D. Kinetic serum creatinine assays I. The role of various factors in determining specificity. *Clin Chem*, v. 26, p. 551-4, 1980.

BRANCHES, F. R. Y., Erickson, T. B., Aks, S. E., Hryhorczuk, D. O. "The prize of gold: mercury exposure in the Amazonian rain forest". **Clinical Toxicology** 31, 295-306. 1993.

CÂMARA, Volney de M. et al. Estudo dos níveis de exposição e efeitos à saúde por mercúrio metálico em uma população urbana de Poconé, Mato Grosso, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 12, p. 69-77, 1996.

CAQUET, René. 250 exames laboratoriais: Prescrição e interpretação. Rio de Janeiro: Revinter, 2011.

CASTAÑO, Argelia et al. A biomonitoring study of mercury in hair and urine of 267 adults living in Madrid (Spain). **Toxicology Letters**, n. 180, p. S79-S80, 2008.

CLARKSON, T. W. The pharmacology of mercury compounds. *Annual Review of Pharmacology* 1972; 12: 375-406.

CLARKSON, T. W (1997). The toxicology of mercury. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 34(4), 369-403.

CLARKSON, T. W, Magos L, Myers GJ. The toxicology of mercury-current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med*. 2003;349(18):1731-7.

CLARKSON, T. W et al. Mechanismos of Mercury disposition in the body. **American Journal Of Industrial Medicine**, v. 50, n. 10, p.757-764, 2007.

CLÉZIO, P. Les indicateurs du Développement durable et l'Empreinte Écologique. Paris, Conseil Economique. **Social et Environnemental**, p. 144, 2009.

COELHO-SOUZA, Sergio Augusto; MIRANDA, Márcio Rodrigues. A importância das macrófitas aquáticas no ciclo do mercúrio na bacia do rio Tapajós (PA). **Oecologia Brasiliensis**, v. 11, n. 2, p. 252-263, 2007.

COSTA, Luciano T.; DAMAS, Giane B.; BERTOLDO, Bruno. Mercúrio: da Antiguidade aos Dias Atuais. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 4, p. 1010-1020, 2014.

DANTAS, Denise Conceição Mesquita et al. Parametros da resposta imunologica em trabalhadores expostos ao mercurio. 1994.

DE OLIVEIRA, João Joaquim; SILVA, S. R. A. S. Hipertensão arterial secundária a intoxicação por mercúrio com síndrome clínico laboratorial simulando feocromocitoma. **Arq Bras Cardiol**, v. 66, n. 1, p. 29-31, 1996.

ESPANOL Cano, S. Toxicología del mercúrio. Actuaciones preventivas em Sanidad laboral y ambiental. In: JORNADA INTERNACIONAL SOBRE EL IMPACTO AMBIENTAL DEL MERCURIO UTILIZADO POR LA MINERIA AURÍFERA ARTESANAL EM IBEROAMÉRICA, 2001, Lima. Anais eletrônicos.

FAIAL, K., Deus, R., Deus, S., Neves, R., Jesus, I., Santos, E., ... & Brasil, D. (2015). Mercury levels assessment in hair of riverside inhabitants of the Tapajós River, Pará State, Amazon, Brazil: Fish consumption as a possible route of exposure. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 30, 66-76.

FARELLA, N., Lucotte, M., Louchouart, P., & Roulet, M. (2001). Deforestation modifying terrestrial organic transport in the Rio Tapajos, Brazilian Amazon. *Organic Geochemistry*, 32(12), 1443-1458.

FARIAS, Luciana A. et al. Mercúrio total em cabelo de crianças de uma população costeira, Cananéia, São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, p. 2249-2256, 2008.

FEARNSIDE, P. M. (2014). Impacts of Brazil's Madeira River dams: Unlearned lessons for hydroelectric development in Amazonia. *Environmental Science & Policy*, 38, 164-172.

FERNANDES, R. C. F. & PORTELA, I. C. M. H., 1991. *Recursos Minerais da Amazônia – Alguns Dados Sobre Situação e Perspectivas*. Rio de Janeiro: Centro de Tecnologia Mineral. (Série Estudos e Documentos, 14)

FILLION, M., Mergler, D., Passos, C. J. S., Larribe, F., Lemire, M., & Guimarães, J. R. D. (2006). A preliminary study of mercury exposure and blood pressure in the Brazilian Amazon. *Environmental Health*, 5(1), 29.

GIBB, H. J., Barchowsky, A., Bellinger, D., Bolger, P. M., Carrington, C., Havelaar, A. H., ... & Devleeschauwer, B. (2019). Estimates of the 2015 global and regional disease burden from four foodborne metals—arsenic, cadmium, lead and methylmercury. *Environmental research*, 174, 188-194.

GRAY, M.R. et al. Evaluation of a rapid specific ward based assay for creatinine in blood. *Clin Nephrol*, v. 43, n. 3, p. 169-73, 1995.

GRIGOLETTO, Jamyle Calencio et al. Exposição ocupacional por uso de mercúrio em odontologia: uma revisão bibliográfica. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 533-542, 2008.

GROTTO, Denise et al. Mercury exposure and oxidative stress in communities of the Brazilian Amazon. **Science of the total environment**, v. 408, n. 4, p. 806-811, 2010.

GURJÃO R.S., LEMOS V.P., COSTA M.L., FILHO, H. A. D., DANTAS, K.G.F., LIMA, W.T.S., Comportamento do mercúrio em perfis de solo do sítio ilha de Terra-Caxiuanã, Pará. *Quim. Nova. Belém – PA*, v.33, n.4, p. 821-826, 2010.

HARADA, M., Nakanishi, J., Yasoda, E., Maria da Conceição, N. P., Oikawa, T., de Assis Guimarães, G., ... & Ohno, H. (2001). Mercury pollution in the Tapajos River basin, Amazon: mercury level of head hair and health effects. *Environment international*, 27(4), 285-290.

HARADA, M. Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. **Critical Reviews In Toxicology**, v. 25, n. 1, p. 1-24, 1995.

HENDRIKSEN, P. J., Freidig, A. P., Jonker, D., Thissen, U., Bogaards, J. J., Mumtaz, M. M., ... & Stierum, R. H. (2007). Transcriptomics analysis of interactive effects of benzene,

trichloroethylene and methyl mercury within binary and ternary mixtures on the liver and kidney following subchronic exposure in the rat. *Toxicology and applied pharmacology*, 225(2), 171-188.

HONG, Y. S., Kim, Y. M., & Lee, K. E. (2012). Methylmercury exposure and health effects. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 45(6), 353.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística | v4.3.41, 2017. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pa/santarem/panorama>.

JADHAV, S. H. et al. Effects of subchronic exposure via drinking water to a mixture of eight water-contaminating metals: a biochemical and histopathological study in male rats. **Archives of environmental contamination and toxicology**, v. 53, n. 4, p. 667-677, 2007.

JAFFE, M. Z. Methods determining creatinine. *Physiol Chem*, v. 10, p. 39-40, 1886.

KALTENBACH, M. G., Harhay, M. O., Abt, P. L., & Goldberg, D. S. (2020). Trends in deceased donor liver enzymes prior to transplant: The impact on graft selection and outcomes. *American Journal of Transplantation*, 20(1), 213-219.

KARAGAS, M. R., Choi, A. L., Oken, E., Horvat, M., Schoeny, R., Kamai, E., ... & Korrick, S. (2012). Evidence on the human health effects of low-level methylmercury exposure. *Environmental health perspectives*, 120(6), 799-806.

KITAHARA, S. E., Okada, I. A., Sakuma, A. M., Zenebon, O., Jesus, R. S. D., & Tenuta-Filho, A. (2000). Mercúrio total em pescado de água doce. *Ciênc Tecnol Aliment*, 20(2), 267-73.

LACERDA, L. D et al. The effects of land use change on mercury distribution in soils of Alta Floresta, Southern Amazon. **ENVIRONMENTAL POLLUTION**, v. 129, n. 2, p. 247-255, 2004.

LACERDA, L.D.; MALM, O. Contaminação por mercúrio em ecossistemas aquáticos: uma análise das áreas críticas. **Estudos Avançados**, v. 22, n. 63, p. 173-190, 2008.

LINHARES, D. P. et al. Mercúrio em diferentes tipos de solo marginais do baixo Rio Madeira-Amazônia Ocidental. **Geochimica Brasiliensis**, v. 23, n. 1, p. 117-130, 2012.

LI, S., Baiyun, R., Lv, Z., Li, J., Han, D., Zhao, W., ... & Zhang, Z. (2019). Exploring the kidney hazard of exposure to mercuric chloride in mice: Disorder of mitochondrial dynamics induces oxidative stress and results in apoptosis. *Chemosphere*, 234, 822-829.

LU, Y. T., Qi, W. Z., Wang, S., Song, X. N., Yang, D. Y., Song, M., & Hang, T. J. (2019). Toxicity and risk assessment of mercury exposures from cinnabar and Baizi Yangxin Pills based on pharmacokinetic and tissue distribution studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 112489.

MA, Y., Shi, Y., Li, L., Xie, C., & Zou, X. (2018). Toxicological effects of mercury chloride on laying performance, egg quality, serum biochemistry, and histopathology of liver and kidney in laying hens. *Biological trace element research*, 185(2), 465-474.

MALM, Olaf et al. Mercury pollution due to gold mining in the Madeira River basin, Brazil. **ambio**, v. 19, n. 1, p. 11-15, 1990.

MAHAFFEY, Kathryn R. et al. Equilibrar os benefícios dos ácidos graxos poli-insaturados n-3 e os riscos da exposição ao metilmercúrio do consumo de peixes. **Revisões nutricionais**, v. 69, n. 9, p. 493-508, 2011.

MAHAFFEY, Kathryn R. Mercury exposure: medical and public health issues. **Transactions of the American Clinical and Climatological Association**, v. 116, p. 127, 2005.

MALM, O. (1998). Gold mining as a source of mercury exposure in the Brazilian Amazon. *Environmental research*, 77(2), 73-78.

MARTINELLI, Luiz A. et al. Mercury contamination in the Amazon: a gold rush consequence. **Ambio**, p. 252-254, 1988.

MINCIS, Moysés; MINCIS, Ricardo. Enzimas hepáticas: aspectos de interesse prático. **Revista Brasileira de Medicina**, p. 56-60, 2006.

MIRANDA, Marcio Rodrigues et al. Mercúrio em sistemas aquáticos: fatores ambientais que afetam a metilação. **O ecologia Brasiliensis**, v. 11, n. 2, p. 240-251, 2007.

MOREAU, Regina Lúcia de Moraes. Toxicologia analítica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

MOTTA, Valter T. Bioquímica clínica para o laboratório: Princípios e interpretações. Rio de Janeiro: MedBook, 2009.

MOTA, Amanda Luyta Monteiro; VIEIRA, Thaian Felipe. Laboratório de Epidemiologia da Universidade Federal do Pará-UFOPA, 2020.

NEVADO JJB, Rodríguez Martín-Doimeadios RC, Guzmán Bernardo FJ, Jiménez MorenoM, Herculano AM, do Nascimento JL, Crespo-López ME. Mercury in the Tapajós river basin, Brazilian amazon: a review. *Environment International*, 2010; 36: 593–608.

NICOLL, Diana. Manual de exames diagnósticos

NOGUEIRA, Flávia et al. Mercúrio total em cabelos: uma contribuição para se avaliar o nível de exposição em Poconé, Mato Grosso, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 13, n. 4, p. 601-609, 1997.

NORDBERG, G. F. et al. **Handbook on the toxicology of metals**. 3. Ed Elsevier, 2007.

OLIVEIRA, E. F. et al. Mercúrio via cadeia trófica na Baixada Cuiabana: ensaios preliminares. **Seminário Nacional Riscos e conseqüências do uso do mercúrio**, p. 202-210, 1990.

PAGLIARINI, D. J., Calvo, S. E., Chang, B., Sheth, S. A., Vafai, S. B., Ong, S. E., ... & Hill, D. E. (2008). A mitochondrial protein compendium elucidates complex I disease biology. *Cell*, 134(1), 112-123.

PASSOS, C. J. S., Mergler, D., Fillion, M., Lemire, M., Mertens, F., Guimarães, J. R. D., & Philibert, A. (2007). Epidemiologic confirmation that fruit consumption influences mercury exposure in riparian communities in the Brazilian Amazon. *Environmental Research*, 105(2), 183-193.

PASSOS, C. J. S., Mergler, D., Lemire, M., Fillion, M., & Guimarães, J. R. D. (2007). Fish consumption and bioindicators of inorganic mercury exposure. **Science of the Total Environment**, 373 (1), 68-76.

PECOITS-FILHO, Roberto. Diagnóstico de doença renal crônica: avaliação da função renal. **J Bras Nefrol**, v. 26, n. 3, p. 4-5, 2004.

PHEOCHROMOCYTOMA, Simulating. Hipertensão Arterial Secundária a Intoxicação por Mercúrio com Síndrome Clínico Laboratorial Simulando Feocromocitoma. **Arq Bras Cardiol**, v. 66, n. 1, p. 29-31, 1996.

PINHEIRO MCN, Macchi BM, Vieira JLF, Oikawa T, Amoras WW, Guimarães GA, Costa CA, Crespo-López ME, Herculano AM, Silveira LC, do Nascimento JL. Mercury exposure and antioxidant defenses in women: a comparative study in the Amazon. **Environ Res** 2008; 107 (1): 53–59.

PINHEIRO, M. D. C. N., Nakanishi, J., Oikawa, T., Guimarães, G., Quaresma, M., Cardoso, B., ... & Xavier, M. B. (2000). Methylmercury human exposure in riverine villages of Tapajós basin, Pará State, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 33(3).

PRATES, Aline Bodanese et al. Avaliação da filtração glomerular através da medida da cistatina C sérica. **Jornal brasileiro de nefrologia= Brazilian journal of nephrology**. São Paulo. Vol. 29, n. 1 (2007), p. 48-55, 2007.

RAFIEE, A., Delgado-Saborit, J. M., Sly, P. D., Quémerais, B., Hashemi, F., Akbari, S., & Hoseini, M. (2019). Environmental chronic exposure to metals and effects on attention and executive function in the general population. *Science of The Total Environment*, 135911.

RAMON, R. et al. Exposição pré-natal ao mercúrio em um estudo de coorte multicêntrico na Espanha. **Meio ambiente internacional** , v. 37, n. 3, p. 597-604, 2011.

RAMÍREZ, Augusto V. Biomarcadores en monitoreo de exposición a metales pesados en metalurgia. *An Fac Med Lima*. 2006;67(1):49-58.

RAMÍREZ, Augusto V. Intoxicación ocupacional por mercurio. In: **Anales de la Facultad de Medicina**. UNMSM. Facultad de Medicina, 2008. p. 46-51.

ROULET, M. et al. Efeitos da recente colonização humana na presença de mercúrio nos ecossistemas amazônicos. **Poluição da água, ar e solo**, v. 112, n. 3-4, p. 297-313, 1999.

SÁ, A. L. D., Herculano, A. M., Pinheiro, M. D. C., Silveiras, L. C. D. L., Nascimento, J. L. M. D., & Crespo-López, M. E. (2006). Exposição humana ao mercúrio na região Oeste do Estado do Pará. *Revista Paraense de Medicina*, 20(1), 19-25.

SANDERS, A. P., Mazzella, M. J., Malin, A. J., Hair, G., Busgang, S. A., Saland, J. M., & Curtin, P. (2019). Combined exposure to lead, cadmium, mercury, and arsenic and kidney health in adolescents age 12–19 in NHANES 2009–2014. *Environment international*, *131*, 104993.

SANTOS, E. D. O., Loureiro, E. C. B., Jesus, I. M. D., Brabo, E., da Silva, R. D. S., Soares, M. D. C., ... & Branches, F. (1995). Diagnóstico das condições de saúde de uma comunidade garimpeira na região do Rio Tapajós, Itaituba, Pará, Brasil, 1992. *Cadernos de Saúde Pública*, *11*, 212-225.

SANTOS, E.C.O.; JESUS, I. M.; BRABO, E. S.; FAYAL, K. F.; FILHO, G. C. S.; LIMA, M. O.; MIRANDA, A.M. M.; MASCARENHAS, A. S.; SÁ, L. L. C.; SILVA, A. P.; CÂMARA, V. M. Exposição ao mercúrio e ao arsênio em Estados da Amazônia: síntese dos estudos do Instituto Evandro Chagas/FUNASA. **Rev. Bras. Epidemiol.** v. 6, n. 2, 2003.

SANTOS, Paulo Roberto. Correlação entre marcadores laboratoriais e nível de qualidade de vida em renais crônicos hemodialisados. **J Bras nefrol**, v. 27, n. 2, p. 70-5, 2005.

SODRÉ, Fábio L.; COSTA, Josete Conceição Barreto; LIMA, José Carlos C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 5, p. 329-337, 2007.

SUN, Y., Zhou, Q., & Zheng, J. (2019). Nephrotoxic metals of cadmium, lead, mercury and arsenic and the odds of kidney stones in adults: An exposure-response analysis of NHANES 2007–2016. *Environment international*, *132*, 105115.

SUTTON, Dwayne; TCHOUNWOU, Paul. Mercury induces the externalization of phosphatidyl-serine in human renal proximal tubule (HK-2) cells. **International journal of environmental research and public health**, v. 4, n. 2, p. 138-144, 2007.

UNEP Chemicals and WHO Department of Food Safety. Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure. 2008; 170p.

XUE, F., Holzman, C., Rahbar, M. H., Trosko, K., & Fischer, L. (2006). Maternal fish consumption, mercury levels, and risk of preterm delivery. *Environmental health perspectives*, *115*(1), 42-47.

ZAVARIZ, Cecília; GLINA, Débora Miriam R. Efeitos da exposição ocupacional ao mercúrio em trabalhadores de uma indústria de lâmpadas elétricas localizada em Santo Amaro, São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 9, p. 117-129, 1993.

ZAVARIZ, Cecília; GLINA, Débora Miriam Raab. Avaliação clínico-neuro-psicológica de trabalhadores expostos a mercúrio metálico em indústria de lâmpadas elétricas. **Revista de saúde pública**, v. 26, p. 356-365, 1992.

ZHU, H., Jia, Y., Cao, H., Meng, F., & Liu, X. (2014). Biochemical and histopathological effects of subchronic oral exposure of rats to a mixture of five toxic elements. *Food and Chemical Toxicology*, *71*, 166-175.

WASSERMAN, Julio Cesar; HACON, Sandra S.; WASSERMAN, Maria Angélica. O ciclo do mercúrio no ambiente amazônico. **Mundo & vida**, v. 2, n. 1/2, p. 46-53, 2001.

WORLD Health Organisation. Recommended Health – Based limites in occupational exposure to heavy metals. WHO Tech Rep Ser, 1980.

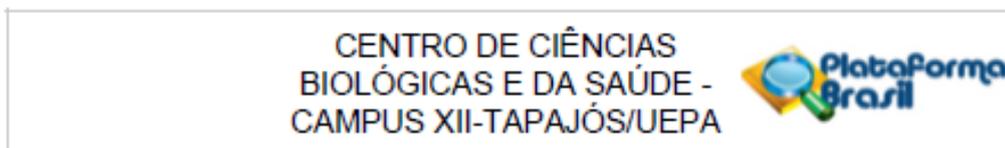
YAMASHITA, Michiaki et al. Selenoneine, a novel selenium-containing compound, mediates detoxification mechanisms against methylmercury accumulation and toxicity in zebrafish embryo. **Marine biotechnology**, v. 15, n. 5, p. 559-570, 2013.

YANG, Lixin et al. Methyl mercury suppresses the formation of the tail primordium in developing zebrafish embryos. **Toxicological Sciences**, v. 115, n. 2, p. 379-390, 2010.

YANG, L., Zhang, Y., Wang, F., Luo, Z., Guo, S., & Strähle, U. (2019). Toxicity of Mercury: Molecular Evidence. *Chemosphere*, 125586.

## ANEXOS

## Anexo I - Parecer consubstanciado



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Estudo de marcadores moleculares do estresse oxidativo para avaliar a contaminação por mercúrio na região do Baixo Amazonas

**Pesquisador:** Heloisa do Nascimento de Moura Meneses

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 38962714.0.0000.5168

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Oeste do Pará

**Patrocinador Principal:** Universidade Federal do Oeste do Pará

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.127.108

**Data da Relatoria:** 01/07/2015

**Apresentação do Projeto:**

Na região amazônica muitos estudos já comprovaram a presença de mercúrio metálico e formas orgânicas deste metal no meio físico e em diversos compartimentos dos ecossistemas aquáticos. A biodisponibilidade do mercúrio no meio ambiente predispõe as populações humanas dessa região ao risco de contaminação. Dentre os principais mecanismos envolvidos na intoxicação causada pelo mercúrio está o estresse oxidativo e seu efeito sobre enzimas antioxidantes. Se o dano for severo demais as enzimas responsáveis pelo sistema de defesa antioxidante deixarão de funcionar ou irão funcionar de forma inadequada. Diante disso, torna-se necessário um estudo sobre os efeitos deste metal, ao nível de DNA, e suas conseqüências para a saúde humana.

Sendo assim, este projeto tem como objetivo principal investigar os efeitos danosos de exposição ao mercúrio sob os aspectos da saúde humana buscando compreender o perfil epidemiológico-molecular de populações afetadas com vistas à ações mitigatórias para a diminuição dos riscos potenciais a saúde coletiva humana. A população de estudo consiste em 100 a 200 indivíduos, residentes no município de

**Endereço:** Av. Plácido de Castro, 1399  
**Bairro:** Aparecida **CEP:** 68.040-090  
**UF:** PA **Município:** SANTAREM  
**Telefone:** (93)3512-8013 **Fax:** (91)3276-8052 **E-mail:** mgotystf@gmail.com

**CENTRO DE CIÊNCIAS  
BIOLÓGICAS E DA SAÚDE -  
CAMPUS XII-TAPAJÓS/UEPA**



Continuação do Parecer: 1.127.108

Santarém-Pará. Será realizada extração de DNA e RNA de todos os indivíduos (casos e controles) e em cada grupo será realizada genotipagem de SNPs (HRM) e quantificação de mRNA (RT-qPCR). Os dados de genotipagem e expressão gênica serão correlacionados, através de análise de Covariância (ANCOVA), a fim de se determinar se existe associação entre genótipo e fenótipo. Ou seja, verificar se alterações nos níveis de expressão gênica das enzimas antioxidantes (aumento ou redução dos níveis de mRNA) estão associadas a SNPs presentes nos genes que codificam estas mesmas enzimas. Será elaborado ainda um questionário a fim de se obter dados que permitam traçar um perfil sócio-econômico dos indivíduos participantes da pesquisa, além de dados referentes a sua saúde com a finalidade de traçar um perfil epidemiológico. Assim poderão ser obtidos informações e subsídios que possam promover a saúde e o bem-estar desses indivíduos. Desse modo, as informações levantadas a partir deste projeto permitirão o avanço do conhecimento sobre os mecanismos genético-moleculares envolvidos nas respostas fisiológicas de combate ao estresse oxidativo provocado pelo mercúrio.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Investigar os efeitos danosos de exposição ao mercúrio sob os aspectos da saúde humana por meio de abordagem interdisciplinar buscando compreender o perfil epidemiológico-molecular de populações afetadas com vistas à proposição de estratégias para a diminuição dos riscos potenciais a saúde coletiva humana.

**Objetivo Secundário:**

- Caracterizar o perfil epidemiológico e identificar possíveis efeitos da exposição ao mercúrio em três populações da bacia do rio Tapajós;
- Verificar se existe associação entre SNPs em genes que codificam as enzimas do sistema antioxidante e a contaminação mercurial;
- Verificar se existe associação entre atividade das enzimas do sistema antioxidante (quantificação do mRNA) e contaminação mercurial;
- Verificar se existe e como se dá a correlação entre os níveis de mRNA (expressão gênica) e SNPs;
- Verificar se existe e como se dá.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: na punção venosa, há a possibilidade de dor ou edema local. Tais riscos serão minimizados pela coleta realizada por profissionais especializados. Benefícios: informar se houver alguma atividade enzimática ou expressão gênica anormal, ou nível do mercúrio fora dos padrões estipulados pela OMS, para fazer investigação médica a critério do participante.

Endereço: Av. Plácido de Castro, 1399		CEP: 68.040-090
Bairro: Aparecida	Município: SANTAREM	
UF: PA		
Telefone: (93)3512-8013	Fax: (91)3276-8052	E-mail: mgotystf@gmail.com

## APÊNDICES

### **Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

(De acordo com os critérios da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde)

Caro(a) senhor(a), você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: Estudo de marcadores moleculares do estresse oxidativo para avaliar a contaminação por mercúrio na região do Baixo Amazonas.

#### JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS E PARTICIPAÇÃO DO VOLUNTÁRIO

Na região amazônica muitos estudos já comprovaram a presença de mercúrio metálico e formas orgânicas deste metal no meio físico e em diversos compartimentos dos ecossistemas aquáticos. A biodisponibilidade do mercúrio no meio ambiente predispõe as populações humanas dessa região ao risco de contaminação. Dentre os principais mecanismos envolvidos na intoxicação causada pelo mercúrio está o estresse oxidativo e seu efeito sobre enzimas antioxidantes. Se o dano for severo demais as enzimas responsáveis pelo sistema de defesa antioxidante deixarão de funcionar ou irão funcionar de forma inadequada. Diante disso, torna-se necessário um estudo sobre os efeitos deste metal, ao nível de DNA, e suas consequências para a saúde humana. Sendo assim, este projeto tem como objetivo principal investigar os efeitos danosos de exposição ao mercúrio sob os aspectos da saúde humana buscando compreender o perfil epidemiológico-molecular de populações afetadas com vistas à ações mitigatórias para a diminuição dos riscos potenciais a saúde coletiva humana. A população de estudo consiste em até 700 indivíduos, residentes no município de Santarém-Pará. A participação do voluntário consiste em responder ao questionário e fornecer amostra de sangue para as análises de atividade enzimática, expressão gênica e quantificação de mercúrio.

#### RISCOS E BENEFÍCIOS

Riscos: na punção venosa, há a possibilidade de dor ou edema local. Tais riscos serão minimizados pela coleta realizada por profissionais especializados. Benefícios: informar se houver alguma atividade enzimática ou expressão gênica anormal, ou nível do mercúrio fora dos padrões estipulados pela OMS, para fazer investigação médica a critério do participante.

## **GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO**

Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. O TCLE será aplicado em duas vias e se tiver mais de uma página todas deverão ser rubricadas. Uma cópia deste consentimento informado será fornecida a você.

## **CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS**

A participação no estudo não acarretará custos para o(a) senhor(a). Todos os exames serão realizados pelo Laboratório de Genética e Biodiversidade da Universidade Federal do Oeste do Pará (UFOPA) e o(a) senhor(a) poderá receber ressarcimento ou indenização, segundo as normas legais, para qualquer situação que se sinta lesado(a).

## **DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE**

Eu, \_\_\_\_\_

fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sendo assim, autorizo a coleta, depósito, armazenamento e utilização do material biológico coletado que está atrelado ao projeto de pesquisa a que se refere este TCLE, segundo Resolução CNS 441/11 e Portaria MS 2.201/11. Estou ciente que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar.

Em caso de dúvidas poderei contatar a doutoranda Heloísa do Nascimento de Moura Meneses no telefone (93) 9140-9627 ou no Laboratório de Genética e Biodiversidade – UFOPA - Campus Tapajós - Av. Vera Paz, s/nº - Santarém – Pará - CEP: 68.040-060 - Fone: (93) 2101-4943 ou poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa

- CEP/UEPA/STM. Universidade do Estado do Pará - UEPA, Av. Plácido de Castro, 1399 - Bairro de Aparecida, CEP: 68040-090, fone: (93) 3512- 8000 e 3512-8013.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

\_\_\_\_\_ Data:

Assinatura do participante

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Helaine M. M. Nunes", is written over a horizontal line.

Assinatura do pesquisado

## Apêndice B - Questionário

• *Identificação*

Nome: \_\_\_\_\_ Amostra nº \_\_\_\_\_

Coleta de material: Sangue ( )

Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sexo: Masculino ( ) Feminino ( )

Cor: Branco ( ) Pardo ( ) Negro ( ) Índio ( )

Local de nascimento: \_\_\_\_\_

Estado civil: Solteiro ( ) Casado ( ) Viúvo ( ) Divorciado ( ) União Estável ( )

Grau de escolaridade:

Ensino Fundamental Incompleto ( )

Ensino Fundamental Completo ( )

Ensino Médio Incompleto ( )

Ensino Médio Completo ( )

Superior Completo ( )

Superior Incompleto ( )

Pós-graduação ( ) \_\_\_\_\_

Não estudou ( )

Endereço Atual: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Município: \_\_\_\_\_

Tempo de permanência no local atual: \_\_\_\_\_

Morava antes em outro lugar: Não ( ) Sim ( )

Onde? \_\_\_\_\_

Quantas pessoas moram na casa: \_\_\_\_\_ Adultos \_\_\_\_\_ Crianças

Dessas quantas exercem trabalho remunerado: \_\_\_\_\_

Quantos filhos: \_\_\_\_\_

• *Apenas para Mulheres com filhos*

Tipo do Parto: Normal ( ) Cesárea ( )

Fez pré-natal? Não ( ) Sim ( ) Onde? \_\_\_\_\_

Teve algum aborto espontâneo? Não ( ) Sim ( ) Quantas vezes? \_\_\_\_\_

Tipo de gravidez: ( ) gravidez *pré-termo* (menos de 37 semanas de gestação)( ) gravidez *a termo* (37 a 41 semanas de gestação)( ) gravidez *pós termo* (com 42 ou mais semanas de gestação)

Fumou durante a gravidez? Não ( ) Sim ( ) Frequência: \_\_\_\_\_

Consumiu bebida alcoólica durante a gravidez? Não ( ) Sim ( ) Frequência: \_\_\_\_\_

Consumiu drogas durante a gravidez? Não ( ) Sim ( ) Frequência: \_\_\_\_\_

Teve algum problema de saúde durante a gravidez? Não ( ) Sim ( )

Qual? \_\_\_\_\_

A criança nasceu com alguma doença congênita? Não ( ) Sim ( )

Qual? \_\_\_\_\_

Peso da criança ao nascer: ( ) baixo peso (&gt;2500g)

( ) peso adequado

( ) excesso de peso (&lt;4000g)

• *Histórico Ocupacional*

Profissão: \_\_\_\_\_

Trabalhou com Mercúrio? Não ( ) Sim ( )

Quando? \_\_\_\_\_  
 Trabalhou com queima de ouro (garimpo)? Não ( ) Sim ( )  
 Por quanto tempo? \_\_\_\_\_ Quando? \_\_\_\_\_  
 Onde? \_\_\_\_\_  
 Outras atividades Anteriores: \_\_\_\_\_

• *Avaliação Básica*

PA: \_\_\_\_\_ nmHg  
 Glicemia Capilar: \_\_\_\_\_ mg/dL

• *Dados Antropométricos*

Peso: \_\_\_\_\_ kg  
 Altura: \_\_\_\_\_  
 IMC: \_\_\_\_\_  
 Circunferência Abdominal: \_\_\_\_\_

• *Hábitos Alimentares*

Consome peixe habitualmente? Não ( ) Sim ( )  
 Consome: ( ) Todo dia ( ) 3x por semana ( ) 1x por semana ( ) a cada 15 dias  
 ( ) uma vez por mês ( ) raramente

Você sabe a procedência do peixe? Não ( ) Sim ( )

Qual? \_\_\_\_\_

Da lista a seguir quais peixes você consome com mais frequência? E em que quantidade?

Peixe	Quantidade	Consumiu neste último mês?	
Pescada	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim	( ) não
Pirarucu	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim	( ) não
Tilápia	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim	( ) não
Acari	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim	( ) não
Aracu	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim	( ) não
Tucunaré	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim	( ) não
Branquinha	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim	( ) não
Surubim	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim	( ) não
Piranha	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim	( ) não
Caratinga	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim	( ) não
Charuto	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim	( ) não
Piaba	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim	( ) não
Pirapitinga	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim	( ) não

<b>Matrinchã</b>	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim ( ) não
<b>Pacu</b>	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim ( ) não
<b>Tambaqui</b>	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim ( ) não
<b>Traira</b>	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim ( ) não
<b>Curimatã</b>	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim ( ) não
<b>Sardinha</b>	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim ( ) não
<b>Mapará</b>	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim ( ) não
<b>Atum</b>	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim ( ) não
<b>Dourada</b>	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim ( ) não
<b>Jaraqui</b>	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim ( ) não
<b>Pirarara</b>	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim ( ) não
<b>Filhote</b>	( ) porções de 50g ou ( ) porções de 100g	( ) sim ( ) não

**Outros** \_\_\_\_\_

<b>Qual outro alimento consome além de peixe e em que frequência?</b>					
	<b>Diariamente</b>	<b>1 a 3x por semana</b>	<b>Raramente</b>	<b>Nunca</b>	<b>Porção média</b>
<b>Farinha</b>					
<b>Feijão</b>					
<b>Arroz</b>					
<b>Ovos</b>					
<b>Carne</b>					
<b>Frango</b>					
<b>Café</b>					
<b>Leite</b>					
<b>Legumes</b>					
<b>Vegetais</b>					
<b>Cereais</b>					

**Da lista a seguir quais alimentos você consome frequentemente (pelo menos uma vez por semana)?**

- |               |               |                      |
|---------------|---------------|----------------------|
| ( ) Abóbora   | ( ) Beterraba | ( ) Brócolis         |
| ( ) Cenoura   | ( ) Couve     | ( ) Ervilha          |
| ( ) Espinafre | ( ) Tomate    | ( ) Gérmen de trigo  |
| ( ) Nozes     | ( ) Berinjela | ( ) Aveia            |
| ( ) Lentilha  | ( ) Amêndoa   | ( ) Castanha do pará |

**Que frutas e/ou suco de frutas consome e em que frequência?**

	Diariamente	1 a 3x por semana	Raramente	Nunca	Porção média	Consumiu neste último mês?
<b>Laranja</b>						( ) sim ( ) não
<b>Maçã</b>						( ) sim ( ) não
<b>Fruta do conde (Ata)</b>						( ) sim ( ) não
<b>Banana</b>						( ) sim ( ) não
<b>Tangerina</b>						( ) sim ( ) não
<b>Carambola</b>						( ) sim ( ) não
<b>Muruci</b>						( ) sim ( ) não
<b>Goiaba</b>						( ) sim ( ) não
<b>Cupuaçu</b>						( ) sim ( ) não
<b>Acerola</b>						( ) sim ( ) não
<b>Taperebá</b>						( ) sim ( ) não
<b>Cajú</b>						( ) sim ( ) não
<b>Abacaxi</b>						( ) sim ( ) não
<b>Jambo</b>						( ) sim ( ) não
<b>Ameixa</b>						( ) sim ( ) não
<b>Açaí</b>						( ) sim ( ) não
<b>Romã</b>						( ) sim ( ) não
<b>Limão</b>						( ) sim ( ) não
<b>Goiaba</b>						( ) sim ( ) não
<b>Morango</b>						( ) sim ( ) não
<b>Kiwi</b>						( ) sim ( ) não
<b>Melão</b>						( ) sim ( ) não
<b>Manga</b>						( ) sim ( ) não
<b>Uva</b>						( ) sim ( ) não
<b>Melancia</b>						( ) sim ( ) não
<b>Cacau</b>						( ) sim ( ) não

<b>Abacate</b>						( ) sim ( ) não
<b>Graviola</b>						( ) sim ( ) não
<b>Mamão papaia</b>						( ) sim ( ) não
<b>Ingá</b>						( ) sim ( ) não

**Outros** \_\_\_\_\_

• *Saúde*

**É fumante?** Não ( ) Sim ( )

**Quantos cigarros por dia?** \_\_\_\_\_

**Há quanto tempo?** \_\_\_\_\_

**Consome bebidas alcoólicas?** Não ( ) Sim ( )

<b>Que bebidas alcoólicas consome, em que frequência e quantidade?</b>						
	<b>Todo dia</b>	<b>3 x por semana</b>	<b>1 x por semana</b>	<b>15 dias</b>	<b>1x por mês</b>	<b>Quantidade (Dose, Tulipa, Lata, Copo, Taça, Garrafa ou Lata)</b>
<b>Cerveja</b>						
<b>Cachaça</b>						
<b>Vinho</b>						
<b>Outros</b>						

**Já fez tratamento dentário com amalgama?** Não ( ) Sim ( ) Quando? \_\_\_\_\_

**Por quanto tempo utilizou e/ou usa amalgama?** \_\_\_\_\_

**A família recebe visita de agente comunitário de saúde?** Não ( ) Sim ( )

**Com que frequência?** \_\_\_\_\_

**Quando um adulto ou criança fica doente onde procuram assistência?** \_\_\_\_\_

**Você faltou no trabalho por problemas de saúde este ano?** Não ( ) Sim ( )

**Qual?** \_\_\_\_\_

**Das doenças abaixo, quais você já teve e/ou tem?**

- |                           |                             |                   |
|---------------------------|-----------------------------|-------------------|
| ( ) AIDS                  | ( ) Amebíase                | ( ) Ascaridíase   |
| ( ) Catapora              | ( ) Caxumba                 | ( ) Cólera        |
| ( ) Coqueluche            | ( ) Dengue                  | ( ) Difteria      |
| ( ) Doença de Chagas      | ( ) Encefalite              | ( ) Enterite      |
| ( ) Esquistossomose       | ( ) Febre amarela           | ( ) Febre tifoide |
| ( ) Filariose             | ( ) Giardíase               | ( ) Hanseníase    |
| ( ) Hantavirose           | ( ) Hepatite A              | ( ) Hepatite B    |
| ( ) Hepatite C            | ( ) Hepatite D              | ( ) Herpes        |
| ( ) Leshimaniose Visceral | ( ) Leshimaniose Tegumentar |                   |
| ( ) Leptospirose          | ( ) Malária                 | ( ) Meningite     |
| ( ) Raiva                 | ( ) Rubéola                 | ( ) Sarampo       |
| ( ) Tétano                | ( ) Toxoplasmose            | ( ) Tuberculose   |

**Você já teve algum tipo de doença crônica?**

- |             |                    |               |
|-------------|--------------------|---------------|
| ( ) Asma    | ( ) AVC (trombose) | ( ) Bronquite |
| ( ) Cirrose | ( ) Câncer         | ( ) Diabetes  |

- ( ) Doenças do coração ( ) Esclerose Múltipla ( ) Hipertensão arterial  
 ( ) Insuficiência Renal  
 Outros: \_\_\_\_\_

Você já teve algum tipo de doença do sistema nervoso e/ou motor?

- ( ) Esclerose Lateral Amiotrófica ( ) Alzheimer  
 ( ) Distrofia  
 Outros: \_\_\_\_\_

Já sentiu alguns destes sintomas? Com que frequência?

	Diariamente	1 a 3 x por semana	Raramente	Nunca
Depressão				
Insônia				
Ansiedade				
Distúrbios do sono				
Dor de cabeça				
Fadiga				
Dificuldade de concentração				
Perda de memória				
Diminuição da coordenação motora fina				
Dores musculares e articulares				
Cãimbras musculares				
Desconforto gastrointestinal				
Frequência cardíaca alterada				
Hipertensão				
Tremor				
Dormência ou formigamento em torno da boca				
Dormência ou formigamento nas mãos e pés				
Dificuldade para caminhar				
Dificuldade na fala				
Diminuição da acuidade visual				
Movimento anormal dos olhos				
Diminuição da audição				

Procurou atendimento médico para alguns destes sintomas? ( ) não ( ) sim

Quais?

\_\_\_\_\_

Quando?

\_\_\_\_\_

**Onde?**

---