



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
CENTRO DE FORMAÇÃO INTERDISCIPLINAR
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SOCIEDADE, AMBIENTE E
QUALIDADE DE VIDA**

DINALIA CAROLINA LOPES PACHECO

**DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: UMA POSSÍVEL CORRELAÇÃO
MERCURIAL NO MUNICÍPIO DE ITAITUBA-PA**

**SANTARÉM-PA
2021**

DINALIA CAROLINA LOPES PACHECO

**DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: UMA POSSÍVEL CORRELAÇÃO
MERCURIAL NO MUNICÍPIO DE ITAITUBA-PA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Sociedade, Meio Ambiente e Qualidade de Vida (PPGSAQ), da Universidade Federal do Oeste do Pará (UFOPA), para obtenção do título de Mestre.

Linha de Pesquisa: Biodiversidade, Saúde e Sustentabilidade.

Orientador: Prof. Dr. Maxwell Barbosa de Santana.

**SANTARÉM-PA
2021**

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

P116d Pacheco, Dinalia Carolina Lopes
Doenças neurodegenerativas: uma possível correlação mercurial no município
de Itaituba - PA. / Dinalia Carolina Lopes Pacheco. – Santarém, 2021.
160 p. : il.
Inclui bibliografias.

Orientador: Maxwell Barbosa de Santana
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Oeste do Pará, Pró-Reitoria
de Pesquisa, Pós Graduação e Inovação Tecnológica, Programa de Pós-Graduação
em Sociedade, Ambiente e Qualidade de Vida.

1. Doenças neurodegenerativas. 2. Mercúrio. 3. Idosos. 4. Itaituba. I. Santana,
Maxwell Barbosa de, *orient.* II. Título.

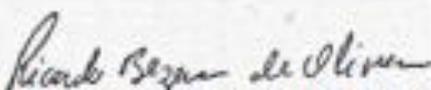
CDD: 23 ed. 615.925 663

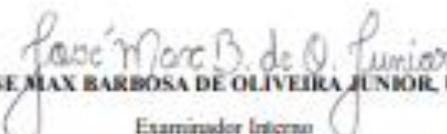


Universidade Federal do Oeste do Pará
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SOCIEDADE, AMBIENTE E
QUALIDADE DE VIDA

ATA Nº 12

No vigésimo quarto dia do mês de fevereiro do ano de dois mil e vinte e um, às quatorze horas e trinta minutos, por meio remoto <https://meet.google.com/mzd-uzh> instalou-se a banca examinadora de dissertação de mestrado da discente Dinália Carolina Lopes Pacheco. A banca examinadora foi composta pelos professores: Dr. Ricardo Bezerra de Oliveira, Examinador Externo ao Programa, Dr. Jose Max Barbosa de Oliveira Junior, Examinador Interno, Dr. Maxwell Barbosa de Santana, orientador da discente. Deu-se início a abertura dos trabalhos por parte do professor, Maxwell Barbosa de Santana, presidente da banca, que, após apresentar os membros da banca examinadora e esclarecer a tramitação da defesa, solicitou à discente que iniciasse a apresentação da dissertação, intitulada "Doenças Neurodegenerativas: uma Possível Correlação Mercurial no Município de Itaituba-Pa, marcando um tempo de quarenta minutos para a apresentação. Concluída a exposição, o professor, Maxwell Barbosa de Santana passou a palavra aos examinadores para arguir a discente. Terminadas as arguições, o presidente da banca solicitou aos presentes que se retirassem da sala, para a realização do julgamento do trabalho, concluindo a Banca Examinadora por sua aprovação. Conforme as normas vigentes na Universidade Federal do Oeste do Pará. A versão final da dissertação deverá ser entregue ao programa, no prazo máximo de sessenta dias, contendo as modificações sugeridas pela banca examinadora. Conforme o Artigo 57 do Regimento Interno do Programa, a discente não terá o título se não cumprir as exigências acima.


Dr. RICARDO BEZERRA DE OLIVEIRA, UFOPA
Examinador Externo ao Programa


Dr. JOSE MAX BARBOSA DE OLIVEIRA JUNIOR, UFOPA
Examinador Interno


Dr. MAXWELL BARBOSA DE SANTANA, UFOPA
Presidente


DINÁLIA CAROLINA LOPES PACHECO
Mestrando

Aos meus pais, minhas avós, Ana de Jesus Lopes e Germana Lima Neto, a minha irmã Ketlen Késsia Lopes Pacheco, ao meu amor Joseph Greaney, ao meu querido professor Maxwell Barbosa de Santana, e ao meu grande amigo Itallo Esteves Lacerda de Sousa, por todo amor, carinho e apoio que ofereceram em minha vida, por estarem presente em minhas alegrias e tristezas. Dedico-lhes essa minha conquista.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado saúde e força para vencer as dificuldades e sempre guiar minha trajetória com sabedoria para poder alcançar meus objetivos. Sou grata a toda minha família, em especial a minha mãe, Ana Cleide Lopes e meus pais, meus irmãos, minha sobrinha Ana Carla Freitas Nogueira, minhas avós pelo incentivo e todo apoio, amor, carinho e dedicação, pois sem vocês eu não seria nada. Sendo assim espero retribuir esse amor e ser motivo de orgulho a minha família e fonte de inspiração para meus descendentes.

Agradeço também, em caráter especial, às enfermeiras Msc. Adelene Menezes Portela Bandeira, Juliane de Almeida Lira e Aline Soares dos Santos e à Dra Djalmira de Sá Almeida, por acreditarem e apostarem em meu potencial no início da minha jornada científica. Sou grata às amigas que conquistei ao longo da jornada acadêmica que irei levar para toda vida, aos amigos (as): Josiane Elizabeth Almeida, José Jeosafá de Sousa Junior, Tamires Sheyenne Pereira, Elines dos Santos Batista, Joseph Simões Ribeiro, Augusto Valter Freitas, Luziene Santos da Silva, Maria Eduarda dos Santos Chaibe, Gernilane Caldeira Souza, Marcelo Almeida Gomes, Larissa da Silva Soares, Nívia Saldanha.

Sou grata ao médico neurocirurgião Luís Rodolfo Dinelli Carneiro Filho, um profissional exemplar que tive a honra de contar para construção dessa pesquisa, o qual apoiou de forma direta e não mediu esforços para que esse estudo fosse realizado na cidade de Itaituba-Pa, gratidão por todo saber compartilhado e pelo tempo disponibilizado. Gratidão ao meu querido amigo e colaborador Itallo Esteves Lacerda de Sousa, por todo apoio prestado, por sempre estar me ajudando na construção de minha carreira científica, a este agradeço imensamente por estar sempre ao meu lado. Agradeço, também, ao Dr. Ricardo Bizerra de Oliveira, por todos os saberes compartilhados e pela disposição em colaborar com este estudo.

Sou eternamente grata ao meu orientador Maxwell Barbosa de Santana, por toda a paciência e liberdade conferida, permitindo que escolhesse meus próprios caminhos e pelas sábias orientações embasadas em muito conhecimento e competência, por também ser um excelente professor e ser humano, com um enorme coração e bondade, um homem de caráter irrefutável por quem tenho grande apreço e admiração, meu mentor que me poliu com muito esmero para que fosse possível

ser alcançado tudo que consegui. A este devo todo respeito, carinho e consideração sempre.

Meus agradecimentos estendem-se também aos colaboradores do meu programa de mestrado, em especial ao Dr. Israel Nunes Henrique, Dr. Jaílson Santos de Novaes, Dr. Itamar Rodrigues Paulino, mais as Dra. Síría Lisandra de Barcelos Ribeiro e Dra. Maria Mirtes Cortinhas dos Santos, por serem excelentes profissionais que não medem esforços para repassarem seus conhecimentos, assim sendo, também deixo um grande agradecimento para as servidoras Joiciele Aquino Oliveira e Estelina da Silva Bento, que ao longo do mestrado sempre foram prestativas.

Sou grata aos meus amigos Anne Gabriella Mota e Raí Rocha, por me acolherem em suas vidas durante essa jornada do mestrado, pela amizade construída e por todo o incentivo para o prosseguimento de meus estudos. Agradeço em especial à Domingas Machado da Silva, uma querida amiga que conquistei nessa jornada acadêmica, quem dividiu comigo os saberes e sempre esteve ao meu lado apoiando o desenvolvimento de meu projeto.

Agradeço à Secretaria Municipal de Saúde da cidade Itaituba por toda contribuição para essa pesquisa, em especial à enf^a. Natasha Fernanda Lima, em nome de quem deixo para todos os demais enfermeiros contribuintes os meus agradecimentos. Também, expresso gratidão aos Agentes Comunitários de Saúde, que apoiaram esse estudo e foram fundamentais para a realização desta pesquisa. Sou grata as minhas alunas Danieli Trindade da Rocha e Poliana Carneiro Gomes, que contribuíram na realização da pesquisa de campo deste estudo, assim, sinto-me orgulhosa por essa contribuição e pelo compartilhamento de saber para essas alunas durante esta etapa da pesquisa.

E um agradecimento especial a todos os pacientes com seus familiares, objeto de estudo desta pesquisa, que mesmo diante das dificuldades de saúde, permitiram que fossem coletados os dados e as amostras para a realização desta.

Por fim, deixo aqui meus agradecimentos a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a efetivação deste trabalho.

A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.

(Arthur Schopenhauer)

RESUMO

As doenças neurodegenerativas (DN) são um grave problema de saúde, pois ainda não se conhece todas as suas causas de aparecimento, mas, sabe-se que, dentre algumas causas, podem estar relacionadas fatores ambientais, físico-químicos, biológicos, genéticos. Assim, o principal objetivo deste estudo é verificar a ocorrência e análise de perfil epidemiológico de DN no município de Itaituba (Pará), e investigar uma possível correlação entre a ocorrência de DN com níveis de mercúrio em grupos de pacientes portadores e não portadores dessas doenças no município de Itaituba-PA. Este trabalho descreve a ocorrência das DN de Alzheimer, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica encontradas na zona urbana do município de Itaituba, o perfil epidemiológico de pacientes portadores de doenças neurodegenerativas e não portadores, além de quantificar os níveis de mercúrio de amostras biológicas plasmáticas em indivíduos portadores e não portadores de doenças neurodegenerativas. Essa pesquisa desenvolveu-se por meio da aplicação de formulário semiestruturado e coleta de amostras biológicas de 29 pacientes portadores de DN e 29 voluntários não portadores de DN que tinham idade igual ou superior a 60 anos, durante o período de fevereiro a agosto de 2020. Para a análise dos dados desta pesquisa foi utilizada uma estatística descritiva, com a correlação dos dados e análise multivariada. Este estudo possibilitou delinear o perfil epidemiológico dos pacientes analisados, com enfoque principal para a presença das doenças neurodegenerativas e para os condicionantes que somam para a sua ocorrência. Foram identificados 17 casos confirmados da doença de Parkinson, 12 casos da patologia de Alzheimer e nenhum caso de paciente com Esclerose Lateral Amiotrófica. Observou-se, nesta pesquisa, maior média em algumas variáveis para o grupo com DN e, entre estas, destacam-se resultados de maior média para as concentrações de mercúrio total em amostras plasmática. Além disso, constatou-se fatores variados que vão além da hereditariedade como componente contribuinte para ocorrência de DN, assim, verificou-se a presença de elementos ocupacionais e fatores de estilo de vida. Ressalta-se que, nesta pesquisa, não houve uma forte relação entre os níveis de mercúrio encontrados com a atividade ocupacional em garimpo e as doenças neurodegenerativas. No entanto, foi possível associar os níveis de mercúrio encontrados com a presença de DN. Diante disso, esta pesquisa apresentou

resultados importantes que visam contribuir para a melhoria da qualidade de vida da população local.

Palavras-chave: Doenças Neurodegenerativas. Mercúrio. Idosos. Itaituba.

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases (ND) are a serious health problem, as not yet all of their causes are known, but it is known that among some causes, environmental, physical-chemical, biological, genetic factors may be related. Thus, the objective of this study is to verify the occurrence and analysis of the epidemiological profile of occurrences of neurodegenerative diseases in the municipality of Itaituba (Pará), and to investigate a possible correlation between the occurrence of neurodegenerative diseases and mercury levels in groups of patients with and without these diseases in the municipality of Itaituba-PA. This work describes the occurrence of ND of Alzheimer, Parkinson and Amyotrophic Lateral Sclerosis, found in the urban area of the municipality of Itaituba - Pará; to know the epidemiological profile of patients with neurodegenerative diseases and non-carriers; in addition to quantifying the mercury levels of biological plasma samples in individuals with neurodegenerative diseases and non-carriers. Thus, it was developed through the application of a semi-structured form, and collection of biological samples from 29 patients with ND, and 29 volunteers without ND who were 60 years old or more, during the period from February to August of 2020. For the analysis of the data of this research, descriptive statistics was used, with the correlation of the data and multivariate analysis. This study made it possible to delineate the epidemiological profile of the patients analyzed, with a main focus on the presence of neurodegenerative diseases and the conditions that they add up to their occurrence. Thus, 17 confirmed cases of Parkinson's disease were identified, 12 cases of Alzheimer's disease and none of the patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. In this research, there was a higher average in some variables for the group with ND, and among these, the highest average results for the total mercury concentrations in plasma samples stand out. So, it was found by this study, varied factors that goes beyond heredity, as a contributing component for the occurrence of ND, thus, there was the presence of occupational elements, and lifestyle factors. However, in this research, there was no strong relationship between the levels of mercury found with occupational activity in mining and neurodegenerative diseases. However, it was possible to associate the levels of mercury found with the presence of ND. Therefore, this research has presented important results that aim to contribute to improve the quality of life of the local population.

Keywords: Neurodegenerative diseases. Mercury. Seniors. Itaituba.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS – Agentes Comunitárias de Saúde

AIC – AKAIKE

AND – Ácido Desoxirribonucleico

AVC – Acidente Vascular Cerebral

APOE14 – Apolipoproteína 14

APOE2 – Apolipoproteína 2

APOE3 – Apolipoproteína 3

APOE4 – Apolipoproteína 4

ARN – Ácido Ribonucleico

ATP – Trisfóforo de Adenosina

A β – Beta amiloide

BBB – Barreira Hematoencefálica

Ca⁺⁺ – Sais de Cálcio

CAS – Chemical Abstract Service

CEP – Comitê de Ética e Pesquisa

CH₃ Hg⁺ – Metilmercúrio

cm – Centímetro

CNS – Conselho Nacional de Saúde

COMT – Inibidores da Catecol-O-Metiltransferase

(CH₃)₂ Hg – Dimetilmercúrio

°C – Grau Celsius

COVID – 19 – Disease Corona Vírus 2019

DA – Doença de Alzheimer

DCNT – Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DIC – Doença Itaituba Controle

DIM – Doença em Itaituba e Mercúrio

DJ-1 – Proteína Deglicasa

DN – Doença Neurodegenerativa

DP – Doença de Parkinson

EACS – Estratégia de Agentes Comunitárias de Saúde

EDTA – Ethylenediaminetetraaceticacid

ELA – Esclerose Lateral Amiotrófica

ENMG – Eletroneuromiografía

EPI'S – Equipamentos de Proteções Individuais

ERNS – Espécies Reativas de Nitrogênio

EROS – Espécies Reativas de Oxigênio

ESF – Estratégia de Saúde da Família

EUA – Estados Unidos da América

g – grama

GSH – Glutathione

GS-HgCH₃ – Glutathione com Metilmercúrio

GST – GlutathioneStransferase

GTP – Trisfosfato de Guanosina

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

H₂O₂ – Peróxido de Hidrogênio

Hg – Mercúrio

Hg (CH₃)₂ – Dimetilmercúrio

Hg⁺¹ – Mercúrio Mercuroso

Hg⁰ – Mercúrio Elementar

Hg₂ – Íon Hg Dimérico

Hg²⁺ – Íon Mercúrico

HGCR – Hospital Governador Celson Ramos

Hgs – Sulfeto de Mercúrio

HPA – EIXO – hipotálamo-pituitária-adrenal

ICP-MS – Espectrometria de Massa Com Plasma Acoplado

IMAOs – Inibidores da Monoaminoxidase

IQR – Amplitude Interquartil

MeHg – Metilmercúrio

MERCS – Mercúrio Sanguíneo – Hg

mL – Mililitro

mm – Milímetro

NEI-VFQ-25 – National Eye Institute de 25 Itens Questionários de Função Visual

NMDA – Inibidores da N-metil D-Aspartato

NMI – Neurônios Motores Inferiores

NMS – Neurônios Motores Superiores

OMS – Organização Mundial da Saúde

ONU – Organização das Nações Unidas

OR – Odds Ratio

PA – Pará

PARK7 – Proteína de Parkinson7

PCA – Análise de Componentes Principais

ppm – Parte por milhão

PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index

PVC – Policloreto de Polivinila

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

RM – Ressonância Magnética

ROS – Espécies de Oxigênio

SEMSA – Secretaria Municipal de Saúde

-SH – Sulfidrilas

SN – Sistema Nervoso

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

SOD – Superóxido Dismutase

SUS – Sistema Único de Saúde

α -SINUCLÉINA – Proteína da Doença de Parkinson

TCLE – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TCUD – Termo de Compromisso de Utilização de Dados

UBS – Unidade Básica de Saúde

Uepa – Universidade do Estado do Pará

Ufopa – Universidade Federal do Oeste do Pará

UM – Nações Unidas

$\mu\text{g/g}$ – Microgramas em Gramas

$\mu\text{g/dL}$ – Microgramas por decilitro

$\mu\text{g/L}$ – Microgramas por Litro

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Anatomia de um neurônio motor	28
Figura 2 - Níveis de degeneração neuronal.....	31
Figura 3 - Princípios da neurodegeneração.....	32
Figura 4 - Ciclo de contaminação mercurial no meio ambiente	44
Figura 5 - Processo de bioacumulação e a biomagnificação em ambiente aquático.	46
Figura 6 - Contaminação do meio ambiente com o mercúrio, através de mineração artesanal.....	48
Figura 7 - Mapa da localização das fontes de pesquisa com a distribuição dos pacientes com e sem doenças neurodegenerativas nos bairros do município de Itaituba – Pará.....	58
Figura 8 - Posta de peixes dispostas em gramas de 50g, 100g e 150g, feito de biscuit para avaliar o consumo de peixes e uma possível exposição crônica ao mercúrio.	66
Figura 9 - Coleta de 5 ml de sangue para dosagens de mercúrio total de um paciente diagnosticado com a doença de Parkinson, morador do bairro Jardim das Araras, na cidade de Itaituba-PA.....	67

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Diagnósticos da Esclerose Lateral Amiotrófica	39
Quadro 2 - Ações das diferentes formas químicas no organismo humano	51

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Análise descritiva da variável de níveis de mercúrio total em relação aos grupos com doenças neurodegenerativas e sem a doença.	77
Gráfico 2 - Análise descritiva da variável idade em relação aos grupos com doenças neurodegenerativas e sem a doença.	79
Gráfico 3 - Análise descritiva da variável de frequência de episódios de visão embaçada em relação aos grupos com doenças neurodegenerativas e sem a doença.	80
Gráfico 4 - Análise descritiva da variável de frequência de consumo de peixe semanalmente nos grupos com doenças neurodegenerativas e sem a doença.	81
Gráfico 5 - Análise descritiva da variável de frequência de episódios de estresse mensal nos grupos com doenças neurodegenerativas e sem a doença.	82
Gráfico 6 - Análise descritiva da variável de frequência de episódio de ansiedade mensal nos grupos com doenças neurodegenerativas e sem a doença.	83
Gráfico 7 - Análise descritiva da variável de frequência de episódio de dor de cabeça mensal nos grupos com doenças neurodegenerativas e sem a doença.	85
Gráfico 8 - Análise descritiva da variável de frequência de episódio de diminuição da concentração mensal nos grupos com doenças neurodegenerativas e sem a doença.	86
Gráfico 9 - Análise descritiva da variável de frequência de trabalho em região de garimpo nos grupos com doenças neurodegenerativas e sem a doença.	88
Gráfico 10 - Análise descritiva categórica da variável sexo, em relação aos grupos com e sem doenças neurodegenerativas.	91
Gráfico 11 - Análise descritiva categórica da variável profissão em relação aos grupos com e sem doenças neurodegenerativas.	92
Gráfico 12 - Análise descritiva categórica da variável de frequência de episódios de distúrbios do sono no mês, em relação aos grupos com doenças neurodegenerativas e sem a doença.	93
Gráfico 13 - Análise descritiva categórica da variável do uso de substância química em relação aos grupos com e sem doenças neurodegenerativas.	95
Gráfico 14 - Análise de correlação de Pearson entre variáveis no grupo de pacientes portadores de doenças neurodegenerativas na cidade de Itaituba-PA.	105

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Medidas descritivas para variáveis quantitativas em relação aos grupos com e sem a doença neurodegenerativa. Tamanho da amostra (N); média (mean); desvio padrão (sd); mediana (median); amplitude interquartil (IQR).	75
Tabela 2 - Medidas descritivas para variáveis categóricas em relação aos grupos com e sem doença	90
Tabela 3 - Análise comparativa das variáveis através de um modelo de regressão logística multivariada com família binomial, no grupo de pacientes com doenças neurodegenerativas.....	97
Tabela 4 - Análise comparativa das variáveis através de um modelo de regressão logística multivariada com família binomial, no grupo de pacientes sem doenças neurodegenerativas.....	98
Tabela 5 - Análise de componentes principais e o percentual de explicação da variabilidade total de cada componente no grupo de pacientes com doenças neurodegenerativas.....	108
Tabela 6 - Peso das variáveis em cada componente principal do grupo dos pacientes com doenças neurodegenerativas	110

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
1.1 Problema	22
1.2 Justificativa	23
1.3 Hipótese	25
1.4 Objetivo Geral	25
1.4.1 Objetivos Específicos	26
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	27
2.1 O Envelhecimento Populacional	27
2.2 A Neurodegeneração	27
2.2.1 Sistema Nervoso	28
2.2.2 Doenças Neurodegenerativas	30
2.3 Doença de Parkinson	32
2.4 Doença de Alzheimer	35
2.5 Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)	37
2.6 Etiologias das Doenças Neurodegenerativas	40
2.7 O Mercúrio e as Doenças Neurodegenerativas	42
2.7.1 O Mercúrio	42
2.7.2 O Mercúrio na Amazônia	47
2.7.3 Toxicocinética do mercúrio e os efeitos na saúde	49
2.7.4 O mercúrio e a doença de Parkinson	52
2.7.5 O mercúrio e a doença de Alzheimer	54
2.7.6 O mercúrio e a doença de Esclerose Lateral Amiotrófica	55
3 MATERIAL E MÉTODOS	57
3.1 Tipo de Estudo	57
3.2 Local da Pesquisa	57
3.3 Fontes de Informação (Amostra/Amostragem)	58
3.4 Critérios de Inclusão e Exclusão	59
3.4.1 Critério de inclusão	59
3.4.2 Critério de exclusão	60
3.5 Riscos e Benefícios	60
3.6 Técnicas de Coleta	62

3.6.1 Apresentação do projeto	63
3.6.2 Captação dos participantes do estudo no Grupo A	63
3.6.3 Visita aos participantes do grupo A	64
3.6.4 Captação dos participantes do estudo no Grupo B	67
3.6.5 Visita aos participantes do grupo B	68
3.6.6 Análise das Amostras Biológicas dos grupos A e B	69
3.7 Análise de Dados	72
3.8 Aspectos Éticos	74
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	75
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	111
REFERÊNCIAS	113
APÊNDICES	131
ANEXOS	152

1 INTRODUÇÃO

As discussões sobre o envelhecimento populacional vêm ganhando destaque mundial devido ao aumento da expectativa de vida e busca de qualidade de vida. Nesta perspectiva, projeções futuras apontam que os idosos da terceira e quarta faixa etária em 2025 serão em torno de 1,2 bilhões e até 2050 poderão chegar a média de 2 bilhões, superando inclusive a faixa etária das crianças pela primeira vez em toda a história da humanidade, proporcionando o declínio da fertilidade e o aumento da expectativa de vida (BURLÁ *et al.*, 2013).

No Brasil, conforme Veras (2009), a população de idosos também teve aumento considerável com o passar dos anos enquanto país emergente. Assim, com a transição demográfica e epidemiológica sofrida pelo país, surgiram vários pontos de debates para as políticas de governança e para os pesquisadores refletirem tais como: aspectos sociais, ambientais, econômicos, de saúde desta faixa da população.

A expectativa de vida no Brasil, conforme as projeções demográficas, indicam, que em 2020 as pessoas com 60 anos ou acima serão 29,8 milhões e a faixa etária superior a 80 anos serão mais de 4,7 milhões, o que ocasiona um aumento de 9,2 milhões na população com 60 anos ou mais e 1,7 milhões em pessoas com 80 anos ou mais quando comparados a dados do ano 2010 (BURLÁ *et al.*, 2013).

O envelhecimento da população brasileira acarreta ônus para o sistema único de saúde (SUS), pois se torna cada vez mais presente nesta faixa etária o surgimento de patologias neurodegenerativas como o Mal de Alzheimer ou a doença de Parkinson, dentre outras demências que se tornam progressivamente debilitante a longo prazo (BRITO *et al.*, 2013).

Dados estatísticos relacionados às patologias neurodegenerativas registram que cerca 35% dessas doenças são presenciadas em pessoas que residem na Ásia, seguido por 28% de pessoas doentes espalhadas pela Europa, sendo que em análise a nível mundial, no ano de 2010, as pessoas portadoras dessas patologias alcançaram em torno de 35,6 milhões. Assim, estima-se que ocorra a cada 4 segundos um novo caso diagnosticado dessas patologias a nível mundial, e, em uma análise anual, isso representa 7,7 milhões de pessoas diagnosticadas com doenças neurodegenerativas. Em projeções futuras para o ano de 2050, esses dados passam para 115,4 milhões de pessoas com essas patologias, o que representa o triplo de seu valor (DOMINGOS, 2015).

A terminologia das patologias neurodegenerativas é usada para definir as doenças que atingem os neurônios no sistema nervoso, e são consideradas crônicas e irreversíveis por apresentarem destruição total dos neurônios (ROPPER; SAMUELS, 2009). As etiologias das patologias neurodegenerativas não são bem esclarecidas, mas se sabe que essas doenças podem estar relacionadas a fatores ambientais, físico-químico, biológicos, genéticos e epigenéticos (GALANTER; KLEBER; BRADY, 2014).

Neste contexto, pesquisas apontam que os metais pesados são um dos condicionantes ambientais que podem contribuir para a ocorrência de doenças neurodegenerativas, pois em exposição em excesso ou em longo prazo têm capacidade de desencadear efeitos adversos à saúde. Diante disso, destaca-se o mercúrio (Hg) como sendo um metal pesado altamente tóxico ao organismo humano, que apresenta capacidade predisponente para o desenvolvimento de patologias neurodegenerativas (FARINA *et al.*, 2013).

O mercúrio é um metal pesado de classificação atômica 80, seu formato no ambiente atmosférico pode ser através de forma orgânica ou inorgânica. Em formato, principalmente, inorgânico esse metal apresenta os estados de oxidação Hg elementar (Hg^0), o íon Hg dimérico (Hg_2) e o íon mercúrico (Hg^{2+}), já em seu formato orgânico pode se apresentar como metilmercúrio ($CH_3 Hg^+$) e também dimetilmercúrio ($(CH_3)_2 Hg$) por meio de uma ligação covalente a um radical orgânico (OLIVEIRA *et al.*, 2007).

O metal Hg pode ser inserido no meio ambiente através de fontes naturais e antropogênicas (FARINA *et al.*, 2013). Na Amazônia, a fonte de contaminação por esse metal ocorre através da mineração, agricultura de corte e por meio da queima, ou seja, o ciclo de contaminação acontece proveniente da atividade garimpeira e por meio de lixiviação de solos após o desmatamento, que ocasiona depósitos de rejeitos em ambientes aquáticos da Bacia Amazônica (ROCHA, 2009).

No organismo humano, a toxicidade deste metal pesado ocorre devido ao processo de acumulação nos tecidos do corpo humano, assim se caracteriza o processo de bioacumulação (FOOD, 2009). Neste sentido, o mercúrio em seu formato de metilmercúrio afeta principalmente o Sistema Nervoso Central (SNS), sendo alvo principal para mecanismo de ação desse metal em regiões específicas do cérebro e cerebelo (WHO, 1990).

Desta forma, a exposição a altas concentrações ao mercúrio tem capacidade de induzir alterações no SNC, o que pode ser confirmado em quadros de sintomas como irritabilidade, fadiga, tremores, cefaléia, diminuição auditiva e cognitiva, disartria, incoordenação, dentre outros variados sintomas que podem surgir, pois a exposição ao metil mercúrio em humanos acarreta o aumento tóxico de espécies de oxigênio (ROS), ou seja, favorece o estresse oxidativo, que está associado a uma das causas das doenças neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica (AZEVEDO *et al.*, 2012).

Nesta perspectiva, as doenças neurodegenerativas são atualmente um grave problema de saúde e de caráter socioeconômico, pois ainda não se conhece todas as suas causas de aparecimento. Sabe-se que o ser humano nasce com uma estimativa de aproximadamente quase 100 bilhões de neurônios no sistema nervoso e alguns desses com o tempo irão morrer, sendo que o organismo humano tem a capacidade de produzir um pequeno número de novas células desta natureza. A morte neuronal configura-se um processo natural relacionado ao envelhecimento, porém, algumas vezes, os neurônios tem sua morte mais rápida que o processo natural de vida, o que possibilita o aparecimento das doenças neurodegenerativas (DOSSIER, 2016).

Diante do exposto, este estudo foi realizado no município de Itaituba localizado na região Sudoeste do Estado do Pará, pertencente à região amazônica, que tem sua principal economia voltada para a mineração às margens do rio Tapajós. A presente dissertação expõe as ocorrências de doenças neurodegenerativas presenciadas principalmente na terceira idade, a fim de correlacionar com a exposição mercurial como um possível agente etiológico proveniente da exposição humana, além de traçar uma possível associação, em longo prazo, de seus efeitos de neurotoxicidade com as seguintes doenças neurodegenerativas: Alzheimer, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica, para obter o conhecimento de um perfil epidemiológico dessas doenças na cidade de Itaituba.

1.1 Problema

O envelhecimento da população no Brasil é um dos maiores desafios de saúde pública atualmente, uma vez que as modificações na pirâmide populacional causam pontos negativos, tendo em vista os diversos desafios que são voltados ao

Sistema Único de Saúde (SUS), em virtude de neuropatias, entre elas Alzheimer, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica, comuns nesta classe e decorrentes do comprometimento do sistema nervoso, o que levam a danos aos cofres públicos do país (TURI *et al.*, 2010; FURTADO *et al.*, 2012).

Os metais pesados em algumas literaturas são apontados como um dos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (SHAO *et al.*, 2015). Assim o mercúrio é um metal amplamente encontrado na Amazônia, o que ganha especial preocupação para a saúde pública devido ao seu processo de penetração no tecido humano e bioacumulação em longo prazo (NEVADO *et al.*, 2010). Deste modo, a cidade de Itaituba ganha destaque devido ao seu histórico de desenvolvimento urbano atrelado ao ciclo do ouro, o que favorece a exposição mercurial que ocasiona grave problema de saúde pública para cofres públicos desta cidade em decorrência de uma possível exposição crônica ao mercúrio.

Neste sentido, embasado nesta problemática, sabe-se que o mercúrio afeta principalmente o SNC, que ultrapassa a barreira hematoencefálica e desenvolve efeitos adversos, assim questiona-se: existem neuropatias neurodegenerativas na cidade de Itaituba, Pará? Há uma correlação entre a ocorrência de doenças neurodegenerativas com a exposição mercurial na cidade de Itaituba, Pará? Qual a relação do grupo controle de não portadores de doenças neurodegenerativas com a exposição mercurial na cidade de Itaituba, Pará?

1.2 Justificativa

As doenças neurodegenerativas apresentam-se mais na terceira idade, sendo pouco conhecidas suas causas, mas se sabe que, além da morte natural de neurônios, existe a influência do meio, como os fatores ambientais. Neste sentido, a exposição mercurial crônica pode contribuir para desenvolvimento de neuropatias degenerativas e, embora haja vários estudos que enfatizam essa relação, ainda há uma carência de pesquisas científica que realizem o monitoramento de níveis de mercúrio e seus efeitos adversos para a saúde do homem da terceira idade, em especial o homem que reside na região Oeste do Pará, às proximidades da bacia do rio Tapajós.

Assim, o envelhecimento populacional gera ônus para os serviços de saúde, consumindo 26% de todas as verbas destinadas a essa área, apresentando

amplas taxas de internações no Brasil, além de ser responsável pelo maior tempo médio de ocupações de leitos hospitalares com o índice em torno de 242,2 de internações por 1.000 habitantes anualmente (FLOR, 2012).

Neste contexto, percebe-se que houve um aumento na população do município de Itaituba-PA, com uma equivalência de 97.831 pessoas no ano de 2002, apresentando somente 4.123 idosos para um total de 98.066 habitantes no ano de 2015, havendo um grande acréscimo da população idosa que totalizou cerca de 7.023 pessoas nesta faixa etária (BRASIL, 2018). Então, no processo de envelhecimento populacional desta cidade podem surgir as neuropatias degenerativas como Alzheimer, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica.

Diante disso, considera-se a cidade de Itaituba um campo favorável para o desenvolvimento dessas neuropatias, em decorrência, também, do seu histórico de urbanização que tem sua principal economia baseada na exploração aurífera em localidades situadas na bacia do rio Tapajós.

A exposição mercurial pode acontecer por meio do consumo de pequenas doses deste metal em longo prazo, o que caracteriza uma exposição crônica, além disso, uma rica dieta alimentar através do consumo de peixes contaminados proporciona uma intoxicação por este metal pesado (AZEVEDO *et al.*, 2012; FARINA *et al.*, 2013; CARICCIO *et al.*, 2019). Nessa discussão, o estudo de Milhomem-Filho *et al.* (2016) demonstra que na região amazônica, em áreas atingidas como a bacia do Rio Tapajós e Rio Madeira, há uma elevada concentração mercurial embasado em números de refeições por semana composta por uma dieta a base de peixes, assim evidenciou-se que o consumo diário de pescado por pessoas nessas regiões, apresentaram uma concentração de 27,2% de Hg total bem superior a 1 µg/g, variando de 1,04 a 8,79 µg/g.

O homem que é acometido por exposição mercurial crônica apresenta uma intoxicação que pode atingir principalmente o SNC, pois o metal exerce uma afinidade com os grupos sulfidrilas (-SH), sendo que no SNC ocorrerá a elevada formação de espécies reativas de oxigênio e aceleração das reações de radicais livres, o que acarreta o estresse oxidativo (NASCIMENTO *et al.*, 2008).

Assim, várias literaturas apontam evidências históricas de intoxicação por este metal, como foi o caso do grande acidente que aconteceu na baía de Minamata no Japão, onde uma indústria japonesa derramou o mercúrio nesta baía que atingiu o ambiente aquático em altas concentrações, atingindo a cadeia ecológica local,

apresentando concentrações nos peixes consumidos com valores em torno de 40 µg/g de massa corporal, o que originou vários óbitos humanos por intoxicação mercurial (VIEIRA *et al.*, 2005).

Neste sentido, pesquisas apontam que a forma química demetilmercúrio tem capacidade de passar a barreira hematoencefálica para alcançar os órgãos alvos. No acidente da Baía de Minamata, as crianças que tiveram suas mães afetadas apresentaram retardo mental, paralisia cerebral, cegueira, dentre outros estados patológicos que ficaram conhecidos como doença de Minamata ou síndrome de Russell-Hunter (AZEVEDO *et al.*, 2012).

Portanto, a presente pesquisa torna-se relevante para a saúde pública, mediante a atenção voltada ao estudo sobre os efeitos da exposição mercurial e suas consequências para a saúde humana e monitoramento do mercúrio em decorrência dos seus efeitos adversos e sobre a ocorrência de doenças neurodegenerativas correlacionado aos níveis de mercúrio, para uma melhor obtenção de um controle epidemiológico.

1.3 Hipótese

Embasado nas literaturas expostas anteriormente, sabe-se que as doenças neurodegenerativas são comuns em pacientes da terceira idade, e essas podem estar relacionadas a condicionantes ambientais, então neste estudo supõe-se:

✓ A partir da análise de perfil epidemiológico de ocorrências de doenças neurodegenerativas no município de Itaituba (Pará), há uma correlação positiva entre as amostras biológicas obtidas de sangue com a concentração de mercúrio e a ocorrência de doenças neurodegenerativas na cidade de Itaituba.

✓ A partir da análise de perfil epidemiológico de ocorrências de doenças neurodegenerativas no município de Itaituba (Pará), não há uma correlação positiva entre as amostras biológicas obtidas de sangue com a concentração de mercúrio e a ocorrência de doenças neurodegenerativas na cidade de Itaituba.

1.4 Objetivo Geral

Analisar o perfil epidemiológico de ocorrências de doenças neurodegenerativas no município de Itaituba (Pará), e investigar possível correlação

entre a ocorrência destas com níveis de mercúrio em grupos de pacientes portadores e não portadores dessas doenças no município de Itaituba-Pá.

1.4.1 Objetivos Específicos

- ✓ Descrever a ocorrência das doenças neurodegenerativas de Alzheimer, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica encontradas na cidade de Itaituba-PA;
- ✓ Conhecer o perfil epidemiológico de pacientes portadores de doenças neurodegenerativas e de não portadores;
- ✓ Quantificar os níveis de mercúrio de amostras biológicas plasmáticas em indivíduos portadores de doenças neurodegenerativas e não portadores, a fim de analisar se há uma possível correlação entre as ocorrências de doenças neurodegenerativas com níveis de mercúrio.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 O Envelhecimento Populacional

A velhice, segundo a ONU (Organização das Nações Unidas), em países em desenvolvimento, inicia-se aos 60 anos de idade e, em alguns países desenvolvidos, aos 65 anos (ONU, 2014). Os geriatras dividem as idades em: primeira idade: de 0 a 20 anos, segunda idade: de 21 a 49 anos, terceira idade: de 50 a 77 anos, quarta idade: de 78 a 105 anos, além disso, classifica-se os idosos em três dimensões: idoso jovem, dos 66 aos 74 anos; idoso velho, dos 75 aos 85 anos; dos 86 em diante ocorre a manutenção pessoal (PANTAROLO; OLIVEIRA, 2008).

No Brasil, recentemente o Senado aprovou algumas mudanças no Estatuto do Idoso que vigorava desde o ano de 2003 até início do ano de 2017, no qual permanece a idade de 60 anos para ser considerado idoso, mas apresenta novidades, pois se cria prioridade para pessoas idosas que estão acima de 80 anos sobre idosos com idades inferiores, os quais merecem atendimento prioritário em ambientes da área da saúde e em processos jurídicos (BRASIL, 2017).

O envelhecimento acontece em vários aspectos, seja biológico, social, psicológico, econômico, judiciário, político, entre outros, pois o processo de envelhecer depende de vários fatores (PANTAROLO; OLIVEIRA, 2008). Para Garuffiet *et al.* (2011), o aumento da população idosa é ocasionado, principalmente, por causa da elevação da expectativa de vida relacionada aos avanços da ciência quanto às medidas preventivas e ao diagnóstico, então espera-se que até os próximos dez anos o Brasil se torne o sexto maior país no mundo pautado ao número de idosos.

Segundo Ribeiro (2013), devido ao aumento da população de idosos nos últimos anos, tornou-se comum que as doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), dentre outras, se desenvolvam. Neste sentido, observa-se uma transição epidemiológica em que há um declínio no índice de doenças infectocontagiosas causadoras de mortalidade e um avanço na prevalência de doenças neurodegenerativas nos idosos (GUEDES; BARBOSA; MAGALHÃES, 2013).

2.2 A Neurodegeneração

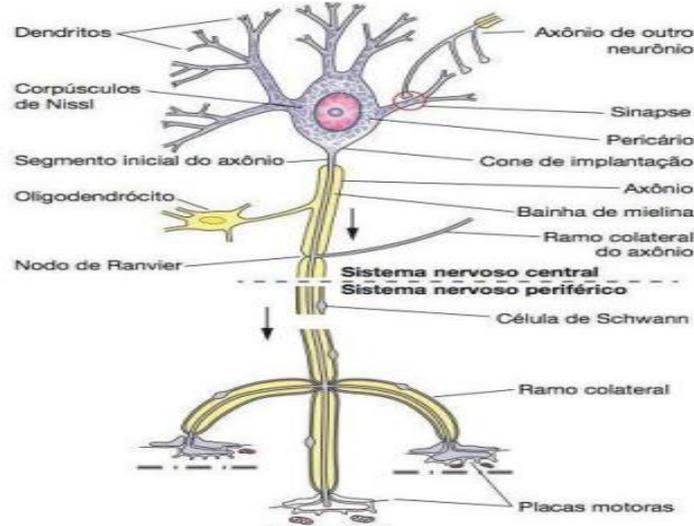
2.2.1 Sistema Nervoso

O sistema nervoso (SN) é responsável por receber e transmitir impulsos elétricos, sua estrutura divide-se em Sistema Nervoso Central (SNC), formado pelo encéfalo, com representações neurais do sistema fotorreceptor e medula espinal; e Sistema Nervoso Periférico (SNP), formado por nervos e gânglios, que são acúmulos de neurônios fora do SNC (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008). Este desempenha ações voluntárias e involuntárias, bem como a transmissão de sinais para várias partes do organismo para, assim, haver a regulação das atividades corporais (DOSSIER, 2016).

Em nível histológico, o sistema nervoso é constituído por neurônios, células que em sua maioria apresentam longos prolongamentos, e também diversos tipos de células da glia ou neuroglías, que sustentam os neurônios e desenvolvem inúmeras funções de importância significativas (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008). A anatomia de um neurônio é constituída de tamanho variado, de forma esférica, ovóide ou poliédrica, sendo composto por pericário (corpo celular), dendritos e axônios; é considerado uma unidade fundamental para o bom funcionamento do sistema nervoso, sendo um elemento celular dos centros nervosos e, através das sinapses, que são responsáveis pela condução dos impulsos nervosos, os neurônios irão se comunicar entre si (BIELAVSKI *et al.*, 2018).

Por meio da Figura 1 é possível identificar a estrutura da composição de um neurônio e suas especificações.

Figura 1 - Anatomia de um neurônio motor



Fonte: Junqueira e Carneiro (2008).

Os dendritos são prolongamentos numerosos, responsáveis pela função de receber os estímulos do meio ambiente, bem como o pericário também exerce essa função de recebimento de estímulos do ambiente, sendo este o centro trófico da célula e possui em sua constituição: núcleo, retículo endoplasmático rugoso, corpúsculo de Nissl, aparelho de Golgi, mitocôndrias e neurofilamentos; já o axônio se constitui de um prolongamento único, especialista em conduzir os impulsos neuronais para outras células, tendo seu revestimento composto por uma bainha de mielina e segmentado por nodos de Ranvier (DOSSIER, 2016).

Em relação à funcionalidade, os neurônios classificam-se como motores, sensoriais e interneurônios. Os neurônios motores são responsáveis por controlar órgãos efetores, como glândulas exócrinas e endócrinas e fibras musculares; os neurônios sensoriais são aqueles que vão receber os estímulos do meio ambiente e do organismo; já os interneurônios são responsáveis por estabelecerem as conexões entre neurônios, constituindo assim os circuitos complexos (BIELAVSKI *et al.*, 2018).

No SNC, o encéfalo tem em sua estrutura o cérebro, cerebelo e tronco encefálico, que subdivide em mesencéfalo, ponte e bulbo; este possui em torno de 86 bilhões de neurônios ligados por mais de 10.000 conexões de sinapses nervosas em cada, sendo assim, o sistema neuronal estabelecerá sua comunicação através dos axônios que, por sua vez, conduzirão os impulsos nervosos para serem recebidos por células específicas no encéfalo em regiões distantes (COSTA, 2012).

A medula espinal é caracterizada por uma parte alongada do SNC, sendo a continuação do bulbo que se instala na parte interna da coluna vertebral, ao longo do eixo crânio-caudal, nela habita todos os neurônios motores que enervam os músculos e os eferentes autônomos e assim é responsável por receber toda a sensibilidade do corpo, além de também ter atuação no processamento inicial da informação neuronal (DOSSIER, 2016).

Na composição do SNP, os nervos se constituem por um agrupamento de fibras nervosas, denominado de axônio envolvido por bainhas, assim os grupos destas fibras originam os feixes, e cada feixe se reveste por várias camadas de células achatadas, perineural, e essas células, através de junções oclusivas, constituem barreiras para a passagem de muitas macromoléculas e são importantes mecanismos de defesa contra agentes invasores (BIELAVSKI *et al.*, 2018).

Ressalta-se que neste SNP há a inclusão de neurônios motores, que mediam o movimento voluntário; do sistema nervoso autônomo, que compreende o sistema nervoso simpático; do sistema nervoso parassimpático, que é responsável por regular as funções involuntárias; e do sistema nervoso entérico que, por sua vez, é responsável por controlar o aparelho digestivo do corpo humano (DOSSIER, 2016).

Desde modo, o SN apresenta uma condição de certa plasticidade, que permite ao sujeito se adaptar às mudanças do meio ambiente que ocorrem no dia a dia em sua vida cotidiana, e esta capacidade de adaptação é definida como a neuroplasticidade, que é uma peculiaridade natural do SN e tem como características alterações funcionais e morfológicas nos neurônios em respostas a lesões, hormônios, drogas ou estímulos ambientais (ANDRADE; JUNIOR, 2005).

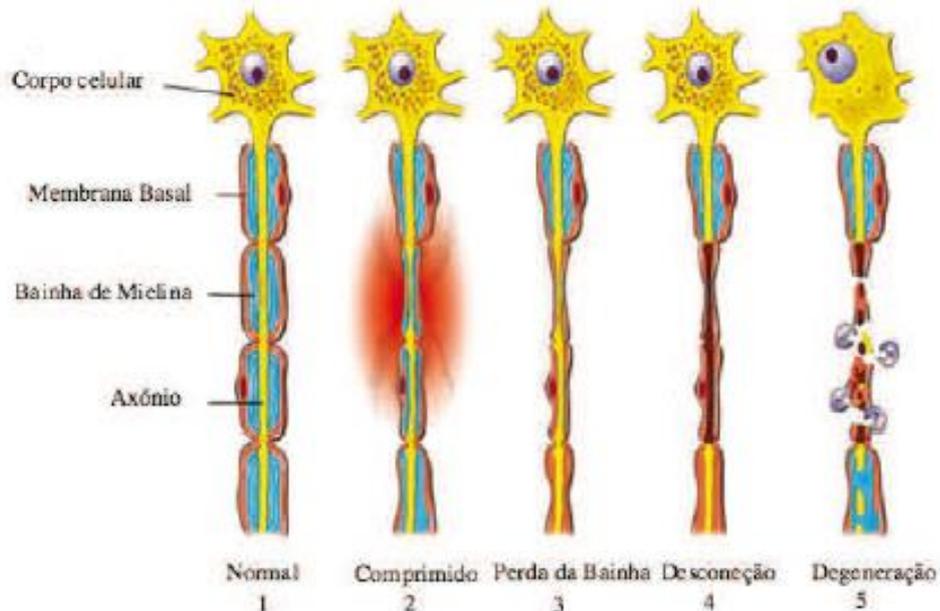
2.2.2 Doenças Neurodegenerativas

A terminologia de doenças neurodegenerativas (DN) é algo bem genérico comparado à diversidade de condições que atingem principalmente os neurônios, sendo que tais neurônios são os grupos de construção do SNC, que normalmente não realizam sua reprodução ou substituição e, se danificados totalmente, não haverá uma forma de serem substituídos ou de serem regenerados (RESEARCH, 2014).

As DN tratam-se de condições em que os indivíduos apresentam grande debilidade seja física ou mental devido ao processo progressivo de morte de neurônios, não possuem cura e afetam um grande número de pessoas e de todas as idades, sendo mais comum durante a terceira idade, alguns exemplos dessas doenças são: doença de Parkinson, doença de Huntington, mal de Alzheimer, degeneração Espinocerebelar, Esclerose Lateral Amiotrófica (TORTORA; GRABOWSKI, 2008).

Neste sentido, conforme se observa na Figura 2 que evidencia os níveis de degeneração neuronal, inicialmente irá acontecer uma compressão da parte central neuronal (estágio 2), em seguida ocorrerá a perda da bainha de mielina, que possibilitará a diminuição do impulso nervoso (estágio 3), posteriormente haverá a desconexão do axônio, que assim impede o repasse de quaisquer informação (estágio 4), e por último haverá totalmente a degeneração neuronal (estágio 5) (RESEARCH, 2014).

Figura 2 - Níveis de degeneração neuronal



Fonte: Rebelo (2016).

A degradação das células cerebrais pode resultar em deficiências relativas à execução de movimentos corporais, ataxias e funcionamento correto do cérebro, resultando em quadro de demência, assim a causa do aparecimento de tais doenças ainda não é totalmente conhecida e é possível reconhecê-las como problemas médicos de grande relevância na atualidade (OLIVEIRA, 2013).

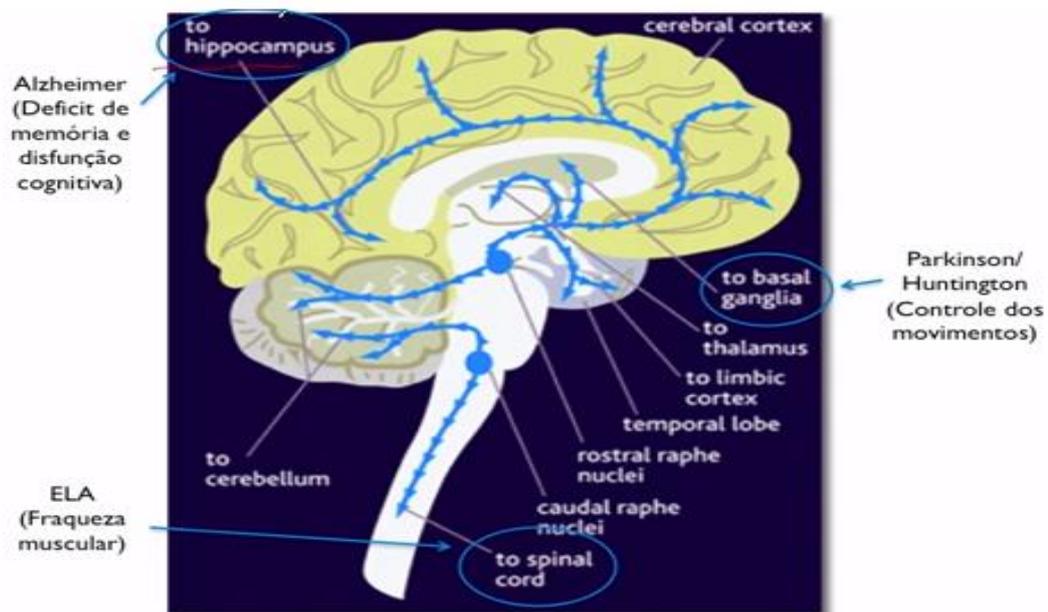
As DN atualmente são um grave problema de saúde e de caráter socioeconômico, pois ainda não se conhece suas causas de aparecimento. Sabe-se que o ser humano nasce com aproximadamente 100 bilhões de neurônios, alguns desses com o tempo irão morrer e o organismo humano tem a capacidade de produzir um pequeno número de novas células desta natureza, assim configura-se um processo natural relacionado ao envelhecimento, porém, algumas vezes, os neurônios têm sua morte mais acelerada que o processo natural de vida, o que possibilita o aparecimento das doenças neurodegenerativas (DOSSIER, 2016).

Os tratamentos das doenças degenerativas estão pautados principalmente no objetivo de promover um maior bem-estar ao paciente acometido, uma vez que não existe ainda um tratamento que leve a cura delas, sendo importante que a detecção dessas doenças seja realizada de maneira precoce, para que desta maneira

o tratamento torne possível pelo menos retardar a sua evolução (TORTORA; GRABOWSKI, 2008).

Os diagnósticos das DN variam de acordo com o local de degeneração e sintomas, pois existem neurônios tanto no cérebro quanto na medula espinal, então essas patologias dependem da região onde há o processo de morte neuronal. Ou seja, por exemplo, na patologia do mal de Alzheimer há a lesão de neurônios na região do hipocampo que são responsáveis por funções cognitivas, memórias; na doença de Parkinson vai haver perda neuronal na substância negra, região *pars compacta* que interage com os gânglios da base, que atuam na iniciação de movimentos; já na patologia de Esclerose Lateral Amiotrófica haverá a degeneração da porção neuronal da medula espinal, que está relacionada com o controle motor do músculo esquelético conforme mostra a Figura 3 abaixo (DOSSIER, 2016).

Figura 3 - Princípios da neurodegeneração



Fonte: Araújo (2015).

Pode-se compreender que as DN possuem um alto impacto na vida cotidiana das pessoas acometidas por tais patologias, sendo em sua vida profissional, social e em ambiente familiar, já que as progressões das DN podem levar os pacientes a uma total incapacidade para realizarem atividades do dia a dia (DOSSIER, 2016).

2.3 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) trata-se de uma patologia neurodegenerativa, crônica e progressiva, que é resultado do processo de degeneração de células específicas do cérebro, de uma região mais conhecida como região *pars compacta* da substância negra, e as células de tal região são responsáveis pela produção da dopamina, a qual se trata de um tipo de neurotransmissor que possui como função a promoção do controle de movimentos corporais (BRYS, 2014).

Na evolução da DP, as áreas cerebrais afetadas são divididas em seis estágios que possibilitam uma melhor ótica sobre o desenvolvimento da patologia, assim tem-se o estágio 1 no qual acontece o comprometimento do núcleo dorsal dos nervos glossofaríngeo e vago, além da zona reticular intermediária e do núcleo olfatório anterior, formando o procedimento neurodegenerativo, sendo este praticamente situado nas fibras dopaminérgicas que inervam o putâmendorso-lateral; no estágio 2 ocorre adicionalmente o comprometimento dos núcleos da rafe, núcleo reticular gigantocelular e do complexo do *locuscoeruleus*; no estágio 3, nota-se que a parte compactada da substância negra do mesencéfalo é acometida; já nos estágios 4 e 5 existe o comprometimento das áreas prosencefálicas, do mesocórtex temporal e das regiões associadas ao neocórtex e neocórtex pré-frontal, simultaneamente; por fim, no estágio 6 acontece a lesão das regiões de associação do neocórtex, áreas pré-motoras e área motora primária (AZEVEDO *et al.*, 2009).

Os sintomas da DP aparecem quando há a perda de 70-80% de neurônios, assim, quando há a morte das células da substância negra, os níveis da dopamina vão se tornar muitos baixos, o que ocasiona dificuldades no controle do tônus muscular e movimentos (DOSSIER, 2016).

De acordo com Leandro (2011), quando ocorre deficiência de dopamina no organismo, algumas alterações funcionais em estruturas que estão localizadas em regiões profundas do cérebro podem ser observadas, tais estruturas afetadas estão diretamente relacionadas com o processo de promoção do controle dos movimentos, sendo, em geral, que os principais sinais e sintomas da doença costumam ser tremor em repouso, rigidez, bradicinesia (movimento lento) e alteração do equilíbrio, como distúrbio da marcha e quedas.

Conforme Carmo (2015), esta doença é considerada como cosmopolita, ou seja, pode acometer tanto homens como mulheres, porém, possui uma maior

incidência quando se trata da população masculina idosa, mesmo quando se leva em consideração o fato de que as mulheres idosas existem em maior número.

Em relação à faixa etária mais atingida, pessoas com idade entre 55 e 65 anos apresentam mais prevalência, sendo também muito comum o desenvolvimento do quadro em pessoas com idade acima de 65 anos, apesar de ser uma doença que geralmente atinge as pessoas mais idosas, indivíduos com menos de 30 anos também podem apresentá-la, o que, neste caso, caracteriza-se como doença de Parkinson precoce (SILVA, 2013).

Já o quadro de evolução da patologia como a gravidade e aumento dos sintomas depende de enfermo para enfermo, assim nota-se que não existe ainda um teste diagnóstico para a patologia. Apesar de neurologistas concordarem que o diagnóstico da DP precise da identificação de alguma associação dos sinais motores cardinais (tremor de repouso, bradicinesia, rigidez com roda dentada, anormalidades posturais), uma categorização clínica padronizada ainda não foi alcançada (BRASIL, 2010).

De acordo com Brys (2014), a doença de Parkinson não possui um tratamento que leva a sua cura, no entanto, o tratamento pode contribuir para que o paciente apresente uma melhor qualidade de vida, mediante uma melhoria considerável dos exercícios de funções diárias básicas.

Na década de 60, depois da identificação das modificações patológicas e bioquímicas no cérebro de enfermos com DP, surgiu o primeiro tratamento com eficácia, no caso, o fármaco levodopa (BRASIL, 2010). A partir de então, novos medicamentos foram introduzidos e contribuem para que o portador da DP possa realizar alguns movimentos, de forma que possa levar uma vida considerada normal durante muitos anos (BRYN, 2014). Assim, a introdução da levodopa apresentou um grande progresso terapêutico na DP, com benfeitorias clínicas para todos os enfermos e redução da mortalidade por esta patologia (LANG, 2009).

Avalia-se que anualmente em todo o mundo o custo de fármacos antiparkinsonianos (aqueles utilizados para a reversão dos sintomas motores provocados pela DP) equivale cerca de 11 bilhões de dólares, sendo então o tratamento em torno de 3 a 4 vezes bem mais caro para enfermos que apresentam a fase avançada da patologia (SIDEROWF; HOLLOWAY; STERN, 2000).

As classes de fármacos principais usados na intervenção terapêutica sintomática na DP são: (1) a levodopa, com formulações de liberação controlada em

associação com inibidor da levodopadecarboxilase; (2) medicamentos agonistas dopaminérgicos; (3) inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT); (4) inibidores da monoaminoxidase (IMAOs); (5) anticolinérgicos e (6) inibidores da N-metil D-Aspartato (NMDA) (FOPPA, 2014).

Neste sentido, ressalta-se que a prevenção primária não é factível por conta da deficiência de marcadores biológicos ou fatores de risco identificáveis, à parte, no entanto, casos da DP de origem genética. Assim, mediante o diagnóstico da DP na prevenção secundária, realizam-se medidas que visem à redução e à progressão, a fim de reverter os sintomas (BRASIL, 2010).

Dessa forma, a rede SUS desempenha um papel importante para promoção terapêutica através de ações que realizem a dispersão de fármacos de primeira linha para o tratamento de DP como levodopa + benserazida, levodopa + carbidopa e biperideno; bem como, também, a liberação de fármacos a nível laboratorial que requer um uso mais racional, como amantadina, bromocriptina, entacapona, pramipexol, selegilina e tolcapona (FOPPA, 2014).

2.4 Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer trata-se de uma patologia crônica e progressiva. A maioria dos indivíduos acometidos por esta enfermidade são idosos, e a patologia geralmente se apresenta como perda de funções cognitivas, tais como memória, orientação, atenção e linguagem (LUCAS; FREITAS; MONTEIRO, 2013).

Em fases iniciais, a sintomatologia da patologia de Alzheimer pode ser bastante sutil, mas se inicia com os lapsos de memória e dificuldade de encontrar as palavras corretas para objetos do dia a dia. Esses sintomas vão se agravar à medida que as células neuronais vão morrendo e a comunicação se altera, assim a patologia apresenta vários sintomas que acometem os pacientes, como dificuldades de memória persistentes e com frequência, em especial de acontecimentos recentes, discurso vago em um diálogo, perda de entusiasmo no cumprimento de tarefas rotineiras, esquecimento de pessoas ou lugares conhecidos, incapacidade de compreender questões ou instruções e imprevisibilidade emocional (DOSSIER, 2016).

Segundo Santos e Côrte (2016), o desenvolvimento da doença, em geral, está ligado a morte de células cerebrais. Em casos nos quais a doença é diagnosticada de maneira precoce é possível retardar o seu desenvolvimento, assim

como se tiver um maior controle sobre os sintomas, por meio da utilização de medicamentos.

Em relação às causas da doença, não se tem uma ideia clara a seu respeito, no entanto há lesões cerebrais que já foram identificadas como características desta doença, dessa forma as principais alterações que podem ser observadas dizem respeito a alterações nas placas senis, que são decorrentes do depósito de proteína beta-amilóide, anormalmente produzida, e nos emaranhados neurofibrilares, que são frutos da hiperfosforilação da proteína *tau*, sendo as alterações acompanhadas pela redução do número de células nervosas, assim como as ligações entre as sinapses e a redução progressiva do volume cerebral podem ser observadas (ARAUJO *et al.*, 2015).

Quanto ao processo degenerativo cerebral, ocorre de maneira progressiva, porém não homogênea, ou seja, primeiramente são atingidas as áreas responsáveis pela memória e funções executivas, as quais envolvam planejamento e execução de funções complexas, posteriormente com o desenvolvimento da doença, outras áreas do cérebro passam a ser atingidas (TÔCO, 2014).

A patologia de Alzheimer classifica-se em duas formas, sendo considerada como doença de Alzheimer esporádica que afeta adultos de qualquer idade, principalmente a partir do 65 anos, o que a torna mais comum e pode atingir indivíduos que possuem ou não antecedentes familiares com a doença, além disso, na doença de Alzheimer esporádica de início tardio parece não ter hereditariedade, porém é possível que alguns indivíduos possam herdar alguma probabilidade de apresentarem a patologia em uma idade avançada, sendo o ApoE14 (Apolipoproteína E14) o único gene que estará ligado a um ligeiro aumento de desenvolver a doença de início tardio. Entretanto, grande parte dos indivíduos que tem este gene, e que vivem até os 85 anos, podem não desenvolver demência, e pesquisadores buscam por outros fatores de risco, genético e ambientais que possibilite a comprovação do desenvolvimento da patologia (DOSSIER, 2016).

Já a outra classificação da patologia é a doença de Alzheimer familiar, uma forma menos corriqueira, na qual se transmite de uma geração para outra, pois, se houver algum dos progenitores que tenha um gene mutado, cada filho vai ter 50% de chances de herdá-la, pois a presença do gene significa uma possibilidade de um indivíduo apresentar a patologia (DOSSIER, 2016).

No que diz respeito à epidemiologia da doença, existe uma estimativa de que haja no mundo, pelo menos, em torno de 35,6 milhões de indivíduos com Doença de Alzheimer, enquanto que no Brasil são cerca de 1,2 milhões de pessoas, sendo que a maior parte delas ainda não foi diagnosticada (SOARES *et al.*, 2017).

Em dias atuais não se tem ainda um teste específico para a identificação da patologia de Alzheimer, sendo o método diagnóstico realizado através de observação clínica cuidadosa, para isso inclui-se a realização da história clínica médica detalhada, exame físico e neurológico detalhado, exame do funcionamento intelectual, bem como avaliação psiquiátrica, avaliação neuropsicológica e análises laboratoriais de amostras bioquímicas de sangue e urina (DOSSIER, 2016).

Estudos indicam fatores que podem predizer a DA em algumas pessoas, como o exame de sangue para o gene ApoE4, que é a característica da DA de começo tardio, e em alguns indivíduos pode-se utilizar, também, exames de palavras e memórias, porém a DA definitiva será somente quando houver confirmação histopatológica por meio de biopsia ou necropsia (RIBEIRO, 2010).

Em dias atuais não se tem cura para tal patologia, mas existem algumas medicações que permitem a estabilização das funções cognitivas dos enfermos em fases ligeira e moderadas (DOSSIER, 2016).

A prevenção da DA, conforme inúmeros estudos relatam, se dá por meio da estimulação da aprendizagem e memória, levando de algum modo a um retardo no início dos sintomas. Além disso, pesquisas apontam que menor educação, fatores socioeconômicos, bem como a dieta alimentar e toxinas ambientais, possibilitam uma maior probabilidade de surgimento da DA, por isso são importantes as medidas preventivas (RIBEIRO, 2010).

2.5 Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) trata-se de uma doença caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios motores que são responsáveis pelos movimentos voluntários, e uma das suas características marcantes diz respeito à perda progressiva da força muscular, afetando não apenas os movimentos funcionais, mas também a fala e deglutição, e nos casos mais avançados causa paralisia por todo o corpo (VIANA, 2011).

É uma doença muito rara, atingindo somente 0,002% da população mundial, fazendo parte do grupo de doenças que se relacionam ao acometimento dos neurônios motores (VENTURIN, 2012).

De acordo com Pallotta, Andrade e Bispo (2012), os movimentos voluntários realizados pelo indivíduo só são possíveis graças aos neurônios motores, que são inferiores e superiores. Os neurônios superiores são localizados no cérebro e é por meio deles que são enviados impulsos elétricos até os neurônios inferiores, sendo que ao final os impulsos chegam aos músculos e transformam-se em movimentos.

Na ELA, os neurônios motores passam por um processo contínuo de degeneração, o que faz com que a pessoa cada vez mais apresente dificuldades ao se tentar realizar movimentos voluntários, assim a evolução da doença depende de cada caso e das medidas que são tomadas para se retardar o avanço da doença. Em geral, a pessoa com tal quadro apresenta inicialmente perda de movimentos dos braços e pernas e posteriormente a paralisia evolui para o restante do corpo, nos casos mais avançados o paciente acaba perdendo a capacidade de falar (LEITE; SILVA; CROZARA, 2015).

A sintomatologia na ELA começa quando os músculos responsáveis por exercer o movimento do corpo ficam mais fracos e os pacientes cansam-se mais rápido, o que pode resultar em atrofia muscular. Os enfermos fazem alusões de pequenos saltos involuntários nos músculos (fasciculações), fadiga e câibras, assim também pode haver dificuldade em movimentos articulares, devido ao fato de os músculos ficarem mais presos (espacidades) na ELA (DOSSIER, 2016).

No entanto, é importante enfatizar que a ELA é uma doença que afeta somente músculos de contração voluntária, ou seja, as funções de órgãos como coração, rins, intestino e bexiga continuam normais, e a pessoa que apresenta a doença também possui os sentidos normais e não costuma apresentar demência (GODINHO, 2013).

As alterações neurofisiológicas observadas na ELA podem ser a nível medular, em que os sintomas envolvem os músculos somente dos braços ou dos braços e pernas ou somente das pernas; a nível Bulbar, no qual haverá a dificuldade em articular as palavras (disartria) ou dificuldade em mastigar ou engolir (disfagia); a nível respiratório, que acontece quando há a falta de ar (dispnéia) durante esforço, seja físico ou repouso; a nível axial, que ocorre quando a fraqueza muscular atinge músculos do pescoço ou do dorso; e a nível difusa, sendo este de difícil localização

dos primeiros sintomas devido a queixas em todo o corpo, com a musculatura axial sendo atingida (DOSSIER, 2016).

Em relação à evolução da doença, a expectativa média de vida de um paciente diagnosticado com a doença é de cerca de 3 a 5 anos, os problemas respiratórios estão envolvidos na maioria dos casos de óbito e os homens a partir dos 40 anos possuem uma predisposição maior para a doença, no entanto, a partir dos 70 anos, a doença passa a atingir tanto homens quanto mulheres com a mesma frequência (VENTURIN, 2012).

O diagnóstico da ELA evidencia-se em pacientes que apresentam uma longa evolução da patologia e tem sintomas generalizados, assim temos um diagnóstico precoce da patologia que será quando os indivíduos apresentarem somente sintomas focais em uma ou duas regiões (bulbar, membro superior, tronco ou membro inferior), dessa forma o diagnóstico da ELA será realizada na presença de sinais de acometimento de neurônios motores inferiores (NMI), que leva a paralisia bulbar, e neurônios motores superiores (NMS), que gera paralisia pseudobulbar, concomitante em diferentes regiões (BRASIL, 2015).

Diante disso, o diagnóstico da ELA pode ser classificado em definitivo, provável, possível e suspeita, conforme o Quadro 1 abaixo.

Quadro 1 - Diagnósticos da Esclerose Lateral Amiotrófica

CLASSIFICAÇÃO DE DIAGNÓSTICOS DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)				
ELA DEFINITIVA	ELA PROVÁVEL	ELA PROVÁVEL COM SUPORTE LABORATORIAL	ELA POSSÍVEL	ELA SUSPEITA
Os sinais de NMS e NMI ocorrem em três lugares (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral).	Os sinais de NMS e NMI acontecem em dois lugares (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral) com algum sinal de NMS rostral aos sinais de NMI.	Os sinais de NMS e NMS em uma área ou sinais de NMS em uma ou mais áreas anexas à destaque de denervação aguda na eletroneuromiografia (ENMG) em dois ou mais componentes.	Os sinais de NMS e NMI em um elemento apenas.	Os sinais de NMI em uma ou mais lugares (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral). Sinais de NMS em uma ou mais lugares (bulbar,

				cervical, torácica ou lombossacral).
--	--	--	--	--

Fonte: Brasil (2015).

Os exames que são realizados em pacientes que apresentam suspeita de ELA são a ressonância magnética (RM), Eletroneuromiografia (ENMG), hemograma completo, função renal (uréia e creatina séricas), função hepática (BRASIL, 2015).

Apesar do grande número de estudos voltados para a ELA, infelizmente ainda não há um tratamento que leve à cura, e somente podem ser realizados tratamentos que visem uma melhoria na qualidade de vida dos portadores da doença, assim, em muitos casos, faz-se necessária as ações de toda uma equipe multiprofissional, que pode ser composta por enfermeiro, nutricionista, médico, fisioterapeuta, assistente social e psicólogo (LEITE; SILVA; CROZARA, 2015). Além disso, o tratamento farmacológico utilizado na ELA pode ser realizado através de administração de medicação riluzol (MORREN; GALVEZ-JIMENEZ, 2012).

No entanto, apesar de existirem fármacos que retardam a progressão da patologia, vários estudos estão voltados para a identificação da cura ou para possibilitar uma melhora terapêutica que evite assim a progressão da patologia, sendo assim, também está incluso um tratamento não farmacológico com a adição de fisioterapia, hidrocinestesia e terapia ocupacional para fornecer aos enfermos uma melhor qualidade de vida (BRASIL, 2015).

2.6 Etiologias das Doenças Neurodegenerativas

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) que apresentam mais incidências entre os idosos são patologias do sistema cardiovascular, câncer, osteoporose, síndrome metabólica e as doenças neurodegenerativas (BRASIL, 2007). A procedência de patologias neurodegenerativas em grande parte não é somente por causas genéticas já que, por exemplo, em torno de 95% dos casos na DP são derivadas por agentes esporádicos não genéticos. Considera-se, então, que esses tipos de patologias (DP, DA e ELA) são conseqüências, em parte, do avanço na expectativa de vida da população (JARDIM *et al.*, 2011).

Em indivíduos com idade superior a 60 anos, as DCNT tornam-se os principais agentes causais de morbimortalidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento como, por exemplo, o Brasil que possui vários idosos que são afetados por DCNT em caráter permanente ou de longa duração, que irão precisar de acompanhamento contínuo em decorrência de sua natureza. Assim essas patologias crônicas têm suas manifestações de caráter expressivo com o processo de envelhecimento e estão dentro das comorbidades que ocasionam a perda da autonomia e da qualidade de vida (BRASIL, 2007), pois além de haver uma decadência funcional e cognitiva, o processo de envelhecer é caracterizado, também, por modificações na expressão genética e elevado estresse oxidativo (GAVA; ZANON, 2005).

Já a planificação das DN é multifatorial e evidências demonstram que a combinação de fatores, como até mesmo exposições estéticas e químicas, alia-se ao risco conjunto das patologias neurodegenerativas. Deste modo, atualmente, há uma maior atenção direcionada aos fatores ambientais, que possuem uma potencial capacidade de prejudicar o desenvolvimento de sistemas com mecanismos epigenéticos, nos quais vão acontecer a adição de uma informação extra genética que, com ajuda de modificações da cromatina e DNA, colaboram ou inibem determinados genes (CHIN-CHAN; NAVARRO-YEPES; QUINTANILLA-VEJA, 2015).

Em relação às causas esporádicas das DN, nota-se que certas circunstâncias, que podem se tornar rotineiras ou não, possuem a capacidade de facilitar o estabelecimento de disfunções nos neurônios, o que pode levar a processos neurotóxicos (efeitos agudos ou crônicos que podem ou não ocasionar a perda de neurônios ou da árvore dendrítica) ou neurodegenerativos (evento crônico que ocasiona a perda total de neurônios ou da árvore dendrítica, o que leva à diminuição da comunicação de interneurônios), como a exposição a poluentes, consumo de drogas lícitas e ilícitas, carências nutricionais na dieta ou a elevados componentes particulares na dieta alimentar e pouco exercícios físicos (AITLHADJ *et al.*, 2011).

Ressalta-se que, conforme a forma de agente tóxico e de seu tempo de exposição, efeitos que não estão relacionados ao histórico genético do sujeito exposto podem contribuir para o surgimento das DN, assim pode-se fazer alusão de agentes tóxicos como cigarro, etanol, poluentes tóxicos em geral e, dentre os poluentes potencialmente tóxicos, estão inclusos aqueles ingeridos por meio de alimentos (JARDIM *et al.*, 2011).

Nesta perspectiva, evidencia-se que ainda não foi identificada ao certo a origem das DN, mas podem acontecer por questões endêmicas (genética) ou por fatores exógenos (meio ambiente) ou por causa de outros fatores contribuintes para sua manifestação (CHIN-CHAN; NAVARRO-YEPES; QUINTANILLA-VEJA, 2015). Entre estes fatores também destaca-se a exposição ocupacional a químicos ambientais, pesticidas e metal pesado como, por exemplo, o mercúrio, que é visto como um potencial fator de risco para o desenvolvimento de DN em pacientes que foram expostos a este metal, devido as suas características neurotóxicas (NABI, 2014a; NABI,2014b; NABI, 2014c).

Assim, com base nos estudos de Chin-chan, Navarro-Yepes e Quintanilla-Veja (2015), faz-se necessária a realização de pesquisas que objetivam identificar os fatores de riscos ambientais predisponentes para as ocorrências de patologias neurodegenerativas, tais como o mercúrio, que é um metal pesado potencialmente tóxico para a saúde do homem.

2.7 O Mercúrio e as Doenças Neurodegenerativas

2.7.1 O Mercúrio

O mercúrio no meio ambiente é considerado um dos metais pesados mais tóxicos (KIM; ZOH, 2012) e apresenta-se como um líquido altamente maleável em condições normais de temperatura e pressão (AZEVEDO *et al.*, 2012).

No período pré-histórico, o homem na prática de suas pinturas rupestres utilizava muito o cinábrio, uma pedra vermelha considerada principal minério do Hg, que possui natureza química conhecida como sulfeto de mercúrio II (Hgs), o que evidencia uma relação bem antiga entre o homem e o Hg, sendo este objeto bem atrativo para ciência, pois denota-se que o cinábrio e o Hg começaram a ser extraídos de minas há mais de 2.300 anos atrás (AZEVEDO, 2003).

Assim, o metal é identificado como um elemento químico Hg, bem como sua definição é proveniente da língua grega, constituído por *hydro* que significa água e por *argyros* que significa prata (FARINA *et al.*, 2013). Na tabela periódica, o Hg faz parte do grupo II B, o qual possui um número atômico 80, com massa molecular relativa de 200,61, densidade de 13,534g/cm³ a 250°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 (AZEVEDO, 2003).

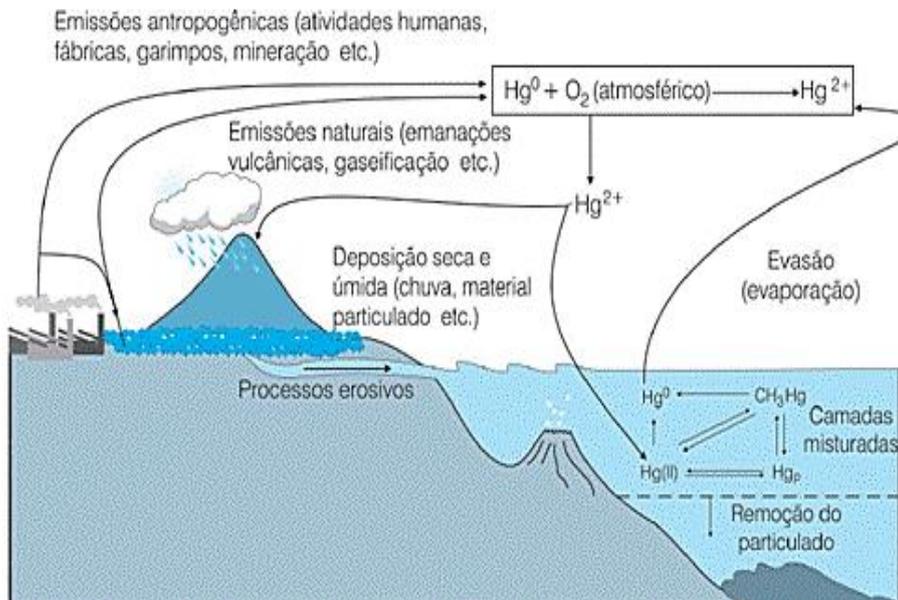
O estado do mercúrio pode ser caracterizado como mercúrio elementar (Hg^0), o que constitui o mercúrio mercurioso (Hg^{+1}) e mercúrio (Hg^{+2}). O Hg também pode compor vários compostos orgânicos, sendo que o mercúrio orgânico advém de uma ligação covalente entre mercúrio e um átomo de carbono (AZEVEDO *et al.*, 2012). Então, o Hg é presenciado no ambiente em fontes naturais e antropogênicas, porém sua maior forma de contaminação ao homem acontece por meio da dieta alimentar rica em alimentos marinhos (FARINA *et al.*, 2013).

A liberação do Hg no meio ambiente ocorre por pequenas concentrações nos muitos compartimentos da natureza como a hidrosfera, litosfera, atmosfera e biosfera. Nesses compartimentos existe um fluxo contínuo de mercúrio que raramente se encontra como elemento livre no ambiente, pois existe sua ampla distribuição em baixas concentrações em toda a crosta terrestre (AZEVEDO, 2003).

Em meio ambiente, o ciclo de contaminação mercurial acontece inicialmente através de sua emissão, logo em seguida circula na atmosfera em formato de vapor, apresentando eventual condensação, posteriormente este metal retorna à terra em formato líquido, sendo assim, tanto o mercúrio atmosférico, quanto o que está presente na hidrosfera interagem com os seres vivos na biosfera de forma mútua, e a biosfera adquire o Hg por meio de seus mecanismos biológicos como a respiração e dieta alimentar, posteriormente, cede o Hg à atmosfera e à hidrosfera por meio de método de decomposição, conforme demonstra a Figura 4 abaixo (AZEVEDO *et al.*, 2012).

Independente do processo que regula o ciclo do mercúrio no meio ambiente, o Hg que atinge os diferentes compartimentos no ambiente pode ser inorgânico ou orgânico. No formato inorgânico, encontra-se sob três distintos estados de oxidação: Hg elementar (Hg^0), o qual é encontrado em formato de gás, ou íon mercurioso (Hg^{+1}), que tem um formato não muito estável em sistemas naturais; e íon mercúrico (Hg^{+2}), que, em forma orgânica, está ligado covalentemente a um radical orgânico, sendo o MeHg (metilmercúrio) e o Hg (CH_3)₂ (dimetilmercúrio) os mais corriqueiros. Assim, no ciclo biogeoquímico do Hg, o MeHg e as combinações de Hg^{+2} , dimetilmercúrio e Hg^0 são interconvertidos no ambiente atmosférico, aquático e terrestre (MICARONI; BUENO; JARDIM, 2000). Ver Figura 4.

Figura 4 - Ciclo de contaminação mercurial no meio ambiente



Fonte: Souza (2000).

Em ciclo global, acontece a circulação de Hg de natureza volátil, como o dimetilmercúrio e o mercúrio elementar (Hg^0), que possui sua liberação por meio de fontes naturais e antropogênicas (WHO, 1990). Em fontes antropogênicas, as emissões de Hg apresentam uma quantia anual em média de 30% do total de Hg disperso na atmosfera e, para isso, o aporte antrópico acontece por meio de indústrias que realizam a queima de combustíveis fósseis, fabricação eletrolítica de cloro-soda e acetaldeído, incineradores de lixo, polpa de papéis, tintas, pesticidas, fungicidas, lâmpadas de vapor de Hg, baterias, amalgamação de mercúrio em atividade de extração aurífera, termômetros, aparelho para medir a pressão arterial, algumas medicações, cosméticos, amálgama dentária e entre outros vários itens (CLARKSON, 1992).

Na atmosfera, em seu aporte natural, o Hg é encontrado em formato de vapor de mercúrio que se origina da desgaseificação natural da crosta terrestre e de erupções vulcânicas, também, da evaporação, tanto dos oceanos como dos solos (INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS, 2008).

Em fontes naturais como em sedimentos e solos amazônicos, por exemplo, pesquisadores sugerem alta concentração de Hg, o que pode explicar os níveis deste

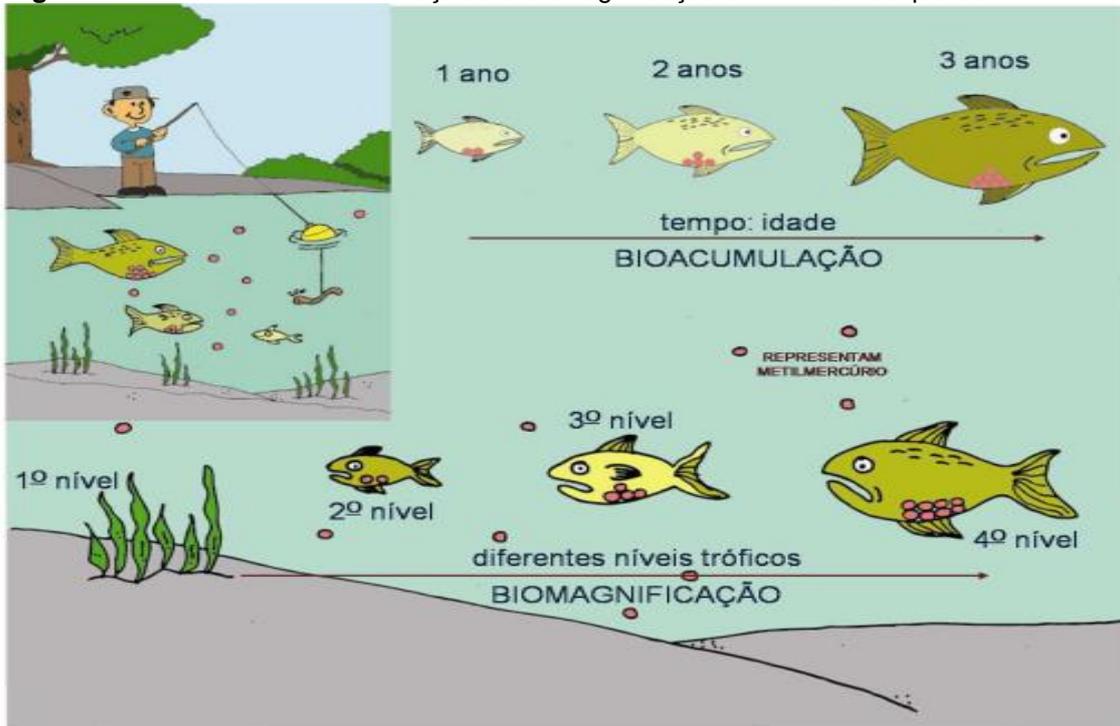
metal em peixes e no homem, como no caso da população amazônica (HACON *et al.*, 1995). Mas, também, pesquisadores descrevem que o transporte atmosférico do mercúrio de aporte antropogênico pode exercer a responsabilidade da elevação da contaminação na Bacia Amazônica (WASSERMAN; HACON; WASSERMAN, 2001; HACON *et al.*, 2009).

Então, nas águas, a concentração de Hg deve ser baixa, em decorrência da baixa solubilidade deste elemento, mas o componente atmosférico do ciclo do mercúrio carece obter uma fundamental significância, devido à baixa pressão de vapor do Hg. Assim, esse metal será volatilizado para o componente atmosférico como Hg^0 , passa por oxidação e, posteriormente, retorna unido à água de chuva no formato iônico (Hg^{+2}). Os solos estão representados como depósito de Hg, onde a sua permanência é de longa duração quando comparado a outros compartimentos, o que explica a grande concentração deste metal (WASSERMAN; HACON; WASSERMAN, 2001).

O metilmercúrio é um composto orgânico derivado da metilação Hg que apresenta capacidade de ser bioacumulado e biomagnificado nas cadeias alimentares em meio aquático (COMPEAU; BARTHA, 1985). Assim, a bioacumulação e a biomagnificação são processos que englobam a biogeoquímica e interações ecológicas, pois o grau de biomagnificação de Hg no peixe é de difícil prognóstico, apesar da acumulação (magnificação) ser de fácil observação. Por isso, o Hg é transferido e concentrado por intermédio de muitos níveis da cadeia alimentar aquática e estas cadeias possuem tendência de ter mais níveis tróficos atingidos do que as cadeias alimentares terrestres, por conseguinte, a biomagnificação em meio aquático atinge mais níveis aumentados, conforme mostra a Figura 5 abaixo (UNEP, 2002).

O mercúrio inorgânico, ao passar por processo de alquilação (transformação do mercúrio inorgânico, formando o metilmercúrio ou dimetilmercúrio), obtém lipossolubilidade, condicionante imprescindível para desenvolver facilmente o transporte por meio das membranas celulares e assim poder depositar-se (bioacumulação) nos tecidos de um organismo, como em invertebrados, peixes e mamíferos ou em plantas aquáticas. As espécies inorgânicas do Hg, (inclusive o mercúrio elementar) e o metilmercúrio podem reagir com ligantes intracelulares, o que explica o grande grau de acumulação por meio desses compostos (WHO, 1989).

Figura 5 - Processo de bioacumulação e a biomagnificação em ambiente aquático.



Fonte: Rocha (2009).

Então, toda vez que um organismo, que foi contaminado por Hg, ocupar um nível abaixo em uma cadeia trófica, seu predador absorverá o mercúrio orgânico e mostrará concentrações comparativas elevadas (biomagnificação), pois se refere à acumulação de alguns metais através de níveis tróficos de forma contínua. Sendo assim, na pesquisa de Boening (2000), que foi realizada em ambiente contaminado, nota-se o Hg concentrado em caráter mais intenso no decorrer do crescimento na cadeia alimentar, assim os peixes não carnívoros possuem 6,64 ppm, comparados aos peixes com dieta baseada em alimentação de invertebrados com 12,4 ppm, aos onívoros, com 26,6 ppm e aos piscívoros com 40,2 ppm.

O consumismo de peixes, crustáceos, moluscos são as principais formas de exposição humana ao metilmercúrio, o que gera preocupação para a saúde pública (CHEN, 2012). Esta exposição é evidenciada em fatos históricos como o acidente que aconteceu no Japão na Baía de Minamata, através de despejo de efluentes industriais em ambiente aquático, que possuía o MeHg, levando a população a uma exposição crônica ao metal e ao desenvolvimento da patologia de Minamata (AZEVEDO *et al.*, 2012).

2.7.2 O Mercúrio na Amazônia

Segundo Bastos (2008), a dieta alimentar dos ribeirinhos amazônicos constitui-se principalmente pelo consumo de peixes. O elevado consumismo de pescado na região do Tapajós se dá por habito cultural, cujos rios fornecem facilmente os peixes para compor a dieta alimentar dos ribeirinhos, além do fato de que o índice de consumo de peixe ocorre por questão do isolamento ou do semi-isolamento da população ribeirinha, o que diminui o contato social com as cidades próximas para se adquirir outras fontes alimentares (VIEIRA *et al.*, 2011). Sendo assim, a dieta alimentar rica em peixes ocasiona um principal meio de exposição de mercúrio para esta população (BASTOS, 2008).

Nesse sentido, na região do Tapajós pode-se encontrar um alto nível de contaminação de mercúrio por causa da atividade garimpeira, o que leva a contaminação do ambiente aquático, como os peixes, por exemplo, sendo prejudicial à saúde humana, pois a pesca é a principal fonte alimentícia dos ribeirinhos, assim a ingestão dos peixes é rota de exposição humana (CORVELO *et al.*, 2014).

Em solos de distintas sub-bacias na região da Amazônia há a presença de elevada concentração mercurial nos horizontes minerais no processo de erosão do solo, que foi intensificado por meio de exploração do homem na floresta, em prática da agricultura e mineração do ouro, sendo uma fundamental fonte natural de Hg para os sistemas aquáticos locais (ROULET *et al.*, 1998). Também, o desmatamento da região amazônica seguido por convertimento dos solos para distintos meios de utilização é considerado como um dos motivos da remobilização do Hg de procedência natural ou antrópica (LACERDA; MALM, 2008).

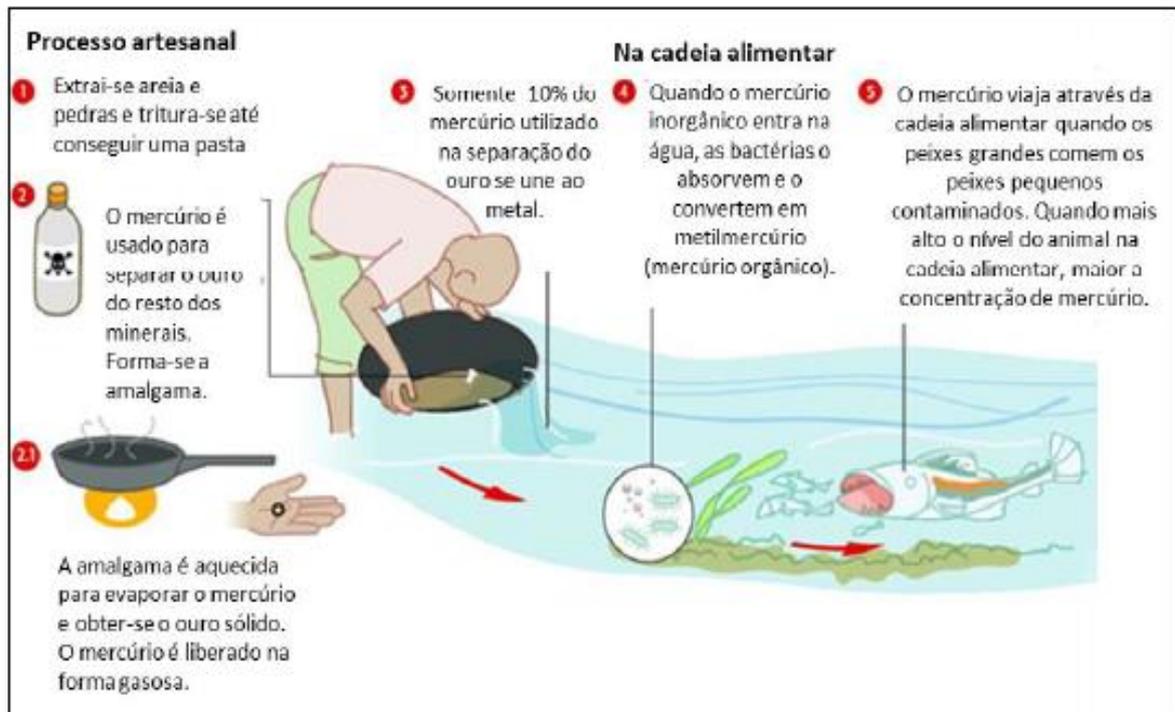
Nota-se que a bacia da região amazônica apresenta um importante laboratório para estudos sobre os efeitos da exposição crônica ao Hg e suas interações com a dieta alimentar, o histórico clínico, perfil epidemiológico, suscetibilidade à obtenção de patologias endêmicas tropicais, pois devido essa região apresentar uma grande complexidade em seu ecossistema, aliado ao conhecimento limitado do processo biogeoquímico do Hg em floresta tropicais, será explicado às dificuldades que os cientistas encontram para o processo de avaliação do impacto ambiental da contaminação do mercúrio (HACON *et al.*, 2009).

Nesta perspectiva, sabe-se que a erosão e lixiviação do Hg contidos nos solos e a sua reemissão para o componente atmosférico sustentam grandes

concentrações no ecossistema da região amazônica, mesmo com a decadência da extração do ouro na Amazônia, o que permite a soma de outros fatores para mobilização de mercúrio, sendo estes provenientes da produção de metilmercúrio na Amazônia através de formação de grandes lagos para complexos de hidrelétricas, que geram a inundação florestal. Ocorre, então, o beneficiamento da metilação do Hg, pois há em ambientes aquáticos anóxicos ou subóxicos, pouco ácidos, alto índice de matéria orgânica dissolvida e atividade de microorganismos capazes de metilar o mercúrio (LACERDA; MALM, 2008).

Diante disso, sozinha a Bacia do rio Tapajós no Estado do Pará/Brasil, na década de 80, foi responsável por produzir em torno de 50% do ouro em todo o país, e grande parte dos garimpos era localizada nos municípios de Itaituba e Jacareacanga (SANTOS *et al.*, 2003).

Figura 6 - Contaminação do meio ambiente com o mercúrio, através de mineração artesanal.



Fonte: Weihs (2015).

Conforme a Figura 6, o metilmercúrio nos garimpos amazônicos obteve um amplo uso na mineração para obtenção do amálgama com as frações de ouro,

separando do cascalho, para isso o Hg alcança o ambiente por dois percursos: o primeiro acontece durante o procedimento de separação do minério do cascalho, nas zonas de coleta do ouro, que pode ocorrer às margens dos rios e igarapés, e o segundo acontece por processo de fusão do minério (amalgamação), nos locais de vendas, em áreas de zona urbana (HACON *et al.*, 1995).

No primeiro percurso o Hg será depositado nos solos, contaminando os corpos d'água, e terá a capacidade de ser transportado por longas distâncias até entrar na cadeia alimentar aquática, já no segundo, o aquecimento do Hg produzirá vapores com grandes teores de toxicidade que atingem a saúde do homem diretamente exposto e contaminam a água da chuva (HACON *et al.*, 1997).

Desta forma, os amazônidas que moram na bacia do rio Tapajós estão sujeitos à contaminação mercurial, que pode acontecer principalmente por exposição ocupacional por meio da mineração artesanal e sucessivamente através da dieta alimentar. Especificamente a primeira exposição citada é bem importante em áreas de extração aurífera, onde os indivíduos que trabalham e tem sua renda advinda da garimpagem e moram em garimpos inalam vapor deste metal originado por queima de amálgamas para a recuperação do ouro (NEVADO *et al.*, 2010).

Além disso, estudos recentes associam à exposição mercurial as doenças neurodegenerativas, porém o mecanismo de ação deste metal associado às patologias neurodegenerativas ainda são poucos esclarecidos, pois este metal no organismo tem em seus compostos a capacidade de atuarem em muitos campos e através de vários mecanismos toxicológicos, por isso, as doenças neurodegenerativas surgirão após uma longa temporada de latência, ou seja, muito tempo após exposição mercurial (CRESPO-LÓPEZ *et al.*, 2005).

2.7.3 Toxicocinética do mercúrio e os efeitos na saúde

O mecanismo de absorção, distribuição, metabolização e excreção (toxicocinética) do metal Hg está bastante condicionado ao processo por qual mercúrio o homem tenha sofrido a exposição (INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS, 2008).

Para o homem, a toxicidade mercurial tem sua variação dependente da forma do mercúrio, dose e percentagem de exposição (AZEVEDO *et al.*, 2012). Além desses, também podem-se incluir fatores como idade da pessoa exposta, tempo de

exposição, via de exposição, se é por meio de inalação, ingestão ou absorção cutânea, além disso, outro fator importante a ser considerado é o padrão alimentar, se há uma dieta rica em peixes, sendo todos estes fatores determinantes para o surgimento de efeitos adversos para a saúde do homem (INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS, 2008).

O mecanismo de entrada do mercúrio no organismo pode acontecer por diferentes vias, sendo que este metal terá a capacidade de atingir somente uma via ou todas em caráter simultâneo, e as principais vias são: sistema digestório, cutâneo ou respiratório (KAO; DAUT; PICHAY, 2004).

O mercúrio em seu formato de metilmercúrio, após o consumo de peixes, tem sua absorção no trato gastrointestinal (95%), posteriormente em torno de 30 horas, tem a capacidade de detecção em várias concentrações percentuais no organismo, sendo 5% no sistema circulatório e 10% no cérebro (CLARKSON, 2002).

Devido às características solúveis do vapor de mercúrio no plasma, o metal tem a capacidade de passar por membranas celulares, bem como atravessar a barreira hematoencefálica (BBB) e placentárias, o que promove danos neurológicos (AZEVEDO *et al.*, 2012). Assim, na corrente sanguínea, passa por catalase e oxidação mediada por peroxidase em glóbulos vermelhos e tecidos, sendo convertido em mercúrio mercurial inorgânico ou mercúrio mercurioso, procedimento que restringe sua absorção (HOUSTON, 2007).

O mercúrio mercúrico, na corrente sanguínea, une-se a grupos sulfidril em eritrócitos, glutatona ou metalotioneína ou é levado suspenso em plasma (BALLATORI; CLARKSON, 1985). Dessa forma, o mercúrico acumula na placenta, no feto, tecidos e líquido amniótico, porém não ultrapassa a barreira hematoencefálica de maneira eficaz (HALBACH *et al.*, 2008).

Nesse sentido, o transporte de mercúrio acontece por meio de um ou mais aminoácidos transportadores, conforme algumas evidências que também abordam que a acumulação do metal no cérebro acontece por meio da sua união à cisteína (GRANDJEAN *et al.*, 1997).

Em seu formato oxidado de Hg^{2+} , o vapor de mercúrio torna-se bastante tóxico por causa da sua longa vida em tecidos não renováveis como cérebro (CLARKSON, 2002). Além disso, esse metal oxidado também tem o poder de se conectar de caráter irreversível com os grupos de sulfidrina (-SH) de tiol modificando a estrutura protéica e inibindo a função enzimática (ROONEY; LOCK, 2007).

Outro formato de Hg que também apresenta dificuldades para atravessar a barreira hematoencefálica é o metilmercúrio, pois só ultrapassa a BBB depois da sua desmetilação nos tecidos para mercúrio elementar, assim esse processo no organismo tem a capacidade de acontecer em pequenas quantidades e ocasiona agravos neurológicos em um extenso prazo, pois o metilmercúrio tem a capacidade de impregnação nos músculos e exerce o poder tóxico na sua distribuição na corrente sanguínea (AZEVEDO *et al.*, 2012).

O metilmercúrio é absorvido no intestino e sofre seu transporte para a corrente sanguínea para que posteriormente seja encaminhado para os tecidos, sendo assim o metal, ao entrar nas células, forma um complexo com L-cisteína e homocisteína, sendo depois eliminado juntamente com a glutathione (ASANO *et al.*, 2000).

É descrito na literatura que a toxicidade do metal Hg e de seus compostos atingem principalmente o sistema nervoso, sistema renal, sistema cardiovascular, o sistema respiratório, o gastrointestinal, o hematológico, o imunológico e o reprodutivo (INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS, 2008).

No SNC, os sinais neurotóxicos bem evidenciados são relacionados aos corticais, como cegueira, propriocepção da mão diminuída, coreoatetose e déficits de atenção (FARINA; ROCHA; ASCHNER, 2011). Também pode desenvolver tremor, vertigem, entorpecimento, cefaléia, câibras, astenia, depressão, distúrbios visuais, dispnéia, tosse, inflamações gastrointestinais, perda de cabelo, náuseas e vertigem (MICARONI *et al.*, 2000).

O Quadro 2 mostra especificamente o formato em que o Hg apresenta ação neurotóxica gerando diferentes tipos de sintomas:

Quadro 2 - Ações das diferentes formas químicas no organismo humano

O MERCÚRIO EM DIFERENTES FORMAS QUÍMICAS E AÇÕES NEUTÓXICAS NO ORGANISMO HUMANO		
MERCÚRIO ELEMENTAR	MERCÚRIO INORGÂNICO	METILMERCÚRIO
Distúrbios neurológicos, tremores, labilidade emocional, insônia, alteração neuromuscular, encefalite, polineuropatia, perda de memória, déficit de	Danos renais, taquicardia, hipertensão arterial, dermatites.	Déficit neurocompartamentais, perdas neuronais, ataxia, parestesia, distúrbio sensoriais e visuais, deficiência auditiva, paralisia, dificuldade motora, redução de espermatozóide e

desempenho, disfunção no pulmão, perda de visão, surdez.		atrofia testicular mais deformidade no feto.
--	--	--

Fonte: Adaptado de Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (2008).

O metilmercúrio tem fundamental importância na responsabilidade por alterações neurológicas em seres humanos, sendo assim acredita-se que isso acontece por causa do seu mecanismo de ação que proporciona a elevação da toxicidade de espécies de oxigênio (ROS), o que gera o estresse oxidativo, característica das doenças neurodegenerativas (AZEVEDO *et al.*, 2012).

Além disso, o metilmercúrio, tem capacidade de ocasionar lesões bioquímicas na célula, como comprometer o ADN (Ácido Desoxirribonucleico), inibir a síntese do ARN (Ácido Ribonucleico), alterar a estrutura da proteína, modificar o transporte de cálcio, inibir o transporte da glicose e de sua funcionalidade enzimática, e também o transporte das demais proteínas ou nutrientes essenciais, bem como, também, induzir o desenvolvimento de radicais livres, inibir a enzima de peroxidaseglutaciona, mais a inibição da colheita do glutamato; também, tem capacidade de promover a peroxidação lipídica, com induzimento de citocinas inflamatórias (SHAO *et al.*, 2015).

O mercúrio em formato combinado com componentes tiólicos, como glutaciona e cisteína, tem a diminuição dos níveis da glutaciona, a qual é fundamental para exercer a diminuição dos efeitos da ROS e para mitigar as reações que levam a lesão da célula (NABI, 2014a). A nível molecular, o grau de diminuição de GSH, que tem capacidade de acontecer por conta do desenvolvimento do complexo de GS-HgCH₃, causará concentrações elevadas de espécies reativas (H₂O₂, óxido nítrico), mais lesões oxidativa em grande números de biomoléculas, como ácidos nucléicos, lipídios e proteínas (FARINA; ROCHA; ASCHNER, 2011).

Então a peroxidação lipídica mais a peroxidação da glutaciona e superóxido dismutase (SOD), induzidos por meio do MeHg, são fatores importantes para neurotoxicidade, pois alteram seriamente a função celular e têm a capacidade de inibir o crescimento nervoso (NABI, 2014a).

2.7.4 O mercúrio e a doença de Parkinson

A origem da doença de Parkinson parece ter elevação por meio de exposições a poluentes tóxicos como, por exemplo, metais e pesticidas, assim os metais pesados como metilmercúrio têm sido apontados como fatores de riscos possíveis para a DP (NABI, 2014a).

Esta patologia caracteriza-se por perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra no SNC, que acontece antes dos sintomas aparecerem, e neste processo o estresse oxidativo é contribuinte com o procedimento de degeneração neuronal (DULAMEA; BOSCAIU; SAVA, 2015), e a depleção da glutatona na substância negra acontece antes disso (CASSETTA; INVEMIZZI; GRANIERI, 2001). A perda de glutatona correlaciona-se com a seriedade da patologia e com a perda de neurônios dopaminérgicos (BATES *et al.*, 2004).

Identificou-se, então, muita relação entre as consequências de exposição mercurial com os sintomas da DP, pois há a perda de receptores e dopamina, depleção de glutatona na substância negra, elevação de glutamato mais disfunção mitocondrial (PROCHAZHOVA *et al.*, 2004).

Sendo assim, na DP, as formas de mutação do gene PARK7 codificado para a proteína DJ-1 demonstraram danos de sua propriedade para íons metálicos, ocasionando, assim, uma elevada toxicidade do mercúrio na patologia de DP (SCHULTE *et al.*, 1996).

Devido à hiperatividade de neurotransmissores glutamatérgicos, o mecanismo de neurotoxicidade desenvolvido após a indução por glutamato deriva em perda de neurônios dopaminérgicos e, assim, uma perda de neurônios dopaminérgicos eleva o grau de toxicidade do glutamato (SAWADA *et al.*, 1996). A depleção da glutatona e glutatona Stransferase (GST) são fatores de risco para a DP (BATES *et al.*, 2004).

Considera-se a α -sinucleína solúvel como possível mediador de neurotoxicidade, assim a perda de neurônios dopaminérgicos pode ser explicado por causa da sua neurotoxicidade (ROBERTS; BROW, 2015). Tem-se, com isso, que a associação de α -sinucleína a metais produz sinergismo e implicação quando combinados (MANGELSDORF; WALACH; MUTTER, 2017).

Na estrutura de axônios dos neurônios dopaminérgicos há microtúbulos que consistem em moléculas de tubulina (SAKAUE *et al.*, 2009). A formação de tubulina tem sua inibição por baixas doses de MeHg. Neste sentido, as tubulinas

contém no mínimo 14 grupos de sulfidril (SH-) e o Hg se une ao sulfidrilo com maior afinidade (ASCHENER; ALLEN, 2000).

Pesquisas indicam que os níveis detectados de mercúrio no plasma sanguíneo são seis vezes mais habituais em pessoas com DP, sendo assim, é notável que o mercúrio tem capacidade de desempenhar papel etiológico na DP (TSAI *et al.*, 2006).

2.7.5 O mercúrio e a doença de Alzheimer

A patologia de doença de Alzheimer (DA) apresenta a capacidade de se relacionar por meio da exposição mercurial por causa de sua neurotoxicidade, assim, essa toxidade ocasiona sintomatologias semelhantes aos da DA, por isso, há uma potencial possibilidade do Hg exercer um aceleração no procedimento neurodegenerativo desta patologia (REBELO, 2016).

Evidencia-se que o mercúrio em formato orgânico e inorgânico ocasiona alterações bioquímicas nas composições tubulínicas, que são achadas nos cérebros de enfermos com a patologia de DA. Sendo assim, ainda que haja concentrações menores deste metal, o Hg tem capacidade de exercer o poder de inibir a ligação ao Trifosfato de Guanosina (GTP), sendo este fundamental para a síntese de tubulina e logo em seguida da funcionalidade neuronal, pois a tubulina possui pelos menos 14 grupos sulfidrilo que se ligam ao mercúrio com grande potencial de afinidade, e assim são formados os emaranhados neurofibrilares e placas de senis (NABI, 2014b).

No SNC, há uma acumulação intracelular da proteína β -amilóide (A β), que tem sua derivação da proteína precursora amilóide, o que acarreta o desenvolvimento das placas senis e, também, neste nível intracelular há a presença de agregados de hiperfosforilados da proteína tau, assim associa-se com o Hg inorgânico uma ampliação do nível de A β e a secreção e fosforilação da tau, sendo essa associação um percurso que depende da ROS (CARICCIO *et al.*, 2019).

E, ainda, o metal mercúrio tem o poder de inibição da polimerização da tubulina para a microtubulina, o que origina os emaranhados neurofibrilares e as placas senis. Pode-se considerar, então, a tubulina uma proteína com mais vulnerabilidade para o Hg, já que, quando administradas doses bem inferiores de mercúrio inorgânico, não se terá o efeito de inibição deste metal nas demais proteínas de ligação da GTP ou Trifosfato de Adenosina (ATP) (NABI, 2014b).

Experimentos em animais mostraram danos nos neurônios e a migração de astrócitos no córtex cerebral, assim sendo correlacionado com a exposição mercurial do metilmercúrio ao aumento da proteína tau, e tal exposição elevou a fosforilação da tau no córtex cerebral, sendo estas fosforilações presenciadas em patologia de DA (FUJIMURA *et al.*, 2009).

Neste sentido, ao ser administrado concentração de dosagens bastante baixas de mercúrio inorgânico acontecerá a hiperfosforilação da proteína Tau em célula neuronais, sendo que esta é a primeira modificação bioquímica a ser notada na patologia de DA, o que resulta assim a formação dos emaranhados neurofibrilares e falhas neuronais (NABI, 2014b).

Sendo assim, na carga genética de algumas pessoas, existem um gene que exerce a capacidade de fazer o organismo produzir uma apolipoproteína, a ApoE (ApoliproteínaE), na qual se pode identificar três possíveis alelos do polimorfismo, desta lipoproteína, sendo o ApoE2 (Apoliproteína E2), ApoE3 (Apoliproteína E3) e ApoE4 (Apoliproteína E4) (NABI, 2014b).

A ApoE4 é utilizada como biomarcador para diagnóstico de DA, sendo essa um polimorfismo da ApoE (HENDRIE *et al.*, 2014), seu genótipo é considerado como proposta para marcador de neurotoxicidade através do mercúrio (GODFREY; WOJCIK; KRONE, 2003), e evidencia-se que os pacientes que tenham ApoE4 têm capacidade de serem bem mais suscetíveis à neurotoxicidade do metal mercúrio (CARICCIO *et al.*, 2019).

Esta proteína ApoE4 contém aminoácidos, como a cisteína, que exerce o poder de capturar o mercúrio no organismo do homem, realizando, também, a sua excreção. Porém, não se tem a atuação da mesma forma dos polimorfismos no organismo, sendo que a ApoE2 possui duas cisteínas em sua composição, o que se considera eficaz na excreção do mercúrio do organismo do homem. Já a ApoE3, por possuir somente uma cisteína na sua composição, acarreta a não eficiência nas tarefas, por fim, a ApoE4 que não apresenta nenhuma cisteína em sua cadeia de aminoácidos, o que se torna amplamente ineficaz no processo de remoção do Hg no organismo do homem, por isso, ao ser herdado este último polimorfismo, presenciase uma elevada probabilidade de se desenvolver as patologias neurodegenerativas (NABI, 2014b).

2.7.6 O mercúrio e a doença de Esclerose Lateral Amiotrófica

Embasado no Instituto Nacional de Doenças Neurológicas, considera-se que somente cerca de 10% de todos os diagnósticos de Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) são decorrentes de questões hereditárias (genética), pois há uma mutação da enzima superóxido dimutase, e nota-se que vários casos não têm suas origens identificadas, por isso, associa-se essa patologia a fatores de exposição ambientais com sua etiologia (NABI, 2014c).

Neste sentido, a ELA é uma patologia neurodegenerativa que acontece em sua maioria na idade adulta e apresenta como características a perda de neurônios motores no córtex cerebral, tronco cerebral e medula espinhal (WIJESEKERA; LEIGH, 2009). Seus mecanismos de indução de dano de neurônios motores não são conhecidos (YAMANAKA *et al.*, 2008).

Nas condições crônicas, elementos importantes que determinam se essas são induzidas por meio de metais são o mecanismo de exposição e a sensibilidade genética, que determinam o poder de excreção destes metais no organismo humano (NABI, 2014c).

Assim, o Hg tende a se acumular, também, em locais atingidos pela ELA, como tronco cerebral, cerebelo, neurônios do motoneurônios superiores, raiz do gânglio dorsal e rombencéfalo (NABI, 2014c).

Em estudos com animais, mostra-se que o metilmercúrio tem capacidade de reduzir a velocidade da condução nervosa e pode apresentar uma inibição irreversível dos movimentos, bem como do equilíbrio motor, sinais característicos da ELA (CHUU; LIU; LIN-SHIAU, 2007).

Assim, o mercúrio inorgânico cruza a BBB e alcança neurônios corticomotores e células glia, sendo que se considera a acumulação de mercúrio nos neurônios corticomotores como possível desenvolvimento da ELA originada em neurônios motor superior e também medula espinhal e tronco encefálico (PAMPHLETT; KUM, 2013).

Portanto, a exposição mercurial e a sua acumulação nos neurônios motores ocasionam a morte neuronal, sendo um fator que contribui para o desenvolvimento da ELA (WIJESEKERA; LEIGH, 2009).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Tipo de Estudo

A presente pesquisa define-se como um estudo epidemiológico de natureza de campo. Sendo assim, trata-se de uma investigação observacional, que se classifica como analítica caracterizada como caso-controle, uma vez que logo de início houve a identificação de pessoas diagnosticadas com as patologias (casos) e depois a seleção de pessoas que não apresentavam as patologias (controles) para serem realizadas as comparações entre esses grupos (LIMA-COSTA; BARRETO, 2003).

Quanto ao método de abordagem utilizado para essa pesquisa é de caráter quantitativo, qualitativo ordinal, descritivo e exploratório. Já em relação aos procedimentos técnicos empregados classifica-se como uma pesquisa bibliográfica e laboratorial através de dosagens de mercúrio total em plasma.

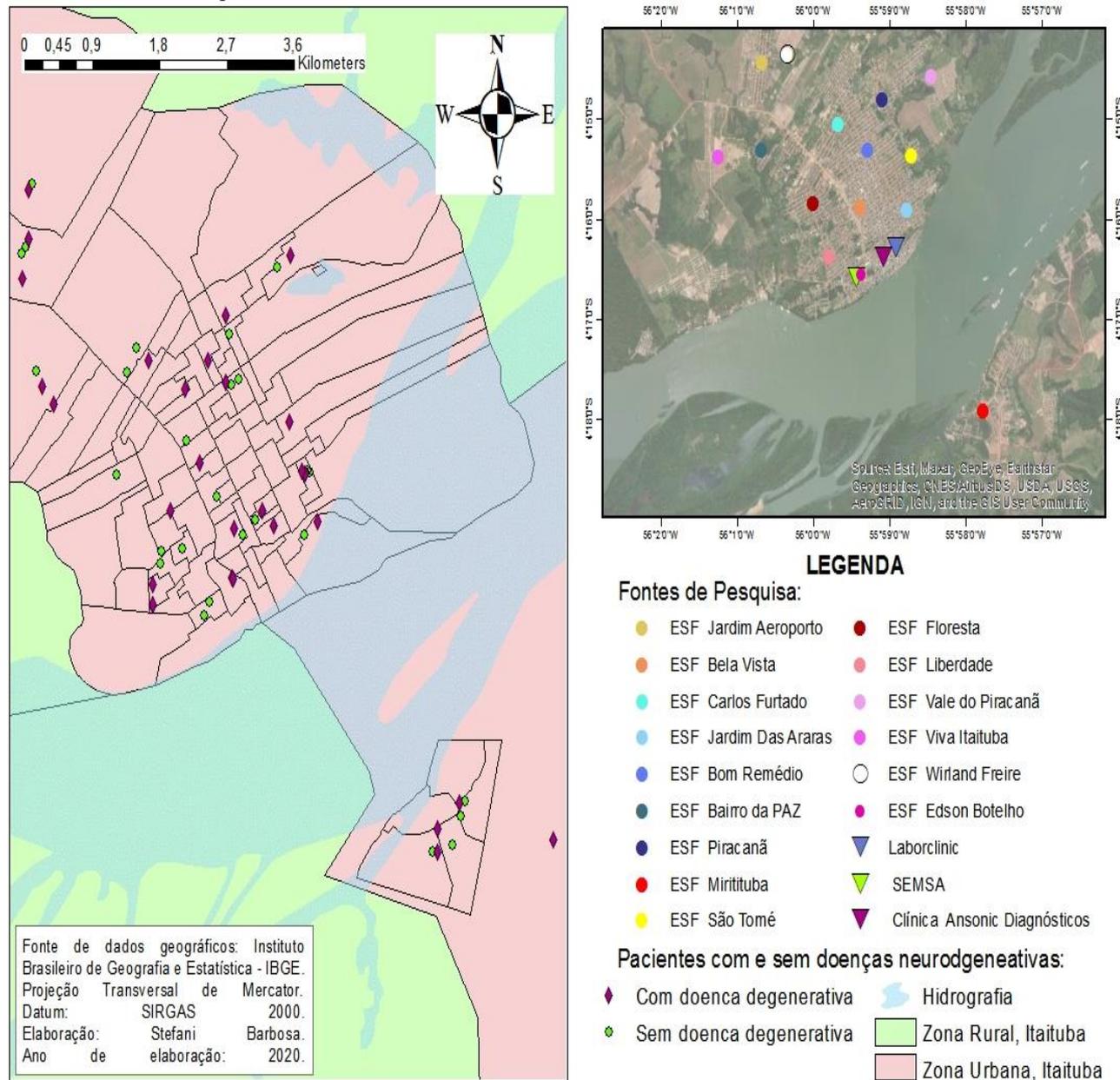
3.2 Local da Pesquisa

A pesquisa foi realizada na cidade de Itaituba, no estado do Pará, localizada a uma latitude 04° 16'34 Sul e a uma longitude 55° 59'01 Oeste, à margem esquerda do rio Tapajós (FELIX-FILHO, 2013). A cidade apresenta seus limites: ao norte, o município de Aveiro, ao sul, o município de Jacareacanga; a leste, os municípios de Altamira, Rurópolis, Novo Progresso e Trairão. Localiza-se a 1.626 km de distância da capital de Belém do estado do Pará (BRITO; SILVA; PENA, 2014).

O estudo ocorreu na Secretaria Municipal de Saúde (SEMSA), no departamento de regulação, na Estratégia de Saúde da Família (ESF) que contou com apoio da coordenação da Estratégia de Agentes Comunitárias de Saúde (EACS) desta cidade para a realização de visita "in loco" nas casas dos pacientes diagnosticados com patologias neurodegenerativas e sem as doenças (ver Figura 7). Além disso, também foi realizado na clínica Ansonic Diagnósticos.

Já a fase analítica dessa pesquisa foi desenvolvida por meio dos laboratórios Laborclinic que atua como parceiro deste estudo, localizado na cidade de Itaituba-PA, e pelo Laboratório Álvaro, no estado de Rio de Janeiro (RJ), que é uma empresa terceirizada do laboratório parceiro deste estudo.

Figura 7 - Mapa da localização das fontes de pesquisa com a distribuição dos pacientes com e sem doenças neurodegenerativas nos bairros do município de Itaituba – Pará.



Fonte: Barbosa (2021).

3.3 Fontes de Informação (Amostra/Amostragem)

A amostragem deste estudo foi composta por 58 pacientes que se subdividem em dois grupos:

- A. 29 pacientes portadores de doenças neurodegenerativas mais os seus cuidadores ou responsáveis legais;
- B. 29 pacientes não portadores de doenças neurodegenerativas com ou sem seus cuidadores ou responsáveis legais.

Em relação às informações, no grupo A, foram obtidas por meio de dados contidos em prontuários de pacientes acometidos por doenças neurodegenerativas, localizados no setor de regulação, por meio de visita às ESF da SEMSA e às casas dos pacientes. Posteriormente, as informações foram adquiridas por meio de análise de amostras biológicas colhidas, bem como, também, por formulário aplicado para análise dos dados epidemiológicos.

Quanto às informações do grupo B, foram adquiridas por meio de usuários das ESF de Itaituba, que aceitaram participar do estudo, sendo estes escolhidos de forma aleatória. Neste sentido, foram colhidos dados destes pacientes e amostras biológicas, além de dados obtidos por meio de formulário para avaliar o perfil epidemiológico destes pacientes.

Para a composição desse universo amostral, tanto do grupo A quanto do grupo B, os pacientes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), pois eles foram convidados a participarem do estudo como voluntários, assim foram informados por meio de TCLE sobre os objetivos e a importância da pesquisa.

3.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

3.4.1 Critério de inclusão

No Grupo A foram incluídos 29 pacientes diagnosticados com doenças neurodegenerativas, tais como: Parkinson, Mal de Alzheimer e Esclerose Lateral Amiotrófica no município de Itaituba-Pá no perímetro da zona urbana, que tinham idade igual ou superior a 60 anos, pertencente à classe da terceira e quarta idade e com um cuidador, pois, devido à evolução da doença diagnosticada, alguns pacientes não apresentaram condições físicas e cognitivas para se comunicarem e responderem as perguntas, assim os cuidadores foram os responsáveis por fornecerem as informações solicitadas sobre o paciente, e foram inclusos só os pacientes que aceitaram participar da pesquisa com seus cuidadores familiares.

No grupo B foram inclusos, também, 29 pacientes voluntários que não possuíam doenças neurodegenerativas e Diabetes Melitus, e somente aqueles que eram usuários ativos das ESF do município de Itaituba pertencente à zona urbana, que estavam enquadrados na classe da terceira ou quarta idade.

3.4.2 Critério de exclusão

No grupo A, foram excluídos deste estudo pacientes com doenças neurológicas que não eram degenerativas e que não estavam classificadas como Parkinson, Mal de Alzheimer e Esclerose Lateral Amiotrófica e que tinham idade inferior a 60 anos, também foram excluídos dados colhidos que apresentavam dúvidas ou estavam incompletos e pacientes que não tinham residência no perímetro urbano, que moravam na zona rural, que estavam viajando e não chegaram a tempo durante o período da coleta de dados, e os que sofreram evasão de local na zona urbana, que residiam em um endereço mais em visita e não moravam mais nesse endereço, posteriormente, após busca ativa, não foi localizado o seu endereço atual.

Nesta pesquisa, no grupo A, foram excluídos, também, aqueles pacientes que foram convidados, mas não aceitaram participar da pesquisa e casos de pacientes que evoluíram a óbito antes da pesquisa e durante o estudo, bem como, também, casos de pacientes desconsiderados, ou seja, que foram visitados, que passaram por neurologista, mas que não apresentaram as doenças degenerativas desta pesquisa.

Assim, dos pacientes excluídos do grupo A, 04 vieram a óbito, sendo que 01 foi durante a pesquisa, 08 pacientes foram desconsiderados após consultas, 01 paciente apresentou a doença de Esclerose Lateral Amiotrófica, mas tinha somente 17 anos. Ainda houve 02 casos de evasão de local, 01 paciente que estava viajando e não retornou a tempo, e mais 01 caso de paciente que negou adesão ao estudo.

No grupo B, foram excluídos os pacientes que não pertenciam à zona urbana do município de Itaituba e que possuíam uma faixa etária abaixo da terceira idade, além dos pacientes convidados que não aceitaram participar do estudo, sendo 5 exclusões, e os que possuíam doença de Diabetes Melitus, sendo eles 2.

3.5 Riscos e Benefícios

Todo estudo realizado com seres humanos possui riscos potenciais, maiores ou menores. Este apresentou riscos mínimos aos seus participantes, como o constrangimento dos pacientes (grupo A e B) ao responderem o formulário ou ao serem colhidas as amostras biológicas. Pensando nisso, foi estabelecido um vínculo de confiança e responsabilidade entre pesquisadora e pacientes e foram realizadas

orientações sobre todas as etapas do estudo para que, durante realização dos procedimentos, não houvesse intercorrências.

No entanto, no grupo A, alguns pacientes não conseguiram responder as perguntas do formulário devido ao avanço da doença neurodegenerativa, além de que, devido à idade selecionada, houve casos em que não foram alcançados o perfil de pacientes do público alvo deste estudo, pois alguns pacientes evoluíram a óbito e outros tinha idade inferior a 60 anos.

Assim, para atenuar o risco dos casos de pacientes que não conseguiram responder as perguntas, foram realizadas orientações a respeito do formulário e também foi estabelecido um vínculo de comunicação e de confiança entre pesquisadora e os pacientes analisados e seus cuidadores responsáveis, além de que, caso o paciente não pudesse responder os formulários, por motivos de incapacidade física ou mental por conta da evolução da doença encontrada, o cuidador familiar era quem respondia o formulário deste estudo e assinava o TCLE.

No entanto, poderiam haver também casos em que o cuidador familiar não conseguisse responder as perguntas dos formulários por serem bem específicas, como forma de minimizar isto, não foi excluída a participação do cuidador na pesquisa, então resolveu-se que somente essas questões não iriam ser analisadas, sem comprometer a pesquisa se houvesse algum caso dessa natureza.

Destaca-se que os grupos A e B apresentaram como risco potencial nesse estudo o fato de que os convidados poderiam se negar a serem integrantes da pesquisa como voluntários, já que a esses (grupos A e B) são conferidos o direito de liberdade para adesão ao estudo. Mas, para atenuar essa situação, foram feitos esclarecimentos sobre a pesquisa, além disso, foi realizada comunicação pessoalmente com cada candidato elencado para o estudo, a fim de explicar a importância da pesquisa e da contribuição destes para a sociedade.

Este estudo também trouxe como risco, tanto para os pacientes com patologias neurodegenerativas (grupo A), quanto para os pacientes voluntários que não apresentaram essas doenças (grupo B), a possibilidade da identificação do paciente na coleta de amostras biológicas, mas, pensando nisso, foi realizada uma técnica de identificação numérica para preservar e garantir a confiabilidade e o sigilo desta pesquisa. E, ao serem realizadas as coletas de materiais biológicos nestes dois grupos de estudos, os integrantes da pesquisa estavam sujeitos a algumas perfurações indesejadas.

Neste sentido, para garantir a segurança do paciente, automaticamente o procedimento foi interrompido até o reestabelecimento do participante e a este foi oferecida uma conduta que priorize o seu conforto e que respeite seus direitos como, por exemplo, a substituição de equipamento de coleta para facilitar a adesão deles ao estudo e, em casos de aparecimento de hematomas após coleta de sangue, foram feitas compressas geladas.

Por outro lado, esta pesquisa trouxe como benefícios uma contribuição para o município de Itaituba-PA, pois foi realizado o levantamento das ocorrências de doenças neurodegenerativas em pessoas idosas e, também, foi avaliada a relação do nível de exposição mercurial em grupos de pacientes com patologias neurodegenerativas e em grupos sem essas patologias, além de traçar uma possível correlação entre os dois grupos, o que contribui com a saúde preventiva desta cidade.

Portanto, o estudo contribui com a comunidade científica fornecendo embasamentos teóricos, e os resultados encontrados, por meio de divulgação dos dados, também podem contribuir com a produção do conhecimento científico na temática abordada.

3.6 Técnicas de Coleta

A coleta de dados deste estudo aconteceu no período de fevereiro de 2020 a agosto de 2020, pois com advento da pandemia da Disease Corona Vírus 2019 (COVID-19), a coleta precisou ser interrompida no final do mês de março, somente com a devida autorização da SEMSA e com todas as medidas de proteções sanitárias adotadas, foi possível retomar a pesquisa no mês de junho.

A fonte de dados da coleta foi constituída por fontes primárias e secundárias, também, através da coleta de amostras de materiais biológicos, para análises laboratoriais, sendo que, para isso, a pesquisa contou com dois grupos de estudos como: grupo A (participantes portadores de doenças neurodegenerativas) e grupo B (participantes não portadores de doenças neurodegenerativas). Assim, em relação às técnicas utilizadas, foram realizados os seguintes procedimentos divididos em etapas, descritas abaixo.

3.6.1 Apresentação do projeto

Na primeira etapa, foi realizada a expedição de ofícios direcionados à Secretaria Municipal de Saúde de Itaituba e à clínica Ansonic Diagnósticos, para apresentar o projeto e solicitar autorização para realização da pesquisa no setor de regulação, nas ESF e nas dependências da clínica localizada na cidade de Itaituba, sendo informado a estes o objetivo, justificativa e métodos aplicados para essa pesquisa, além disso, foram comunicados os benefícios do estudo e o encaminhamento para processo de apreciação por um Comitê de Ética e Pesquisa (CEP). Assim, foi realizada a sensibilização do secretário de saúde e, por meio desta autoridade, foi realizada a mobilização da equipe de saúde desse município, como os enfermeiros responsáveis por coordenar os setores supracitados anteriormente e sua equipe de Agentes Comunitários de Saúde (ACS).

3.6.2 Captação dos participantes do estudo no Grupo A

Na segunda etapa, aconteceu a captação dos participantes do grupo A deste estudo, que se desenvolveu por meio de análises de prontuários contidos no setor de Regulação da SEMSA, bem como as ESF.

Assim, nesta etapa buscou-se encontrar por meio de formulário (Apêndice VII) o endereço dos participantes público-alvo mais o diagnóstico e a idade dos pacientes, a fim de realizar posteriormente uma visita aos clientes desta pesquisa que fazem parte do grupo A.

Logo após essa identificação dos participantes, em parceria com o neurologista que atende na rede Sistema Único de Saúde (SUS) desta cidade e na rede privada, foram apresentados os participantes do estudo por meio dos prontuários para este profissional. Junto a esse neurologista foi feita uma triagem, avaliando os diagnósticos de cada enfermo com as doenças neurodegenerativas (DA, DP e ELA), e realizou-se, nesse procedimento, uma avaliação inicial a partir de leitura dos prontuários por meio da anamnese médica e de enfermagem prescritas de cada paciente para a confirmação do diagnóstico dos participantes do grupo amostral.

Além disso, foi definido com esse profissional a sua agenda e o local, que foi a clínica Ansonic Diagnósticos, para os atendimentos dos pacientes casos

suspeitos das doenças degenerativas deste estudo, que foram indicados pelas Agentes Comunitárias de Saúde, em suas visitas domiciliares.

3.6.3 Visita aos participantes do grupo A

Nesta etapa, depois da confirmação de diagnóstico dos enfermos e das indicações dos casos suspeitos das doenças degenerativas deste estudo, foi realizada visita a cada paciente selecionado na triagem. Desta forma, com a colaboração multiprofissional das ESF e da coordenação da Estratégia de Agentes Comunitárias de Saúde (EACS) para execução desse passo, a pesquisadora com a parceria de cada enfermeiro gerente de ESF, realizou uma visita para cada paciente a fim de convidá-los para participarem da pesquisa. Para abordar esses participantes foram utilizados os ACS, pois, na saúde pública, esses profissionais são os que se destacam por exercerem um papel relevante quanto à aproximação dos pacientes com as esferas de saúde, desde a atenção básica, atenção secundária, atenção terciária até a reabilitação.

Então, na visita aos participantes do estudo, foi realizada a apresentação da pesquisadora através do ACS responsável pela família do paciente selecionado, assim criou-se um vínculo de confiabilidade entre a pesquisadora e participantes. Nesse passo, foi feita a apresentação do projeto de pesquisa ao paciente e seu cuidador familiar, e foi feita uma consulta de enfermagem a fim de avaliar o quadro geral do paciente, verificou-se se o paciente se encaixa realmente como caso confirmado, pois alguns casos dos pacientes identificados junto ao neurologista foram laudos de médicos generalista, devido à carência de neurologista na cidade de Itaituba. Dessa forma, nessas visitas, foi realizada uma consulta de enfermagem para fortalecer a veracidade dos diagnósticos encontrados.

Os pacientes casos suspeitos que não se enquadravam nas avaliações foram descartados e os que realmente apresentavam dúvidas ou até mesmo certeza, mas não tinha comprovação, foram encaminhados para consulta com o neurologista parceiro dessa pesquisa, e esses participaram de um esquema de monitorização durante um mês com tratamento farmacológico.

Nas consultas com o neurologista foram prescritos alguns fármacos para os pacientes a fim de verificar se havia melhora ou piora, ou se havia permanecido igual à consulta inicial do paciente e, em certos casos, o profissional suspendia alguns

fármacos que o paciente já fazia uso para verificar se o enfermo suspeito manifestava quadros de sintomas característicos das doenças degenerativas desse estudo, ou se era em decorrências de efeitos colaterais dos fármacos utilizados pelos pacientes em sua história pregressa farmacológica.

Após um mês, o médico informava se podia incluir ou descartar o paciente suspeito com doença degenerativa nessa pesquisa e, somente depois do aval do neurologista, foram feitas as coletas de materiais biológicos. Ressalta-se que na etapa de visita às casas dos pacientes confirmados e suspeitos foi realizada a aplicação do formulário da pesquisa normalmente para os participantes, para que só depois fossem excluídos os casos suspeitos descartados.

Para esses pacientes suspeitos e confirmados foi explicado sobre a importância da pesquisa, os objetivos, os métodos que foram utilizados e, em específico, os pacientes casos suspeitos foram informados sobre a consulta com neurologista e da sua exclusão do estudo caso não fosse confirmada a doença degenerativa da pesquisa, o que impossibilitaria a coleta de plasma para dosagem de mercúrio. Sendo assim, logo após as orientações, os pacientes foram convidados a participarem do estudo, bem como foi fornecido a esses o TCLE.

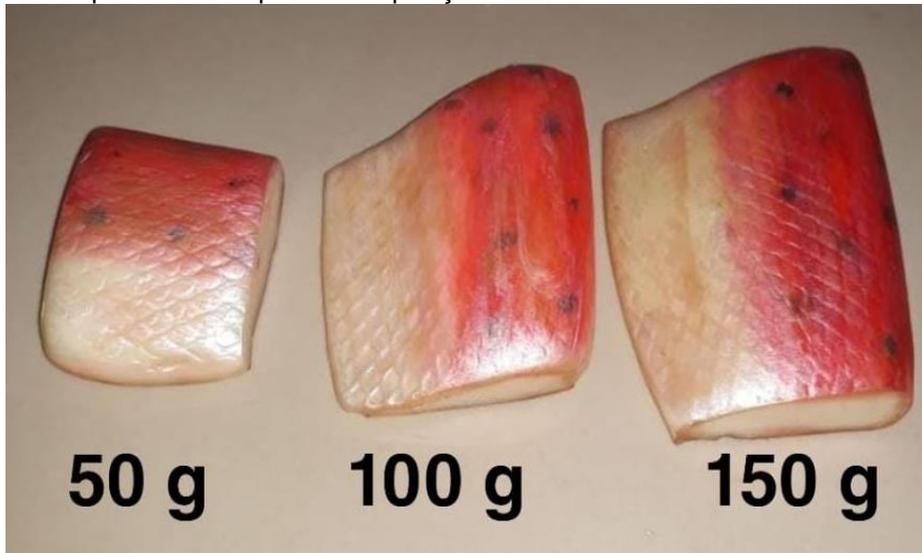
No processo de aplicação do TCLE (Apêndice III) aos pacientes foi solicitada a autorização para responderem perguntas contidas em um formulário semiestruturado (Apêndice VI) deste estudo e, também, para fornecerem amostras biológicas de sangue para a dosagem de níveis de concentração de mercúrio. Em caso de impedimento do paciente por questões físicas ou mentais, devido ao avançar da doença diagnosticada, foi administrado um TCLE ao cuidador familiar (Apêndice IV) e este foi o responsável por responder as perguntas referentes aos dados epidemiológicos do paciente, bem como por assinar o TCLE, dando autorização para a coleta de dados por meio de formulário e amostras de materiais biológicos do paciente encontrado. Isso aconteceu em decorrência do paciente ser encontrado sem condições de responder, pois uma das consequências das doenças neurodegenerativas são grandes debilidades físicas e mentais.

Assim, no processo de administração do formulário aos participantes, buscou-se avaliar o perfil epidemiológico deste público por meio de questões que analisaram o perfil socioeconômico, ambiental e de saúde, pois constaram no formulário questões como de condição de moradia, vínculo empregatício, idade, sexo,

história pregressa, diagnóstico médico de doença degenerativa, padrões alimentícios, dentre outras alternativas.

Em conjunto com o formulário, foram apresentadas aos pacientes com seus cuidadores as amostras de postas de peixes de biscuit, que foi uma técnica visual ilustrativa usada para determinar o tamanho da posta de peixe, disposta em gramas (50g, 100g e 150g), e isso foi realizado para avaliar a quantidade de peixes consumida por eles semanalmente, a fim de ser estudado uma possível exposição crônica ao mercúrio por meio da alimentação.

Figura 8 - Posta de peixes dispostas em gramas de 50g, 100g e 150g, feito de biscuit para avaliar o consumo de peixes e uma possível exposição crônica ao mercúrio.



Fonte: Arquivos da pesquisadora (2021)

Posteriormente, após a fase em que foi administrado os formulários, houve uma interrupção da pesquisa devido à COVID-19. Ao se retornar a pesquisa de campo, foram definidas duas semanas para serem realizados os procedimentos de coleta de amostras de materiais biológicos dos pacientes.

Em relação à coleta de amostras sanguíneas, foi feito o procedimento nas primeiras horas da manhã, por meio do método de punção venosa dos pacientes para a extração de 5ml de sangue, para isso usou-se uma seringa de 5ml, garrote, algodão, álcool a 70%, luvas de procedimentos, micropore, máscara, agulha 25x0,70mm e um tubo trace EDTA para o depósito do material biológico. Neste sentido, durante a execução do procedimento foram garantidas as normas de biossegurança tanto do paciente quanto do pesquisador, por meio da utilização de Equipamentos de Proteção

Individuais (EPI's) e aos pacientes foram lhes conferido o direito de interromper o procedimento a qualquer momento durante a execução e, ainda, foi fornecida a esses a oportunidade de retorno após seu restabelecimento em casos de não desistências destes enfermos. Em casos de aparecimento de hematomas após coleta de sangue, foram feitas compressas geladas.

Figura 9 – Coleta de 5 ml de sangue para dosagens de mercúrio total de um paciente diagnosticado com a doença de Parkinson, morador do bairro Jardim das Araras, na cidade de Itaituba-PA.



Fonte: Arquivos da pesquisadora (2021)

Na fase pré-analítica, foi feita a codificação numérica dos tubos EDTA com o código de DIM (Doença em Itaituba e Mercúrio) de cada paciente agendado para as coletas domiciliares, sendo checado com cada formulário preenchido. Ao chegar na casa dos pacientes para ser realizada as coletas, foram feitas orientações para ele e seus cuidadores familiares, assim foi lhes informado que iria ser feito a punção venosa naquele momento, depois o material iria para análise e, posteriormente, as análises dos resultados seriam encaminhados para a família.

3.6.4 Captação dos participantes do estudo no Grupo B

A etapa de captação dos participantes do grupo B desenvolveu-se de forma aleatória, assim, os idosos da cidade de Itaituba tiveram a mesma chance em participar da pesquisa. Porém, a seleção aconteceu por meio das ESF, sendo selecionados os usuários ativos destes setores.

Para a realização dessa etapa, foi feita uma mobilização através de uma campanha de sensibilização que buscou, em conjunto com os responsáveis de cada setor, selecionar as amostras do grupo B deste estudo, conforme a distribuição desses nos bairros onde também havia a presença de pacientes que possuíam as doenças neurodegenerativas diagnosticadas. Então, após a separação da amostra do grupo B, foi realizada uma visita aos eleitos para participarem da pesquisa, que foram convidados a se integrarem de forma voluntária.

3.6.5 Visita aos participantes do grupo B

Nesta etapa, foi realizada a visita aos componentes da amostra do grupo B após liberação para a continuidade da pesquisa com a devida autorização da SEMSA, em decorrência da pandemia da COVID-19, a partir da qual foram adotadas medidas sanitárias, como o uso de máscaras e álcool em gel a 70% para o prosseguimento da coleta dos dados. Para a realização desse passo, utilizou-se o apoio dos enfermeiros coordenadores das ESF e das ACS.

Neste sentido, os profissionais realizaram a seleção aleatória e repassaram a lista dos nomes de pacientes que foram visitados, distribuídos nos bairros conforme os pacientes encontrados no grupo A. No que se refere à etapa de abordagem dos pacientes do grupo B, foram feitas visitas somente pela pesquisadora para evitar aglomerações, não houve a presença da ACS devido ao cenário da pandemia, além disso, buscou-se respeitar as normas impostas pela SEMSA para a continuidade da pesquisa.

Diante disso, ao se chegar à residência, com a devida autorização para entrar, imediatamente foram fornecidas máscara e álcool em gel a 70% aos pacientes voluntários e seus cuidadores familiares, para os casos que os tinham. Posteriormente, aconteceu a apresentação do projeto de pesquisa aos participantes, na qual foi frisada a importância, os objetivos, os métodos que seriam usados, e, para aqueles que aceitaram participar da pesquisa, foi fornecido o TCLE (Apêndice V) para assinarem confirmando a participação voluntária no estudo.

Em seguida, foi solicitada autorização para responderem perguntas contidas no formulário semiestruturado (Apêndice VI) e para fornecerem amostras biológicas de sangue para realização das dosagens bioquímicas para verificação dos níveis de concentração de mercúrio. No formulário aplicado aos participantes, as

perguntas avaliaram o perfil epidemiológico deles, assim foi questionado sobre o perfil socioeconômico, ambiental e de saúde, assim como no grupo A, mas não havia questão de diagnóstico médico com doença degenerativa como nos formulários administrados para os pacientes do grupo A, visto que o paciente controle não poderia apresentar tal diagnóstico definido em critério de exclusão supracitado. Então, posteriormente, foram simultaneamente aplicadas aos participantes amostras de biscuit, assim como para o grupo A.

Já a realização da coleta de amostras biológicas aconteceu após o término do processo de aplicação dos formulários, também no período de duas semanas, foram realizadas as coletas de sangue. O procedimento de coleta de amostras sanguíneas, aconteceu assim como no grupo A, já mencionado.

Na fase pré-analítica do grupo B, foi feita a codificação numérica dos tubos EDTA com o código de DIC (Doença Itaituba Controle) para cada paciente do grupo controle com quem foram feitas as coletas agendadas, sendo realizada a supervisão da ordem dos códigos com base nos formulários administrados, assim como no grupo A. Na realização da punção, foram feitas as devidas orientações ao paciente para posteriormente encaminhar para as análises, sendo orientados que, em caso de alterações nos resultados, estes seriam acompanhados gratuitamente por meio do médico neurologista desta pesquisa. Em seguida, foi informado aos participantes que o material seria enviado para as análises laboratoriais, depois eles receberiam os seus resultados.

3.6.6 Análise das Amostras Biológicas dos grupos A e B

Em relação às análises das amostras sanguíneas dessa pesquisa, foram realizadas de forma igual tanto para o grupo A, quanto para o grupo B. Desse modo, as técnicas empregadas referem-se à etapa final do processo pré-analítico realizado no laboratório da Laborclinic, bem como à parte de análises que ocorreram no laboratório Álvaro, por meio de uma metodologia já definida para ambos os grupos, e à última etapa que correspondeu a fase pós-analítica desta pesquisa.

Ao chegarem ao laboratório, as amostras foram imediatamente encaminhadas para refrigeração após a checagem da codificação numérica. Posteriormente no processamento das amostras sanguíneas na última etapa pré-analítica, foi realizado o cadastro desses materiais biológicos no sistema do

laboratório Álvaro, sendo gerado um código para cada paciente cadastrado na base de dados do laboratório, além disso, foi selecionado o tipo de exame que este estudo trabalhou, que no caso foi o MERCCS (Mercúrio Sanguíneo - Hg), logo em seguida foi gerado o código de barra para cada paciente cadastrado na plataforma e um código geral de identificação da embalagem para o transporte ((Fig. 10 e 11) (LABORATÓRIO ÁLVARO APOIO, 2020).

Figura 10 – Amostras de sangue identificadas por código de barra para dosagem de mercúrio total no laboratório Álvaro.



Fonte: Arquivos da pesquisadora (2021)

Figura 11 - Modelo de envio de amostra refrigerada com uso de saco plástico lacrado



Fonte: Arquivos da pesquisadora (2021)

O acondicionamento do material biológico foi adaptado conforme as normas da Anvisa (2015) e, baseado nas normas preconizadas, o material deste estudo foi armazenado com Gelox por meio de um sistema de embalagens (primário, secundária e externo) para o transporte fluvial e aéreo, com uma temperatura refrigerada de 2°C a 8°C sem contato direto com o gelo e com tempo em média de, no máximo, 168 horas, que compreende desde a fase da coleta até a chegada desse material ao seu destino final para fase analítica (LABORATÓRIO ÁLVARO APOIO, 2020).

Para o transporte do material usou-se um saco plástico lacrado (Fig. 11A) apropriado, identificado com o código de barra no geral e com o número do lote das amostras, tipo de armazenamento, data e hora, além de todos os códigos de barras dos pacientes individualizados com a devida assinatura do farmacêutico responsável do laboratório da Laborclinic (LABORATÓRIO ÁLVARO APOIO, 2020), sendo posteriormente colocado em um isopor (Fig. 11B) para armazenamento, identificados por nome, endereço do remetente e do destinatário, telefone para contato, classificação do material conforme categoria B, mais o código da ONU com número UN 3373 (ANVISA, 2015).

Em seguida, já na fase analítica desse estudo, ao serem recebidas as amostras no Laboratório Álvaro no estado do Rio de Janeiro, foi realizado o método de Espectrometria de Massas com Fonte de Plasma Individualmente Acoplado (ICP-MS) para determinação de oligoelementos no sangue, ou seja, a análise de mercúrio total (mercúrio orgânico e inorgânico), sendo uma técnica multielementar que analisa os componentes de amostras ionizadas, separadas de acordo com suas razões massa carga (M/Z).

Esse método usa uma análise qualitativa que permite em uma única varredura avaliar todos os elementos da tabela periódica, ou seja, o ICP-MS é uma metodologia utilizada para conversão de íons metálicos das amostras sanguíneas para serem depois identificados os metais para sua quantificação, sendo uma técnica bastante usada por vários laboratórios clínicos para avaliar exposições aos metais pesados e os efeitos adversos para a saúde do homem, por meio do processo de biomonitoramento e monitorização de materiais biológicos (PARSONS; BARBOSA, 2007).

O controle de qualidade utilizado para as análises das amostras liofilizadas nesta pesquisa foi realizado no início e no final de cada batelada. Assim, também,

foram realizados controles alternativos a cada 50 bateladas (amostras dopadas com padrão) para análise de concentração de mercúrio, sendo usado como controle de qualidade o ClinChek - Control RECIPE - Níveis I, II e III, disposto no Anexo I desta pesquisa com objetivo de garantir a exatidão e precisão dos resultados. O equipamento utilizado nas análises das amostras foi o Agilent 7700 ICP-MS, da fabricante Agilent Technologies, com origem de Santa Clara – Califórnia - EUA (Estados Unidos da América), sendo essas análises realizadas em triplicata.

Após o término das análises dos materiais biológicos, foram emitidos os laudos dos exames com os resultados de cada paciente, sendo encaminhados para o laboratório da Laborclinic. Nestes resultados, foi realizada a interpretação dos laudos com base nos valores referências utilizadas no próprio laboratório Álvaro.

Assim, na etapa pós-analítica, os resultados se basearam em valores de referência, os quais mostravam que indivíduos que apresentavam taxa de até 1 ug/dL foram considerados com quadros de exposição normal ao mercúrio (Hg), acima disso eram considerados indivíduos expostos. Já valores maiores que 5,0 ug/dL apresentavam uma taxa de exposição significativa ao mercúrio orgânico. E em relação aos valores do mercúrio inorgânico, foram considerados valores significativos de exposição somente para os indivíduos com taxas acima de 20 ug/dL, conforme a metodologia definida e validada em concordância com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 302 de 13 de outubro de 2005, Art. 5.5.5.1 do laboratório (LABORATÓRIO ÁLVARO APOIO, 2020).

Nesse sentido, após a interpretação dos resultados, os valores identificados com alterações acima dos padrões de normalidade já definidos foram apresentados para o neurologista dessa pesquisa para que futuramente este profissional acompanhe esses pacientes em um hospital com uma equipe amplamente especializada.

3.7 Análise de Dados

A partir da coleta de dados, foi realizada a tabulação das informações estatísticas por meio do software Microsoft Excel versão 2010 para uma estatística descritiva, com a correlação dos dados e análise multivariada, pelo software R (R Core Team) versão 2019, com apoio das bibliotecas *ggplot2* de Wickham (2016), *coin* dos colaboradores Hothorn *et al.* (2008), de visreg dos autores Breheny e Burchett (2017),

de *corrplot* dos contribuintes Taiyun e Viliam (2017), e *factoextra* com a autoria de Kassambara e Mundt (2017).

Nas análises estatísticas desta pesquisa, foram realizados alguns procedimentos. No que se refere as análises descritivas, foram avaliados a média, desvio padrão, mediana e amplitude interquartil (IQR) de variáveis quantitativas para a comparação do grupo controle com o grupo de doenças neurodegenerativas, sendo adotado o teste de Mann-Whitney para análise de significância de 0,05 (5%) para o valor de P.

Além disso, em relação às medidas descritivas das informações obtidas por essa pesquisa, foram avaliadas as variáveis categóricas, ou seja, qualitativas ordinais, assim, foi aplicado o teste de Qui-Quadrado para que fosse verificado se existia associação entre duas variáveis categóricas ao nível de significância de 0,05 (5 %) para o valor de P.

Na análise de correlação foi considerado como sucesso a variável dos pacientes analisados possuírem as doenças degenerativas, ou seja, grupo A. Diante disso, foram feitos testes de hipóteses, bem como regressão logística multivariada e calculado a Odds Ratio para investigação do atributo causal de níveis de mercúrio relacionado ao grupo A, cuja finalidade foi calcular o risco relativo dessa variável analisada. Então, foi feita a regressão logística multivariada para análises de possibilidades.

Em seguida, foi realizada uma Análise de Componentes Principais (PCA), a qual aplicou-se somente às variáveis quantitativas (idade, níveis de mercúrio, frequência de consumo de peixe, visão embaçada, estresse, ansiedade, dor de cabeça, diminuição de concentração e garimpo) referentes ao grupo A, que foram os pacientes que apresentavam as doenças neurodegenerativas.

Para ser verificada a análise de correlação, houve a necessidade de padronizar as variáveis dependentes, pois apresentavam escalas distantes (dia, meses e ano), para isso foi empregada a fórmula abaixo com a finalidade de padronizar as variáveis desta pesquisa:

$$z = (x - \mu) / \sigma$$

Por fim, realizou-se a correlação de Pearson, sendo adotado um nível de significância de 10%, bem como foi feita, também, uma análise de variação para cada variável com o intuito de ser verificado o peso desses elementos, dispostos juntos na análise para a presença de doenças neurodegenerativas.

3.8 Aspectos Éticos

Para a realização da presente pesquisa foi expedido um termo de autorização de coleta de dados para a Secretaria Municipal de Saúde de Itaituba e para a clínica Ansonic Diagnósticos e, posteriormente, seguindo as normas da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), a pesquisa foi desenvolvida, após sua apreciação e aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade do Estado do Pará (UEPA), Campus XII – Tapajós, sob o número de Parecer 4.015.589 (Anexo II), conforme os aspectos éticos estabelecidos por esse comitê. Em relação aos procedimentos documentais, foi expedido um Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) para a SEMSA. Também, foi preparado um Termo de Compromisso Livre Esclarecido (TCLE), o qual foi administrado na pesquisa de campo com os participantes deste estudo.

Nesta pesquisa, foi garantido aos seus participantes o respeito aos seus direitos éticos, como a preservação de informação por meio de sigilo, privacidade, autonomia, beneficência, boa-fé, justiça, equidade e liberdade de interromperem ou deixarem de participar do estudo, a qualquer momento sem prejuízo individual ou coletivo, e a requerer todas as informações sobre sua participação.

Para todas as pessoas que aceitaram de forma voluntária participar do estudo houve como retribuição o compromisso da pesquisadora e de sua equipe para o repasse das devidas orientações de todas as etapas dessa pesquisa. Deste modo, foi divulgado aos participantes sobre os objetivos, a importância do estudo e dos procedimentos empregados para coleta de dados, além de serem informados de alguns riscos que esses estavam sujeitos a obterem caso aceitassem participar deste estudo, mas, logo em seguida foram informados sobre as medidas para atenuarem esses riscos. Diante disso, o estudo só foi realizado após os participantes estarem de pleno acordo com sua colaboração de caráter voluntário e estes assinarem o TCLE dessa pesquisa como requisito básico estabelecido por meio do CEP desta pesquisa.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Este estudo foi realizado na cidade de Itaituba-PA, durante o período fevereiro de 2020 a agosto de 2020, e delineou algumas questões levantadas ao longo desta pesquisa para averiguar as características epidemiológicas, bem como as particularidades clínicas dos pacientes portadores das doenças neurodegenerativas (doenças de Parkinson, Alzheimer e Esclerose Lateral Amiotrófica) da área urbana do referido município.

Na pesquisa foram entrevistados 29 pacientes portadores de doenças neurodegenerativas e 29 pacientes que não eram portadores destas doenças. Em ambos os grupos, os entrevistados possuíam pelo menos 60 anos. Assim, considera-se esta pesquisa pioneira na região da Amazônia em relação à análise do perfil dos pacientes portadores de doenças neurodegenerativas em Itaituba-PA, bem como do seu grupo controle.

No grupo de portadores de doenças neurodegenerativas encontramos 12 pacientes portadores da Doença de Alzheimer, 17 portadores da Doença de Parkinson e nenhum portador de Esclerose Lateral Amiotrófica com a idade definida por este estudo.

Nota-se na Tabela 1 as análises das medidas descritivas relacionadas aos grupos com e sem as doenças de Parkinson, Alzheimer e Esclerose Lateral Amiotrófica. Em destaque, na tabela, têm-se os resultados considerados positivos para $P < 0,05$.

Tabela 1 - Medidas descritivas para variáveis quantitativas em relação aos grupos com e sem a doença neurodegenerativa. Tamanho da amostra (N); média (mean); desvio padrão (sd); mediana (median); amplitude interquartil (IQR); frequência (freq).

Variável	Com Doença			Sem Doença			Valor p - Teste Mann-Whitney
	N	média ± DP	mediana (IQR)	N	média ± DP	mediana (IQR)	
Níveis de Mercúrio Total	29	0,60 ± 0,27	0,63 ± 0,26	29	0,50 ± 0,92	0,19 ± 0,58	0,001
Idade	29	75,52 ± 8,81	76,00 ± 11,00	29	70,83 ± 8,76	72,00 ± 12,00	0,041
Freq. Peixe	29	2,48 ± 1,72	2,00 ± 2,00	29	2,59 ± 1,72	2,00 ± 2,00	0,752

Tabela 1 - Medidas descritivas para variáveis quantitativas em relação aos grupos com e sem a doença neurodegenerativa. Tamanho da amostra (N); média (mean); desvio padrão (sd); mediana (median); amplitude interquartil (IQR); frequência (freq).

(continuação)

Variável	Com Doença				Sem Doença				Valor p - Teste Mann-Whitney
	N	média ± DP	mediana (IQR)		N	média ± DP	mediana (IQR)		
Freq. Estresse	29	11,28 ± 2,00 12,57	25,00	±	29	9,10 ± 5,00 10,11	14,00	±	0,975
Freq. Ansiedade	29	9,83 ± 3,00 11,40	15,00	±	29	10,31 ± 10,00 11,41	15,00	±	0,912
Freq. Dor de cabeça	29	9,72 ± 3,00 11,32	20,00	±	29	6,79 ± 4,00 8,49	10,00	±	0,569
Freq. Visão embaçada	29	4,93 ± 2,00 ± 5,00 9,09			29	20,28 ± 30,00 13,77	28,00	±	0,001
Freq. Dim. de Concentração	29	8,90 ± 1,00 12,21	15,00	±	29	8,62 ± 2,00 11,81	15,00	±	0,581
Freq. Garimpo (ano)	29	6,43 ± 0,17 ± 5,00 13,44			29	5,06 ± 0,00 ± 2,00 11,48			0,535

Nota: Os valores de P em negrito indicam uma diferença significativa entre os grupos ($P \leq 0,05$). A sigla Dim significa (Doença Itaituba Mercúrio).

Fonte: Elaborada pela pesquisadora (2021)

Os resultados acima evidenciam que existe diferença significativa dos níveis de mercúrio total entre pacientes com e sem a doença neurodegenerativa ($P = 0,001$). Sendo adotado, o valor como referência para concentração de mercúrio total no sangue que é de $5 \mu\text{g/L}$, conforme a OMS preconiza para níveis normais de exposição ao mercúrio em população não contaminada (WHO; UNEP 2008).

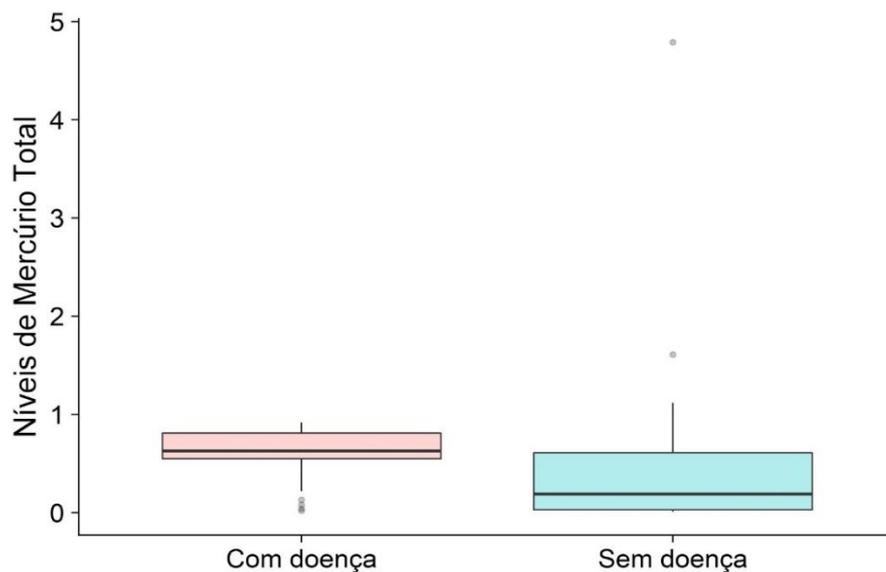
Pacientes com doença apresentam em média $0,10 \mu\text{g/dL}$ a mais do que pacientes sem doenças (Tabela 1, Gráfico1). Tal resultado, corrobora com o estudo realizado por Ngim e Devathanan (1989), em Cingapura, de casos-controles. A pesquisa destes autores evidencia uma relação positiva entre níveis de mercúrio encontrados no sangue de pacientes portadores da doença de Parkinson, sendo encontrada a maior média para esse grupo de pacientes do que em seus casos-controles.

Já em um estudo realizado por Hock *et al.* (1998), em quase uma década posterior, apareceram novamente dados que contribuem com os achados desta pesquisa, houve, então, uma maior média em concentrações de mercúrio em sangue por pacientes portadores de Alzheimer.

Pigatto, Costa e Guzzi (2018) contribuem com as ideias dos autores e com os achados desta pesquisa em relação aos níveis elevados de mercúrio no sangue de pacientes com doenças neurodegenerativas, sendo que estes relatam que há evidências aceitáveis que demonstram uma relação dos danos causados por mercúrio no cérebro dos pacientes com Alzheimer devido às modificações que esse metal provoca nos microtúbulos da tubulina encontrados em cérebro de pacientes com doenças de Alzheimer.

Essa diferença de concentração de mercúrio entre os grupos deste estudo realizado em Itaituba sugere que os índices de maior média para o grupo de pacientes com doenças neurodegenerativas são dados sugestivos de exposição a atividades laborais e a condicionantes ambientais que são considerados fatores deletérios para a saúde do homem (NGIM; DEVATHASAN,1989, HOCK *et al.*, 1998, CHIN-CHAN; NAVARRO-YEPES; QUINTANILLA-VEJA, 2015).

Gráfico 1 - Análise descritiva da variável de níveis de mercúrio total em relação aos grupos com doenças neurodegenerativas e sem a doença.



Fonte: Elaborado pela pesquisadora (2021)

No Gráfico 1 ainda é possível ver a presença de *outliers* devido ao fato de haver alguns resultados expressivos para níveis de mercúrio total em somente alguns pacientes, dentre esses destacam-se, no grupo sem doença, os pacientes que obtiveram valores de 4,79 $\mu\text{g/dL}$ e 1,61 $\mu\text{g/dL}$ para mercúrio total, sendo esses valores significativos para casos individuais, os quais são derivados de pacientes que

relataram alto consumo de ingestão de peixe. Isso demonstra uma exposição destes pacientes ao metal por meio de uma dieta rica em peixes locais como o Tambaqui, Tucunaré, Aracú, Pescada, Pacu, Curimatã, dentre outros peixes regionais.

Pesquisas realizadas em comunidades ribeirinhas na cidade de Itaituba corroboram com esses resultados, pois, conforme Silva *et al.* (2009), o consumo diário de peixes aumenta as concentrações deste metal. Assim sendo, Souza e Barbosa (2000), em seus relatos, afirmam que isso varia de acordo com a quantidade e espécie consumida, devido a sua distribuição no nível trófico para a captação de Hg.

Nos resultados apresentados temos a presença de peixes herbívoros (Tambaqui, Aracú, Pacu), piscívoros (Tucunaré, Pescada) e detritívoros (Curimatã), desta forma, estudos abordam que há a bioacumulação, seja por meio de peixes piscívoros que comem outros peixes (predadores), ou por herbívoros que consomem semente e frutos, e também por detritívoros que consomem ninfas de insetos e zooplâncton (SOUSA; BARBOSA, 2000, SILVA *et al.*, 2009).

Mas, nas análises realizadas com todos os participantes da pesquisa (Gráfico 1), houve a prevalência para o grupo com as doenças neurodegenerativas em relação aos níveis de altas concentrações de mercúrio no sangue, pois, quando avaliados juntos, nesses pacientes a maior média prevaleceu. No entanto, ressalta-se ainda a presença de *outliers* neste grupo de participantes com doenças que apresentaram valores bem inferiores (0,08 µg/dL 0,04 µg/dL e 0,02 µg/dL) ao padrão predominante, sendo assim considerados fora da média.

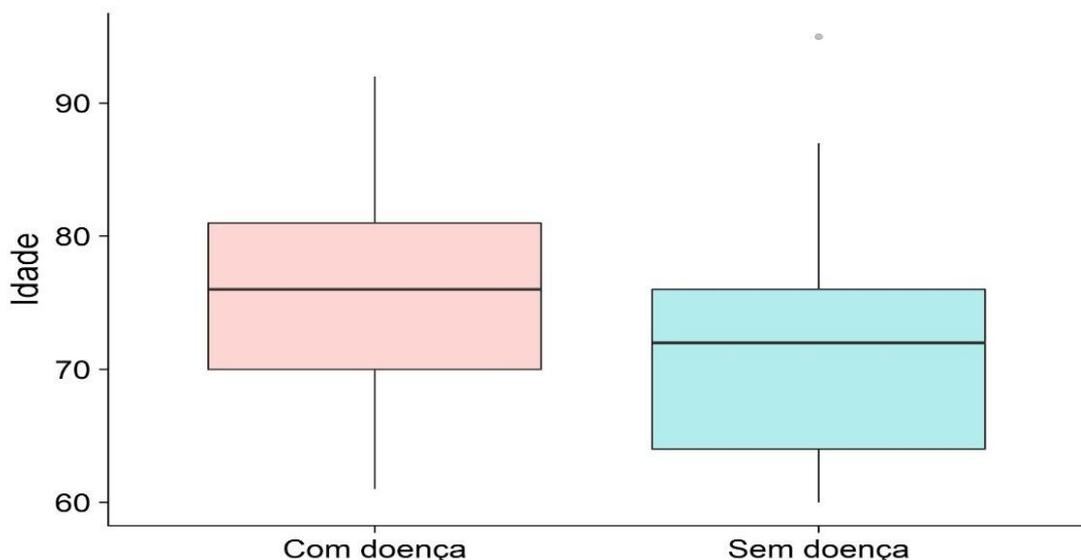
Tal fato é devido a uma frequência diminuída no consumo de peixes com ingestão de quantidades que variam de 50-200g (gramas) para os pacientes que apresentaram valores mínimos para concentrações de mercúrio total no grupo com doença. O estudo de Santos (1999) realizado com ribeirinhos em Brasília Legal, que se localiza próximo à cidade Itaituba, contribui com essa perspectiva quando mostra que a quantidade de mercúrio encontrada aumenta conforme a frequência de peixe consumido. Soma-se a essa ideia o estudo de Mertens *et al.* (2005) segundo os quais a diferença na quantidade de peixe consumido interfere nas concentrações de mercúrio disposta no homem.

Ressalta-se que, além da pouca frequência de consumo de peixes por essas pessoas, ainda, conforme Bastos *et al.* (2007), a dieta do peixe consumido tem no decorrer do seu ciclo de vida a capacidade de influir na quantidade de metal encontrado em seu tecido, o que corrobora com Silva *et al.* (2009), em sua pesquisa,

na qual relatam que a alimentação de peixes, o estágio do ciclo hidrológico e o local da coleta do peixe interferem nas concentrações de mercúrio encontradas.

No quesito idade, conforme Tabela 1, observa-se uma diferença significativa de idade entre pacientes com e sem a doença neurodegenerativa ($P = 0,041$). Pacientes com doença são em média quatro anos mais velho do que pacientes sem doenças (Tabela 1, Gráfico 2). Além disso, há a presença de *outliers* por meio de um indivíduo que contém idade superior da média desse grupo, com 95 anos (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Análise descritiva da variável idade em relação aos grupos com doenças neurodegenerativas e sem a doença.



Fonte: Elaborado pela pesquisadora (2021)

Isso corrobora com várias pesquisas na literatura que argumentam que o indivíduo, quanto mais velho for, mais chance de desenvolver quadros de demências e doenças neurodegenerativas. Estudos apontam que a prevalência de casos de doenças neurodegenerativas aumenta conforme a idade, assim há um maior número de casos na faixa etária dos 70 e 79 anos com um índice de 1500 pessoas a cada 100.000 idosos (ILKE; CARDOSO; BARALDI, 2008).

A idade é um condicionante favorável para quadros de doenças neurodegenerativas como o Parkinson, que possui um quantitativo anual de 31 a 970 casos por 100.000 habitantes, sendo notada pouca incidência aos 50 anos de idade e cerca de 1% em pessoas com média de idade de 60 anos e com um índice de 4%

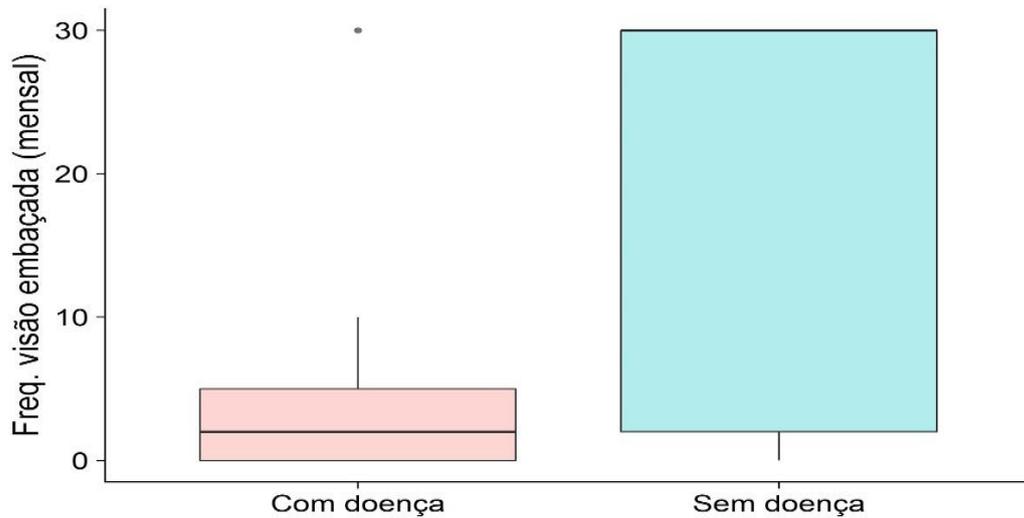
conforme a elevação da idade (LAU; BRETELER, 2006, SANTOS, 2015). Já o estudo de Lopes (2006) coloca que casos de demências e Alzheimer estão diretamente relacionados à idade, mas sua prevalência aos 65 anos é de cerca de 6%, que aumenta com relação à faixa etária, sendo observada, na base de dados, a distribuição por continentes em todo o mundo.

Neste estudo, outra variável que existe diferença significativa é referente aos episódios de visão embaçada entre pacientes com e sem a doença neurodegenerativa ($P < 0,001$). Em média, 15 pacientes sem doença têm mais episódios de visão embaçada do que pacientes com doença (Tabela 1, Gráfico 3).

Nesta variável, a maior média obtida por esse grupo é em razão da existência de condicionantes adjacentes, visto que grande parte dos indivíduos deste grupo de participantes apresentaram patologias associadas, como o caso da catarata como condição clínica, que tem como sintoma a visão embaçada, além de problema de hipertensão, que é bem comum na terceira idade, como mostram algumas literaturas, tais como um estudo realizado no sertão de Pernambuco no Brasil com 540 participantes entre 60 e 98 anos, que corrobora com essa perspectiva e demonstra a prevalência da patologia Catarata em 45% dos entrevistados e Glaucoma em 18,1%, isso se deve a insatisfatória qualidade de vida destes pacientes (BRAVO FILHO *et al.*, 2012).

Nesse sentido, as lesões como hemorragias de retina e microaneurisma que acometem o interior da cavidade ocular são bem comuns em pessoas da terceira idade com sintomas de visão embaçada, que pode ser derivada de consequências de quadros graves de hipertensão. Assim, a pesquisa realizada por meio do projeto “Glaucoma” do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná no Brasil vem contribuir e demonstrar claramente uma relação de alterações na retina com a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Nesse estudo, 73% dos pacientes com alterações na retina também tinham quadros de HAS, com 2,64% pacientes considerados hipotensos (YU, *et al.* 1998; SAKATA, *et al.* 2002).

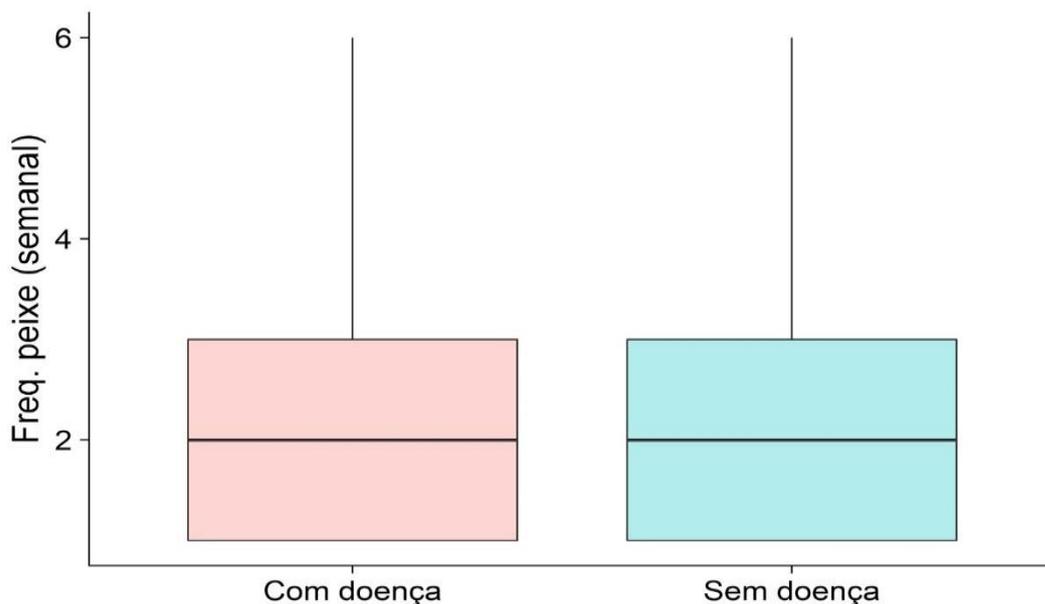
Gráfico 3 - Análise descritiva da variável de frequência de episódios de visão embaçada em relação aos grupos com doenças neurodegenerativas e sem a doença.



Fonte: Elaborado pela pesquisadora (2021)

Por sua vez, a variável que corresponde à frequência de consumo de peixe, não há diferença significativa (semanalmente) entre pacientes com e sem a doença neurodegenerativa ($P = 0,752$) no consumo de peixes (Tabela 1, Figura 4).

Gráfico 4 - Análise descritiva da variável de frequência de consumo de peixe semanalmente nos grupos com doenças neurodegenerativas e sem a doença.



Fonte: Elaborado pela pesquisadora (2021)

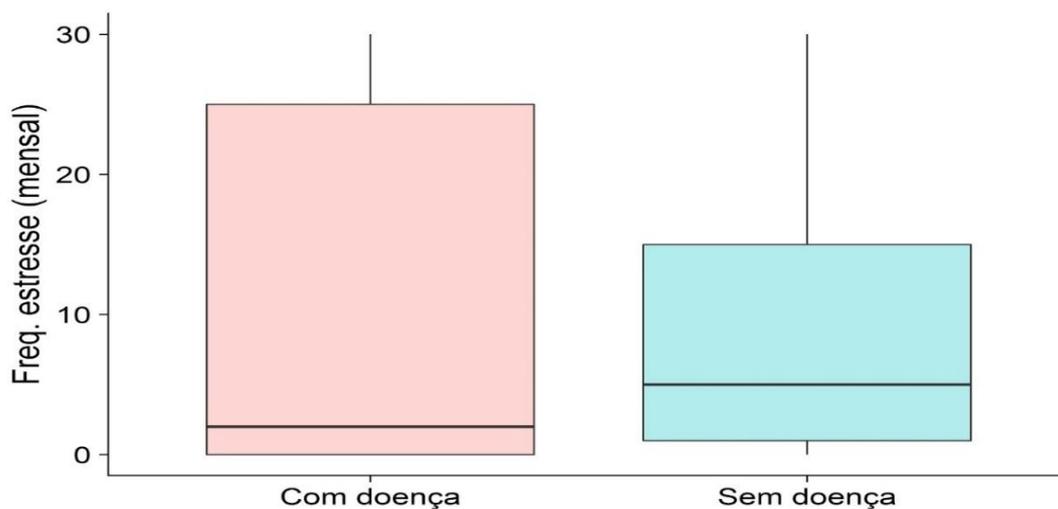
Evidencia-se que o grupo que não tem as doenças é o que consome mais peixes em relação ao grupo de pacientes doentes, visto que no grupo de doentes foram observados quadros debilitantes que vem a interferir na dieta alimentar destes.

Para alguns autores que contribuem com essa ideia, como Oliveira e Tchakmakian (2006), a doença de Alzheimer em sua fase avançada ocasiona quadro de grande debilidade para o paciente, seja física ou mental, e faz com que o paciente apresente dificuldades para comer, consumir líquidos, até mesmo perder seu controle miccional e de evacuação.

Na doença de Parkinson há também dificuldade nutricional e alguns pacientes sofrem perda de peso, redução de apetite, dificuldade de mastigação e deglutição no decorrer de sua doença, e isso vai depender da fase em que o paciente está vivenciando, além da dose e medicação usada em seu tratamento em parte ou em sua totalidade. A Levodopa é o fármaco mais usado em casos clínicos de Parkinson e a sua interação com organismo sofre problemas de absorção por parte dos pacientes devido à alimentação destes, que causa efeitos colaterais como anorexia, náuseas, vômitos. (RODRIGUES; CECHELLA, 2002).

Já a variável que mensurou a frequência de estresse mensal, na Tabela 1, evidencia que não há diferença significativa na frequência mensal de estresse entre pacientes com e sem a doença neurodegenerativa ($P = 0,975$) (Tabela 1, Gráfico 5). Apesar deste teste não ser significativo para os grupos, a média predominante nessa análise contribui para demonstrar que episódios mensais de estresse apresentaram uma tendência de predomínio em pacientes doentes.

Gráfico 5 - Análise descritiva da variável de frequência de episódios de estresse mensal nos grupos com doenças neurodegenerativas e sem a doença.



Fonte: Elaborado pela pesquisadora (2021)

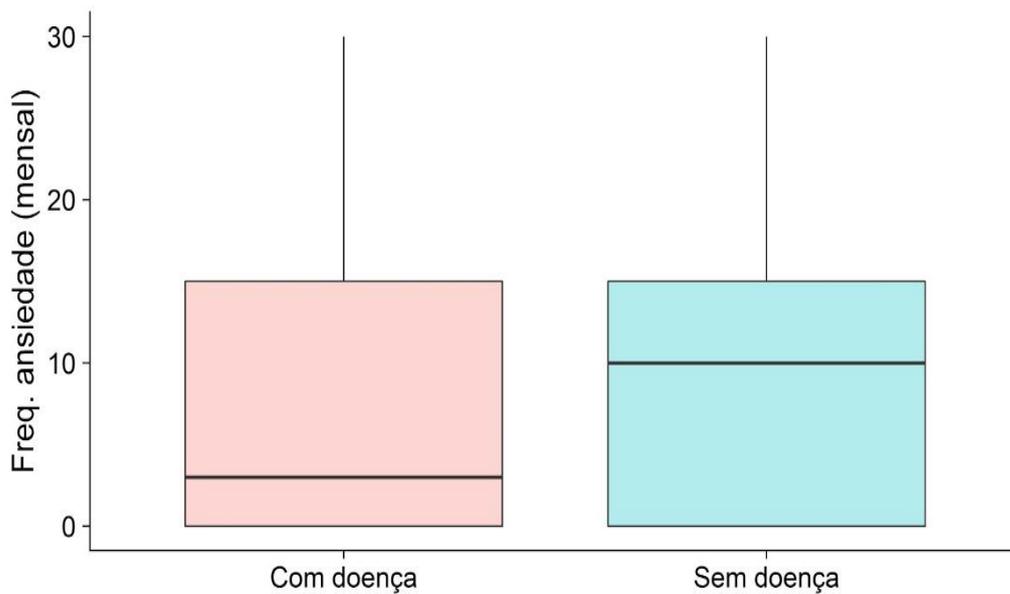
A literatura demonstra que o estresse é visto como uma possível contribuição para o desenvolvimento de patologias degenerativas devido ao processo inflamatório ativado no cérebro quando esses indivíduos foram expostos a um nível crônico de estresse. Pode-se observar a presença deste processo em estudos realizados com modelos animais, que demonstram que elementos estressores ao longo da vida elevam a atividade microglial no hipocampo na região do córtex cerebral e pode atingir as demais áreas do cérebro humano (CALCIA *et al.*, 2016).

Assim, situações estressantes têm capacidade de ocasionar alterações químicas no cérebro e ativar um sistema de respostas inflamatórias, como a ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (CALCIA *et al.*, 2016; ANTUNES, 2019). Corroboram Liu, Wang e Jiang (2017), em seus achados, quando identificam que o estresse crônico é considerado um mediador de risco representado por 75%-90% das patologias em geral, sendo mais comum as cardiovasculares, metabólicas, psicóticas e neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson.

Diante disso, o que se pode verificar, neste estudo, é que pacientes com doenças neurodegenerativas que obtiveram um maior índice expuseram sofrer muitos episódios de estresse em sua vida, por vários fatores estimulantes como ambientais, fisiológicos e psicológicos. Fiedler *et al.* (1999) contribui com essa afirmação em seu estudo que avaliou pessoas expostas ao mercúrio, condicionante ambiental para esta pesquisa, tendo notado o autor que os expostos por um período de 2 anos tiveram alto índice de concentrações de mercúrio e estresse psicossocial.

Em relação ao quesito frequência de ansiedade não existe diferença significativa na frequência mensal de ansiedade entre pacientes com e sem a doença neurodegenerativa ($P = 0,912$) (Tabela 1, Gráfico 6). No entanto, observa-se que a ansiedade possui uma tendência ligeiramente maior no grupo sem doença, o que pode estar relacionada aos eventos do cotidiano.

Gráfico 6 - Análise descritiva da variável de frequência de episódio de ansiedade mensal nos grupos com doenças neurodegenerativas e sem a doença.



Fonte: Elaborado pela pesquisadora (2021)

Diante da vida mais moderna, é cada vez mais presente a ansiedade, seja por fatores emocionais, econômicos ou sociais. Assim, percebe-se um índice maior de ansiedade no grupo sem doença o que significa uma maior taxa de preocupação vivenciada por esses várias vezes ao mês, o que difere dos resultados obtidos no estudo de Oliveira *et al.* (2017) realizado com idosos frequentadores de dança de salão com vida ativa, que manifestaram ótima qualidade de vida na terceira idade e bons índices de autoestima e baixa ansiedade com 64,5% e depressão, 84,9%.

Neste estudo, embora não haja diferença entre os grupos, inferimos que o maior índice de ansiedade presenciado no grupo sem doença, pode ser justificado pelas adaptações com relação à aposentadoria. Com base nisso, Alvarenga *et al.* (2009) fazem observações sobre como a aposentadoria afeta a qualidade de vida dos idosos na esfera emocional, pois os idosos mostram-se preocupados com seu futuro e com a diminuição da renda, o que remete a um aspecto negativo em relação às novas adaptações vivenciadas que podem influenciar em sua estrutura psíquica.

Já a diminuição da ansiedade no grupo com doença pode estar relacionada ao uso de tratamento farmacológico que permite uma maior tranquilidade destes. Este fato é discutido em algumas literaturas, considerando que alguns pacientes com doenças neurodegenerativas desenvolvem alterações comportamentais e, pensando nisso, os profissionais especializados acabam receitando alguns fármacos

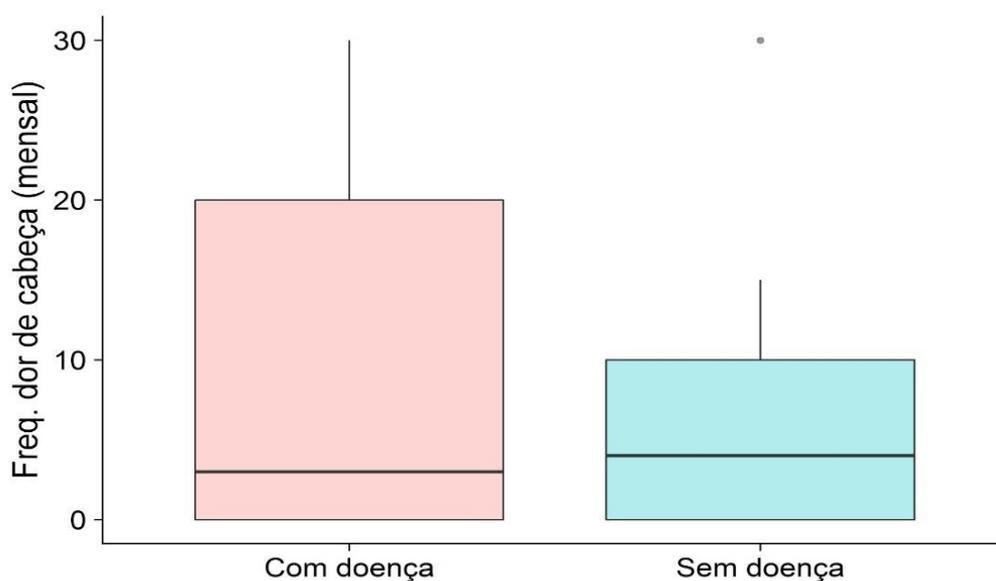
antipsicóticos e antidepressivos, como Haloperidol e Clozapina (TAMPI, 2011; CHAVES *et al.*, 2018).

O estudo realizado com 98 pacientes portadores de Alzheimer e seus controles vem enfatizar que os pacientes doentes medicados com Citalopram desenvolveram um melhor quadro em suas condições psicológicas do que o seu grupo controle, com relação à instabilidade emocional, confusão mental, ansiedade, dentre outros (TAMPI, 2011).

Na variável frequência de dor de cabeça, não existe diferença significativa na frequência mensal entre pacientes com e sem a doença neurodegenerativa ($P = 0,569$) (Tabela 1, Gráfico 7). Ressalta-se, ainda, que a frequência de dor de cabeça ligeiramente maior no grupo de pacientes doentes pode ser entendida como um tendência de possível associação para o desenvolvimento de doenças degenerativas, apesar de não haver significância.

Nesta variável percebe-se também, a presença de *outliers* para o grupo sem doença, pois houve um paciente que apresentou 30 dias no mês de episódios de dores de cabeça, como mostra o Gráfico 7, isso pode ser avaliado por casos de condicionantes neurológicos adjacentes, como enxaqueca crônica com problema oftalmológico.

Gráfico 7 - Análise descritiva da variável de frequência de episódio de dor de cabeça mensal nos grupos com doenças neurodegenerativas e sem a doença



Fonte: Elaborado pela pesquisadora (2021)

Conforme Hanson *et al.* (2018), a saúde oftálmica é alterada de forma significativa mais por pacientes com enxaqueca crônica do que nos que possuem enxaqueca esporádica, sendo alcançada uma pontuação 85, segundo os parâmetros da “National Eye Institute de 25 itens Questionário de Função Visual” (NEI-VFQ-25) para a enxaqueca crônica, o que é semelhante a casos de pacientes portadores de Esclerose Múltipla com quadro de neurite óptica.

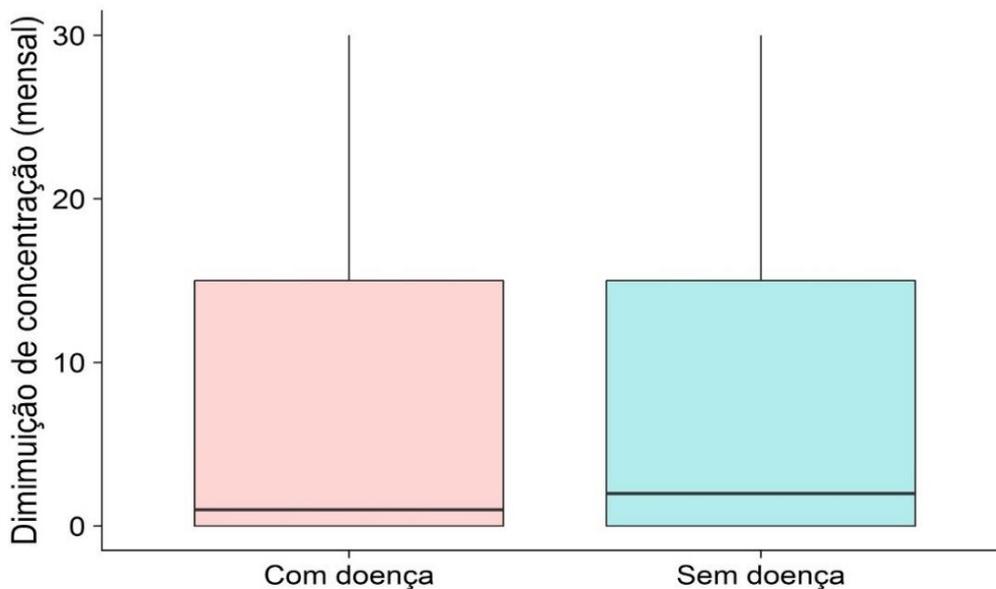
Na doença de Parkinson há a depredação da dopamina localizada na substância nigra no SNC, que é um neurotransmissor atuante em pacientes com enxaqueca que sofrem lesões no tronco cerebral, o que pode ser observado em um estudo com pacientes portadores da doença de Parkinson, com uma taxa de 27,8% que sofreram de enxaqueca crônica ao longo de suas vidas (BARBANTI *et al.*, 2000; VILAÇA, 2013).

Além disso, esta pesquisa demonstra 5 casos de pacientes portadores de doenças neurodegenerativas que reportaram dor de cabeça associada à ocorrência de quadro de AVC (Acidente Vascular Cerebral) em sua história progressiva, que tem como característica a gliose ou desmielinização no cérebro, isso soma-se com o estudo de Teixeira *et al.*, (2015), que destaca a maior presença da doença de Alzheimer associado ao AVC.

Os pesquisadores Harriott, Karakaya e Ayata (2020) também demonstram casos de dor de cabeça em 6% a 44% dos indivíduos portadores de AVC que pode ocorrer no início ou depois deste quadro patológico, sendo considerada uma dor tensional com aspecto moderado e grave, até mesmo crônica.

No que se refere ao quesito diminuição da concentração, não há diferença significativa na diminuição da concentração entre pacientes com e sem a doença neurodegenerativa ($P = 0,581$) (Tabela 1, Gráfico 8). Embora não exista diferença significativa, houve uma ligeira tendência com média maior de diminuição da concentração em pacientes portadores de doenças neurodegenerativas, o que inferimos que é devido ao fato de apresentarem perda das funções cognitivas, uma das características principais das demências mais evidentes na terceira idade, sendo alguns casos mais intensos do que os outros, como a Alzheimer.

Gráfico 8 - Análise descritiva da variável de frequência de episódio de diminuição da concentração mensal nos grupos com doenças neurodegenerativas e sem a doença



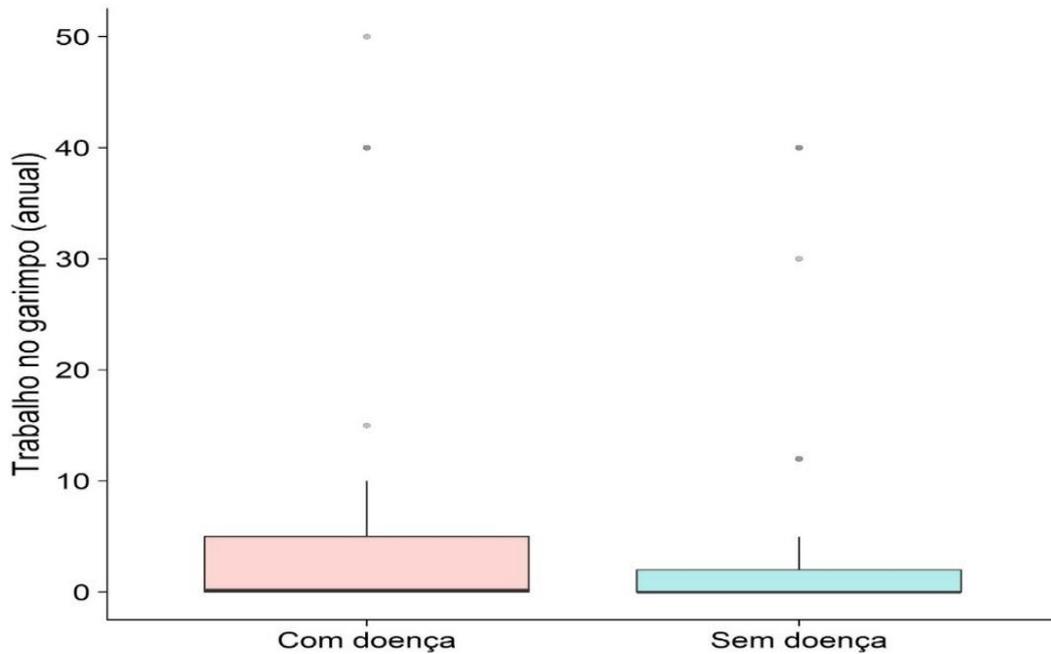
Fonte: Elaborado pela pesquisadora (2021)

Algumas literaturas corroboram com essa perspectiva em suas avaliações realizadas com idosos sobre aspectos cognitivos, as quais apontam que, na primeira fase da doença de Alzheimer, as pessoas sofrem falhas de memória, dificuldade de raciocínio e concentração prejudicada que tende aumentar com a progressão da doença, o que ocasiona a perda da autonomia destes idosos (ABREU, 2005; SERENIKI; VITAL, 2008).

Por sua vez, quanto à variável frequência de trabalho em garimpo, não existe diferença significativa entre pacientes com e sem a doença neurodegenerativa quando avaliada a frequência anual de trabalho no garimpo. ($P = 0,535$) (Tabela 1, Gráfico 9).

Analisa-se também, no Gráfico 9, a presença de *outliers* no grupo de pacientes sem doença com alguns casos de pacientes que afirmaram ter trabalhado em garimpo durante 12 anos, 30 anos e 40 anos de suas vidas. No grupo com doença há também *outliers* para trabalho em garimpo por partes dos pacientes doentes, que demonstra em uma frequência anual de 15 anos, 40 anos e 50 anos para trabalho em região garimpeira.

Gráfico 9 - Análise descritiva da variável de frequência de trabalho em região de garimpo nos grupos com doenças neurodegenerativas e sem a doença.



Fonte: Elaborado pela pesquisadora (2021)

Então, apesar do alto índice de alguns pacientes para trabalho em garimpo por parte de alguns casos de pacientes sem doença, prevalece como maior média ainda o grupo dos pacientes com doença. Quando se analisa isoladamente o parâmetro de níveis de mercúrio, há um quadro de correlação positiva entre nível de mercúrio e o grupo com doença neurodegenerativa, porém, quando se analisa o parâmetro ocupacional de trabalho, que é o garimpo, não se observa uma correlação positiva com o grupo de portadores de doenças neurodegenerativas.

Assim, inferimos que, de acordo com as condições de pesquisa realizada neste projeto, com os números de pacientes, a região urbana estudada de Itaituba e o período analisado, não é possível fazer uma associação positiva da tríade entre atividade ocupacional garimpeira mais mercúrio mais doenças neurodegenerativas. Porém, é possível fazer uma associação positiva de níveis de mercúrio e presença de doença neurodegenerativa.

Isso é descrito por Falco *et al.* (2016) em pesquisa de revisão de literatura sobre a hipótese etiológica das doenças neurodegenerativas, com enfoque para a Alzheimer, pois os metais tem papel importante devido ao fato de que esses produzem espécies reativas de oxigênio (EROs), tais como radicais de hidroxila e peróxido de

hidrogênio, bem como espécies reativas de nitrogênio (ERNs), como o óxido nítrico, que favorecem o estresse oxidativo.

Esta associação entre mercúrio e ocorrência de doenças neurodegenerativas é observada na literatura científica por provocar, entre outros efeitos fisiopatológicos no sistema nervoso central, uma facilitação na produção de espécies reativas de oxigênio, o que contribui para o dano celular neuronal a longo prazo.

Estudos variados corroboram com essa ideia ao destacarem que quando o mercúrio chega ao cérebro sofre absorção nas terminações nervosas e passa a ser transportado para os gânglios células nervosas, e em seu formato de metilmercúrio ocasiona lesões celulares e o estresse oxidativo sendo, por fim, também o responsável por gerar danificações funcionais na tubulina e na formação de neurofibrilares (AZEVEDO *et al.*, 2012, FARINA *et al.*, 2013, CARICCIO *et al.*, 2019).

Em suas análises, Bjorklund *et al.* (2018) notam que o estresse oxidativo é uma das características predominantes na doença de Parkinson, demonstrado por casos clínicos de pacientes com exposição mercurial, que apresentaram espécies reativas de oxigênio, com o desenvolvimento de estresse oxidativo, além de que foi evidenciado, em sua análise, casos de deficiência mitocondrial por pacientes doentes de Parkinson.

No entanto, neste trabalho, não podemos mensurar a tríade que equivale à atividade ocupacional garimpeira mais mercúrio mais doenças neurodegenerativas devido ao resultado não significativo do tempo de atividade ocupacional garimpeira entre os grupos e, portanto, não podemos inferir uma relação direta causal entre tempo de atividade garimpeira e presença de doença neurodegenerativa.

Ao se analisar a Tabela 2 abaixo, que expõe variáveis categóricas, percebe-se que não houve diferença de sexo para ambos os grupos e não existe associação quando avaliado o sexo entre pacientes com e sem a doença neurodegenerativa ($P = 1,000$) (Tabela 2, Gráfico 10). Os grupos com e sem doença apresentaram resultados de 66% para o sexo feminino e somente 34% para o masculino.

Tabela 2 - Medidas descritivas para variáveis categóricas em relação aos grupos com e sem doença

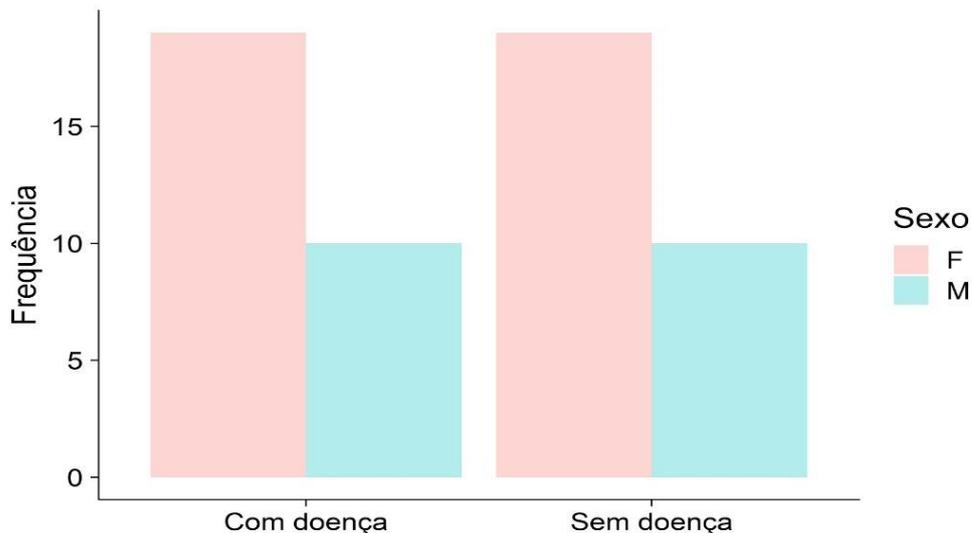
Variável	Com Doença		Sem Doença		Valor p - Teste Qui-Quadrado
	N	%	N	%	
<u>Sexo</u>					
Feminino	19	66	19	66	1,000
Masculino	10	34	10	34	
<u>Profissão</u>					
Aposentado	28	97	23	79	0,112
Comerciante	1	3	0	0	
Costureira	0	0	2	7	
Do Lar	0	0	3	10	
Professor	0	0	1	3	
<u>Distúrbio do sono</u>					
Não	10	34,5	16	55,2	0,113
Sim	19	65,5	13	44,8	
<u>Substância química</u>					
Álcool	2	6,9	6	20,7	0,325
Álcool e Cigarro	7	24,1	9	31,0	
Cigarro	10	34,5	8	27,6	
Nenhum	10	34,5	6	20,7	

Fonte: Elaborada pela pesquisadora (2021)

Percebe-se então, que os índices com mais concentração de níveis de mercúrio (0,93 µg/dL, 0,84 µg/dL, 1,12 µg/dL, 1,61 µg/dL e 4,79 µg/dL) no grupo sem doença foi para o sexo feminino, mas na estimativa do grupo com doença tem-se os maiores níveis de concentração de mercúrio (0,81 µg/dL, 0,88 µg/dL, 0,92 µg/dL, 0,83 µg/dL, 0,92 µg/dL, 0,90 µg/dL e 0,92 µg/dL) no sexo masculino.

Um estudo de revisão feito por Kern *et al.* (2017) traz contribuições pertinentes quanto ao predomínio da exposição aos metais tóxicos como o mercúrio, sendo evidenciada uma maior bioacumulação para o gênero masculino, assim o cérebro dos homens são mais afetados do que as mulheres, isso, também, se deve a um conjunto de fatores que as mulheres tem em relação aos homens, tais como: maior disposição de glutathione; aumento de desintoxicação de sulfato; maior potenciação da co-exposição a neurotóxicos e testosterona; aumento da resposta de neuroinflamação no gênero masculino; menor probabilidade de estresse oxidativo para as mulheres, devido a sua excursão neuroprotetora hormonal liderada por estrogênio e progesterona, no combate à inflamação e ao estresse oxidativo.

Gráfico 10 - Análise descritiva categórica da variável sexo, em relação aos grupos com e sem doenças neurodegenerativas.



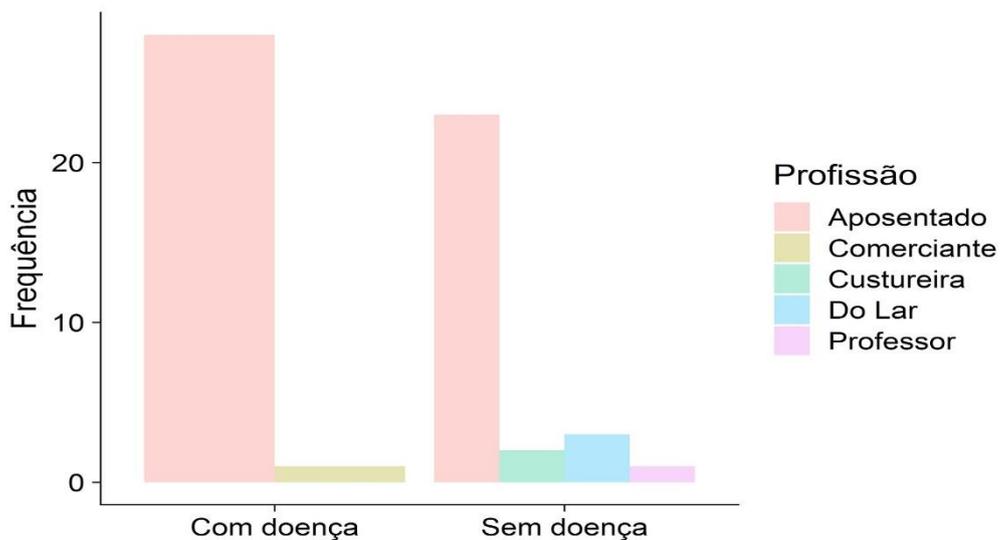
Fonte: Elaborado pela pesquisadora (2021)

Observa-se, então, que não há uma associação entre a variável entre os grupos e não há uma correlação positiva para o quesito sexo, quando avaliada a

concentração de mercúrio com a ocorrência de doenças neurodegenerativas na cidade de Itaituba. Corroborando, com este resultado, a pesquisa de Hsu *et al.* (2016), ao demonstrar que a quantidade de participantes de gênero masculino e feminino foi igual para ambas as cortes e, em uma análise univariada e multivariada ($P = 0,728$), não houve significância positiva para a variável sexo com a quantidade de mercúrio disposta em amálgama e a presença de doença de Parkinson.

Na Tabela 2 evidencia-se que 97% dos pacientes do grupo com doença estavam aposentados, o que pode ser explicado devido à vulnerabilidade desses por conta da doença degenerativa que deixa a pessoa debilitada. Somente 3% não se aposentou e desenvolvem atividades relacionadas ao comércio, conforme visto no Gráfico 11.

Gráfico 11 - Análise descritiva categórica da variável profissão em relação aos grupos com e sem doenças neurodegenerativas



Fonte: Elaborado pela pesquisadora (2021)

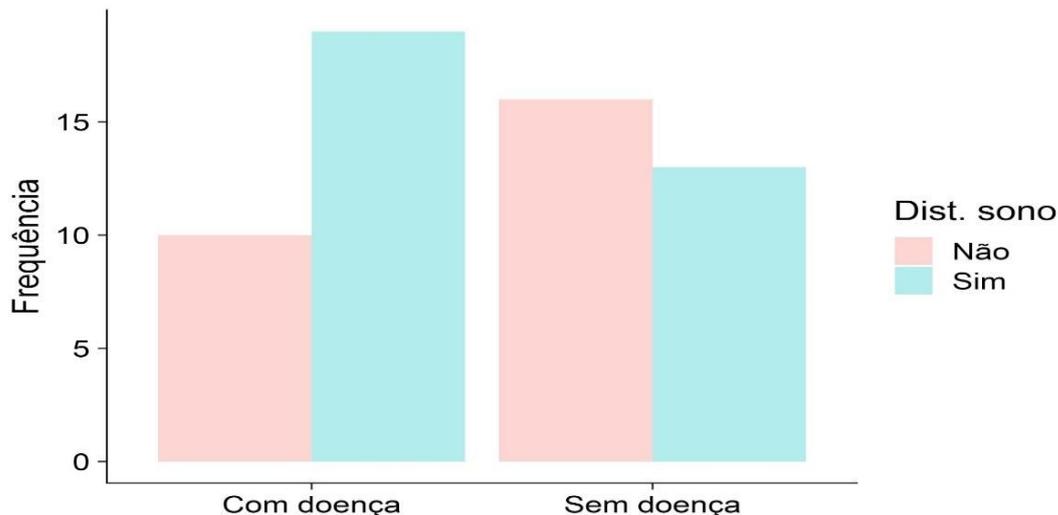
Em relação ao grupo sem doença, 79% dos pacientes estavam aposentados, sendo que houve alguns casos diferenciados no quesito profissão, por meio da presença de 10% para a profissão dona do lar, 7% para de costureira e 3% para de professor. Percebe-se que não existe associação entre os grupos com e sem a doença neurodegenerativa ($P = 0,112$) (Tabela 2, Gráfico 11), quando avaliados os diferentes níveis de profissão. Assim, nota-se a presença de vários casos de aposentadoria e somente alguns casos de pessoas que ainda desempenhavam suas

profissões, no grupo sem doença. Isso foi observado em Brasília Legal - Pará, em dados socioeconômicos da população estudada, sendo que 21,2% das pessoas foram compostas por dona do lar, 6,9% por agricultores, 4,9% por funcionários públicos de escolas, dentre outras (SANTOS *et al.*, 1999).

Embora não haja uma associação desta variável entre os grupos, evidencia-se que as pessoas com doenças degenerativas obtiveram maior índice para aposentadoria. Neste aspecto, corrobora um estudo realizado no “Centro de Atenção à Saúde do Idoso do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará”, com 330 idosos portadores de demências, como Alzheimer e Parkinson, sendo notado entre toda a amostra analisada um quantitativo de 96,4 % de idosos aposentados que, ao longo de suas vidas, desenvolveram atividades como a de agricultores, do lar, costureira, comerciante, professor, dentre outras (BARREIRA; RUIZ, 2015).

Na Tabela 2 evidencia-se a variável de episódios de distúrbio do sono que demonstra a prevalência do grupo com doença com 65,5% dos casos positivos e somente 34,5% de casos que não tiveram esse distúrbio. Já o grupo sem doença apresentou 44,8% para episódios de distúrbio do sono e com maior índice, com um valor de 55,2%, para casos negativos desse distúrbio, conforme o Gráfico 12.

Gráfico 12 - Análise descritiva categórica da variável de frequência de episódios de distúrbios do sono no mês, em relação aos grupos com doenças neurodegenerativas e sem a doença



Fonte: Elaborado pela pesquisadora (2021)

Embora, não exista associação entre os grupos com e sem a doença neurodegenerativa ($P = 0,113$) (Tabela 2, Gráfico 12), quando avaliado ter apresentado ou não episódio de distúrbio do sono. Assim, esta variável expõe que o grupo sem doença, em relação à qualidade do sono, não sofre grandes tendências para predisposição de doenças degenerativas, além de não terem obtido valores significativos para a concentração de mercúrio. Mas, o grupo com doença apresenta uma correlação positiva para os distúrbios do sono e para as doenças degenerativas mais o alto índice de níveis de mercúrio.

Najafi *et al.* (2012) contribuem com esse resultado, em seu estudo realizado com pacientes portadores de Parkinson e seus controles saudáveis, com a finalidade de avaliar a qualidade do sono nestes dois grupos por meio da escala de sono “Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)”, que é constituída por itens que avaliam a qualidade geral do sono como: a qualidade subjetiva do sono; latência do sono; duração do sono; eficiência habitual do sono; alterações do sono; uso de medicamento para dormir; disfunção diurna do sono.

Assim, percebe-se nos resultados alcançados por este colaborador que os pacientes com Parkinson conseguiram a maior média com um valor de 55,29 em relação aos seus controles, que tiveram uma média equivalente de 20,34 para a presença marcadores de sono moderado e graves, sendo então demonstrado por meio destes resultados, que avaliaram os escores globais de qualidade do sono, que os pacientes doentes possuem pior qualidade de sono noturno, pois os componentes foram somatizados para elaborar o escore global de 0 a 21, sendo que quanto maior fosse o escore pior a qualidade do sono, na qual a presença de escore > 5 foi sinal de que o paciente apresentou dificuldades em 2 componentes ou dificuldades moderadas em mais de 3 componentes (NAJAFI *et al.*, 2012), o que contribui com os resultados desta pesquisa realizada em Itaituba.

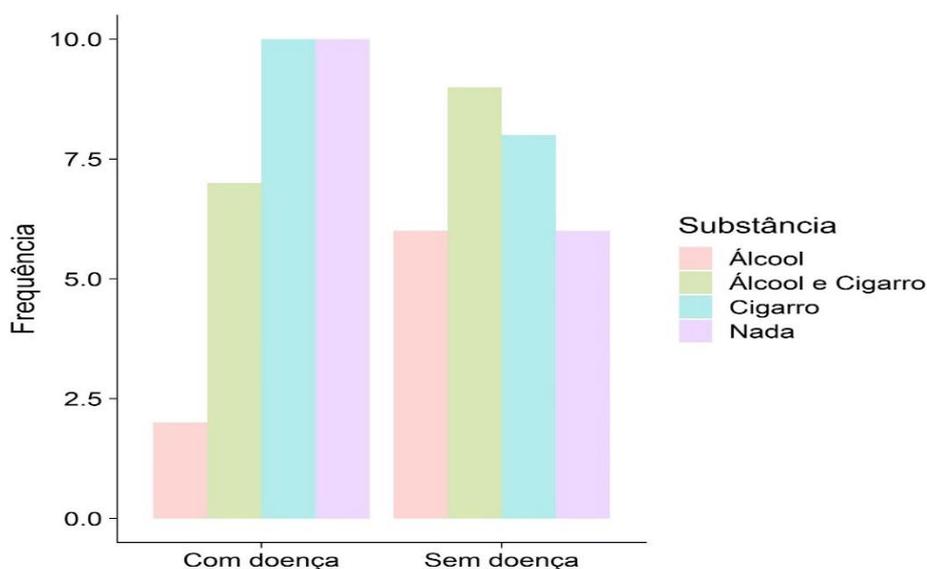
Além disso, os pacientes desta pesquisa reportaram sofrer de sintomas como insônias, angústia e inquietação noturna, o que os prejudica. Tais, sintomas são sinais de potenciais danos neurológicos, que ocorrem em quadros de mercurialismo e de doenças neurodegenerativas, como o Parkinson, que teve maior prevalência neste estudo. Deste modo, soma-se aos resultados encontrados nesta pesquisa em relação ao sono e às concentrações de níveis de mercúrio o estudo de Costa Junior *et al.* (2017), que obteve concentrações elevadas de mercúrio na população ribeirinha de Itaituba. Notou-se, também, a predominância de quadro de insônias noturnas por

essa população, com um total de 34,6% referente à qualidade do sono destes ribeirinhos.

Neste sentido, ressalta-se, ainda, que na doença de Parkinson esses distúrbios do sono podem ser agravados devido a algumas intervenções farmacológicas como o uso prolongado de levodopa pelos pacientes desta pesquisa. Corrobora com isso o estudo de Marchi *et al* (2013), o qual analisou 112 pacientes com Parkinson que eram usuários do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, no Estado de São Paulo - Brasil, e evidenciou no levantamento realizado com esses pacientes que estavam em tratamento farmacológico à base da levodopa que um total de 39,3% deles apresentaram efeitos colaterais à droga usada, destacando-se 40% para movimentos involuntários e 58% para outros sintomas, dentre os quais enfatiza-se o distúrbio do sono.

Em relação ao quesito substância química, na Tabela 2, tem-se valores para o grupo com doença de somente 6,9% para uso de álcool, 24,1% para álcool e cigarro somente cigarro foi 34,5% e casos de nenhum uso foram 34,5%. Já o grupo sem doença obteve valor para álcool de 20,7%, álcool mais cigarro com 31%, somente cigarro com 27,6% e nenhum desses casos com um valor de 20,7%, conforme o Gráfico 13.

Gráfico 13 - Análise descritiva categórica da variável do uso de substância química em relação aos grupos com e sem doenças neurodegenerativas.



Fonte: Elaborado pela pesquisadora (2021)

Evidencia-se que não houve associação entre os grupos com e sem a doença neurodegenerativa ($P = 0,325$) (Tabela 2, Gráfico 13), quando avaliado o uso de substâncias químicas. Embora não haja uma associação entre os grupos, percebe-se um grande consumo de substâncias químicas por eles, com um valor de 65,5% (álcool, cigarro, álcool e cigarro) para o grupo com doença e 79,3% (álcool, cigarro, álcool e cigarro) para o grupo sem doença. Nota-se a prevalência do consumo dessas substâncias no grupo sem doença, na qual podemos inferir uma potencial relação com os hábitos de vida desses indivíduos.

Neste sentido, tem-se o estudo realizado por Suzuki *et al.* (2018), com pacientes portadores de Parkinson e seus controles que corrobora com esta pesquisa. Nele percebe-se que os pacientes com Parkinson obtiveram somente resultados equivalentes a 8,0% para o consumo de cigarro e um valor de 45,0% para ingestão de álcool em relação aos seus controles que tiveram 17,7% para consumo de cigarro e 54,1% para álcool, sendo tais resultados referentes ao consumo de substâncias químicas mais frequentes no grupo controle desse estudo, assim como constatado por essa pesquisa em Itaituba, com um maior índice para o uso dessas substâncias no grupo controle.

Frisa-se, então, que ambos os grupos têm um índice alto para o consumo de substâncias químicas e esse consumo, em longo prazo, segundo a literatura, pode vir a ocasionar aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (radicais livres) no sistema nervoso central, o que pode potencialmente favorecer o surgimento de processos inflamatórios no sistema nervoso e a ocorrência de patologias neurológicas como, por exemplo, as doenças de Alzheimer, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica. Neste panorama, destacam-se Khanna *et al.* (2013), em seu estudo realizado com modelos animais, o qual mostra que somente o uso de uma dessas substâncias químicas, que é o consumo de cigarro, está associado a um grande risco de desenvolvimento de doenças neurológicas com o Acidente Vascular Cerebral e patologias neurodegenerativas, como a Alzheimer.

Assim, estudos realizados com ratos demonstram que fumar tem capacidade de aumentar os níveis de marcadores pró-inflamatórios e de estresse oxidativo, bem como as espécies reativas de oxigênio, além de reduzir os níveis de antioxidantes (KHANNA *et al.*, 2009), o que é evidenciado em experimentos com ratos que tiveram suas estruturas coradas, compostas por célula B, monócitos, macrófagos

e, também, a micróglia e astrócitos pertencentes ao cérebro destes, sendo observada uma coloração evidente em parênquimas e nas áreas perivasculares dos ratos expostos à fumaça de cigarro, divergindo dos achados na experiência com os ratos não expostos à fumaça de cigarro, quando avaliado seu tecido cerebral (KHANNA *et al.*, 2013).

Também destaca-se a pesquisa de Paul *et al.* (2019) que desenvolveram um estudo de corte com pacientes portadores de Parkinson, no qual foi feito um levantamento epidemiológico que avaliou os fatores de hábitos de vida que podem vir a influenciar no desenvolvimento da doença de Parkinson, como o consumo de café, álcool, bem como a atividade física. A partir disso, ressalta-se que nesta análise houve a presença de 23,9% de pacientes que não consumiam álcool e 44% que relataram beber álcool alguma vez na semana, tendo então, um consumo de cerveja, vinho e licor de forma moderada por estes; em relação ao cigarro, o seu uso foi considerado perigoso para os pacientes.

Nas Tabelas 3 e 4, abaixo, frisa-se uma regressão logística multivariada com família binomial para os grupos com doenças neurodegenerativas e sem as doenças, sendo realizada, por meio dessa regressão, uma análise de possibilidade das variáveis. Diante disso, evidencia-se a variável que o paciente reportou haver presença de doença degenerativa na família, no grupo de pacientes doentes deste estudo. Notou-se, para esse grupo em específico, que a razão de chance de ocorrer a prevalência de doenças neurodegenerativas na família é somente de 0,688 vezes, enquanto o grupo sem doença apresentou chance de haver esse evento na família com um valor estimado de 1,452 vezes, maior que no grupo de pacientes doentes.

Tabela 3 - Análise comparativa das variáveis através de um modelo de regressão logística multivariada com família binomial, no grupo de pacientes com doenças neurodegenerativas

Variável	Estimativa	Estado de Erro	Valor z	Valor p	Odds Ratio
(Intercepto)	-5,676	3,113	-1,823	0,068	0,003
Doenças degenerativas na família: Sim	-0,373	0,975	-0,383	0,702	0,688
Sexo: Masculino	0,475	0,819	0,581	0,561	1,609
Paciente já fez uso de substância químicas: Álcool e Cigarro	1,016	1,173	0,867	0,386	2,763

Paciente já fez uso de substância químicas: Cigarro	1,379	1,130	1,221	0,222	3,973
Paciente já fez uso de substância químicas: Não	2,959	1,308	2,261	0,024	19,271
Paciente já trabalhou em garimpo, casa de compra de ouro: Sim	0,756	0,670	1,128	0,260	2,130
Freq. consumo de peixe	-0,159	0,186	-	0,394	0,853
Idade	0,068	0,037	1,824	0,068	1,070
In (Mercúrio Total ug dL)	0,743	0,280	2,658	0,008	2,103

Fonte: Elaborada pelo pesquisadora (2021)

Tabela 4 - Análise comparativa das variáveis através de um modelo de regressão logística multivariada com família binomial, no grupo de pacientes sem doenças neurodegenerativas

Variable	Estimativa	Estado de Erro	Valor z	Valor p	Odds Ratio
(Intercepto)	5,676	3,113	1,823	0,068	291,769
Doenças degenerativas na família: Sim	0,373	0,975	0,383	0,702	1,452
Sexo: Masculino	-0,475	0,819	-0,581	0,561	0,622
Paciente já fez uso de substância químicas: Álcool e Cigarro	-1,016	1,173	-0,867	0,386	0,362
Paciente já fez uso de substância químicas: Cigarro	-1,379	1,130	-1,221	0,222	0,252

Tabela 4 - Análise comparativa das variáveis através de um modelo de regressão logística multivariada com família binomial, no grupo de pacientes sem doenças neurodegenerativas (continuação)

Variable	Estimate	Std. Error	z value	Value p	Variable
Paciente já fez uso de substância químicas: Não	-2,959	1,308	-2,261	0,024	0,052
Paciente já trabalhou em garimpo, casa de compra de ouro: Sim	-0,756	0,670	-1,128	0,260	0,470
Freq. consumo de peixe	0,159	0,186	0,853	0,394	1,172
Idade	-0,068	0,037	-1,824	0,068	0,934
In (Mercúrio Total ug dL)	-0,743	0,280	-2,658	0,008	0,476

Fonte: Elaborada pelo pesquisadora (2021)

Observa-se que nessa variável para o grupo com doença não há uma forte incidência da ocorrência de doenças neurodegenerativas e fatores de hereditariedade (causa genética) para os pacientes desta pesquisa, o que diverge de alguns apanhados literários.

Para alguns autores, existe uma relação entre causa genética e as doenças neurodegenerativas, assim, evidencia-se que 1/3 da incidência da patologia de Alzheimer ocorre por fatores de hereditariedade, que tem capacidade de passar para a próxima geração de seus filhos, com uma probabilidade de 50% de chance de isso acontecer, o que pode ser caracterizado como uma incidência precoce da doença em seus familiares (SERENIKI, 2008).

Isso, também, é passível de ocorrer na doença de Parkinson, já que estudos demonstram uma estimativa de apenas 15% de pacientes portadores desta doença com a presença de casos de Parkinson na família deles, além disso, há um quantitativo de 5% a 10% para a probabilidade dessa patologia passar para os filhos como herança genética (DENE; WANE; JANKOVIC, 2018). Embora, neste estudo, não tenha sido constatada forte incidência desta hereditariedade nas análises realizadas, frisa-se a ocorrência de um caso de origem hereditária.

Quanto ao quesito sexo no grupo com doenças, nas Tabelas 3 e 4, os homens apresentam maior chance com um valor estimado de 1,609 razão de chance para desenvolverem doenças neurodegenerativas do que as mulheres, sendo encontrado no grupo sem doença um valor de somente 0,622 razão de chance para possibilidade de se ter as doenças neurodegenerativas nelas. Esta análise infere que o homem está mais susceptível a ter doenças neurodegenerativas.

O estudo de Ferreira (2014) diverge desses achados da pesquisa, pois em seus resultados houve a prevalência do sexo feminino tanto para os pacientes com doença de Alzheimer quanto para aqueles sem esta patologia. Já Fernandes e Andrade Filho (2018) contribuem com os achados desta pesquisa em Itaituba, destacando a prevalência do sexo masculino em sua pesquisa com uma taxa de 70% das pessoas analisadas em estudo realizado pela “Fundação de Neurologia e Neurocirurgia – Instituto do Cérebro” em Salvador - Bahia.

Soma-se aqui, também, o estudo caso-controle de Fukunaga *et al.* (2014), que alcançou uma homogeneidade para os pacientes com Parkinson e seus controles em sua variável relacionada ao sexo ($P = 0,151$), com uma taxa representativa de 60% para o sexo masculino e 40% para o sexo feminino no grupo de pacientes com

Parkinson; e seu grupo controle, com um índice de 37,9% para gênero masculino e 62,1% para o feminino.

Na variável que corresponde ao uso de substâncias químicas (Álcool e cigarro) em suas vidas, nas Tabelas 3 e 4, evidencia-se que os pacientes com doenças degenerativas obtiveram um resultado de 2,763 razão de chances de ter a doença, caso tivessem relatado que utilizaram álcool e cigarro, o que demonstra que esses pacientes doentes têm mais chances de desenvolverem as doenças quando se usa essas substâncias químicas do que o grupo sem doença. Diante disso, nota-se somente um valor de 0,362 razão de chance para os pacientes sem as doenças neurodegenerativas relacionados ao consumo de álcool e cigarro. É possível observar que os pacientes doentes prevalecem no consumo dessas substâncias químicas, o que pressupõe uma possibilidade positiva para ocorrência de doenças neurodegenerativas, devido aos efeitos causados por consumo dessas substâncias químicas ao cérebro.

Considera-se também, para os resultados desta pesquisa, o estudo caso-controle realizado em Belgrado - Sérvia, que avaliou o consumo de cigarro mais álcool e café e constatou em suas análises, referente ao tabagismo, que houve uma Odds Ratio (OR) com um valor de 0,44 para os pacientes com Parkinson e uma Odds Ratio de 0,82 para casos-controles; e em relação ao consumo de álcool, apresentou-se uma razão de chance para os pacientes doentes uma Odds Ratio de 4,78 em relação aos seus controles, que obtiveram somente 2,67 para consumo de álcool, sendo assim, pode-se perceber, com esta análise em Belgrado, que o risco da doença diminui para os fumantes conforme o número de cigarros e duração do tabagismo, mas, em relação ao álcool, houve um risco significativo referente à ingesta crescente de álcool (SIPETIC *et al.*, 2012).

O item observado nas Tabelas 3 e 4, a respeito do uso de substâncias químicas (cigarro) durante a vida dos pacientes, demonstra uma probabilidade para o grupo de pacientes doentes com um valor estimado de 3,973 razão de chance somente para o consumo de cigarro, isso significa que estão mais susceptíveis a terem as doenças neurodegenerativas, pois o cigarro tem em sua natureza um alto efeito tóxico para o cérebro devido à nicotina.

No grupo de pacientes sem as doenças neurodegenerativas, a razão de chance para o consumo de cigarro por esses pacientes foi de somente 0,252 para

estimativa de probabilidade, o que demonstra uma maior razão de chance deste evento para o grupo com as doenças.

Corroborando com esta perspectiva o estudo de De Lau *et al.* (2006), o qual avaliou, por meio de meta-análise, que o tabagismo se encontra entre os fatores de risco para ocorrência da patologia de Parkinson, sendo observado por estudos casos-controles e de coorte em alguns países, onde houve uma prevalência para o risco relativo entre fumar e a doença de Parkinson, uma razão de chance de 0,59 para casos de pessoas que sempre fumaram e tiveram a doença, mais um risco atual eminente de 0,39 de haver a doença para os casos de pessoas que são fumantes.

Nas Tabelas 3 e 4, quanto ao quesito de não uso de substâncias químicas, observou-se, nessa variável, que é esperado que o grupo de pacientes doentes reportem estar com a doença 19,271 vezes e não consumirem essas substâncias, o que demonstra um índice mais elevado do que nos pacientes que fazem somente o uso da substância química referente ao álcool, uma vez que, neste estudo, somente dois pacientes reportaram terem feito uso somente de álcool em suas vidas.

Embora haja tendência para o uso de substâncias químicas no grupo de pacientes doentes, frisa-se que os bons hábitos de vida prevalecem, bem como a qualidade de vida desses pacientes em relação ao uso dessas substâncias, visto que houve uma maior razão de chance para o não uso dessas. E no grupo de pacientes sem a doença, a razão de chance para o não uso de substâncias químicas foi de somente 0,052. Infere-se, então, um resultado negativo para o grupo com doença e o uso de substâncias químicas e um índice positivo para os pacientes que não possuem as doenças neurodegenerativas e o consumo dessas substâncias ao longo da vida.

O estudo de coorte realizado por Campos *et al.* (2015) contribuiu com esta pesquisa, quando em sua análise de determinantes para um envelhecimento ativo em idosos saudáveis constatou uma menor representatividade de razão de chance de Odds Ratio de 0,53 para os homens fumantes em relação aos não fumantes, com 0,34, em um evento de probabilidade. Outra pesquisa transversal, realizada com todas as capitais brasileiras, observou uma probabilidade aumentada na OR de 2,94 para idosos saudáveis em relação ao tabagismo e consumo exacerbado de álcool (FRANCISCO *et al.*, 2019).

Ressalta-se, ainda, o estudo de Fontelles, Carvalho e D'Oliveira (2007), que observou, por meio de uma meta-análise, que o consumo de álcool em excesso não se associa a Alzheimer, com uma Odds Ratio de 0,98 de razão de chance, bem

como o quadro de tabagismo não é considerado um risco para a Alzheimer, com uma OR de 0,70 de probabilidade, sendo então considerado um determinante protetor para esta doença.

O quesito analisado nas Tabelas 3 e 4 que se refere à variável trabalho em garimpo ou atividades relacionadas expõe uma razão de chance para o grupo com doenças neurodegenerativas de um valor 2,130 vezes, ou seja, espera-se que os pacientes com doenças reportem esse valor para taxa de exposição ocupacional tendenciosa. Já o grupo sem doença apresentou um resultado de razão de chance de somente 0,470 para o quesito trabalho em garimpo ou atividades derivadas. Este fato demonstra que esse grupo tem índices baixos em comparação ao grupo com doença que tem tendência para exposição ocupacional em sua razão de chance.

Neste sentido, difere desta pesquisa os resultados de um estudo realizado no Condado de Olmsted em Minnesota nos Estados Unidos da América – EUA, o qual visou associar a ocupação com níveis de educação e, então, detectou-se uma Odds Ratio para razão de chance de 8,9 para os médicos; 0,6 para trabalho em ocupações em construções e extrativos como pessoas que trabalham com mineração; 0,6 para trabalhadores de produção; 0,1 para metalúrgicos e 0,3 para os engenheiros. Sendo assim, percebeu-se, nesta análise, que os médicos que se enquadram com alto nível de escolaridade têm mais chance de ter doença de Parkinson relacionada às ocupações do que aquelas nas quais prevaleceram atividade física e baixo nível de escolaridade (FRIGERIO *et al.*, 2005).

Destaca-se, também, em comparação aos resultados desta pesquisa realizada em Itaituba, o estudo de Schirinzi (2016), que relata em seu estudo de caso-controle a exposição ocupacional sendo um fator primordial de exposição a substâncias tóxicas, com um índice de doença de Parkinson de 77,3% por atividade ocupacional e 22,7% relacionado a fatores ambientais, sendo superior aos controles com uma razão de chance para Odds Ratio de 1,438 deste evento, comparado a 1,014 para seu grupo controle, em relação ao risco relativo de exposição a substâncias tóxicas, como os metais pesados.

Na variável frequência de consumo de peixe, nas Tabelas 3 e 4, observar-se que, para o grupo com doenças, houve uma probabilidade de 0,853 para o número de consumo de peixes, isso significa que o consumo de peixe por esse grupo tem uma tendência baixa. No grupo de pacientes sem as doenças, há um valor de 1,172 para razão de chance de consumo de peixes por esses pacientes, sendo um índice maior

do que no grupo de pacientes com doenças, algo positivo para esse grupo sem doença, o que demonstra uma alimentação rica em consumo de peixes locais.

Contribui com isso Georgiou (2019), em seu estudo de coorte realizado em Chipre na Grécia, com 235 pacientes portadores de doença de Parkinson e 464 controles, sendo percebido que a dieta alimentar constituída por peixes diminui a chance de Parkinson por ser menor em caso de pacientes portadores da doença em relação aos seu controles, com uma Odds Ratio de 0,39 para pacientes com a doença e 0,17 sem a doença, o que pressupõe que o consumo de certos peixes pode ser preditor de proteção contra as doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson, conforme observou este autor em sua pesquisa.

Corroborar também o estudo feito na China com uma população idosa, no qual foi possível verificar que a dieta alimentar composta por peixe se associa a uma menor probabilidade de razão de chance para a ocorrência da doença de Alzheimer, com Odds Ratio de 0.88 e 0.79, relacionado à análise de risco desta patologia associada à dieta a base de peixe (BAKRE *et al.*, 2018).

Já o quesito idade, nas Tabelas 3 e 4, demonstra que para o grupo com doenças neurodegenerativas a razão de chance desse grupo é de 1,070, sendo uma tendência positiva para a probabilidade de que quanto mais velho for o paciente mais chance de se obter doenças neurodegenerativas. No entanto, a razão de chance dessa variável quando analisada para o grupo sem doença apresenta uma taxa inferior com um valor de 0,934 para a probabilidade deste evento acontecer. Estudo realizado com idosos em Santa Catarina - Brasil, de caráter transversal, enfatiza que a idade está relacionada à ocorrência de demências e quanto mais elevada a idade, mais chance disso ocorrer, com uma estimativa de Odds Ratio de 4,54 para esta associação (SANTOS; BESSA; XAVIER, 2020).

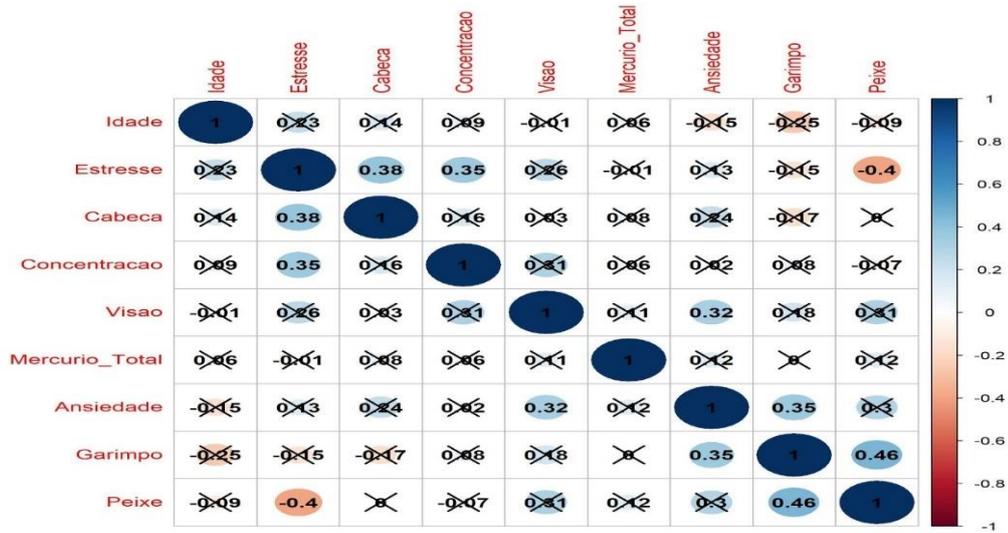
Soma-se a isso uma pesquisa feita no município de Ribeirão Preto - São Paulo, que demonstra uma associação dos efeitos das demências relacionada à idade em uma distribuição por faixa etárias, assim temos como razão de chance de demência na terceira idade distribuída por idade com índices de 60-64: OR= 1,00, com $p < 0,001$, 65-69; OR=0,71, 70-74; OR=2,42, 75-79; OR=3,75, 80-85; OR= 7,39, 85-89; OR= 12,77, e idade de 90 anos; OR= 40,71, com $p < 0,001$, evidenciando-se que idade é importante na prevalência de demências para a população idosa (LOPES, 2006).

Outro quesito, analisado nas Tabelas 3 e 4, refere-se às concentrações de mercúrio total no sangue, para o grupo com doenças neurodegenerativas houve uma correlação positiva para a razão de chance desse evento, com um valor de 2,103, o que demonstra que os pacientes, estudados nesta pesquisa, com essas doenças, têm uma probabilidade aumentada em até duas vezes mais chances para reportarem estarem doentes devido às concentrações de mercúrio elevadas encontradas. No grupo de pacientes sem as doenças, essa variável apresentou uma razão de chance com um valor de 0,476 para os níveis de concentração de mercúrio. Nota-se um valor inferior ao do grupo com doença, sendo evidenciado uma baixa concentração de mercúrio nesse grupo e uma tendência negativa para exposição a este metal.

Um estudo caso-controle realizado em Cingapura também corrobora com os resultados encontrados nessa pesquisa, ao verificar níveis de mercúrio associados à doença de Parkinson, no qual foi possível ver esta associação com uma razão de chance de Odds Ratio de 8,5 para os pacientes sem a doença e uma Odds Ratio de 9,4 para os pacientes com a doença. Em uma análise ajustada, percebeu-se que essa concentração de mercúrio no corpo apresentou uma maior razão de chance com Odds Ratio de 21,00 como indicador positivo para a relação de exposição mercurial e doenças neurodegenerativas, com especial atenção para a patologia de Parkinson (NGIM; DEVATHASAN, 1989).

Contribui Palacios *et al.* (2014), nesse sentido, quando observa em seu coorte prospectivo uma associação positiva de exposição ao metal com uma Odds Ratio de 1,33 de razão de chance relacionado ao risco para doença de Parkinson. Nota-se abaixo (Gráfico 14) uma análise de correlação entre as variáveis no grupo de pacientes com doenças neurodegenerativas, o “x” é indicativo de que essa correlação não foi significativa ao nível de 10% de significância.

Gráfico 14 - Análise de correlação de Pearson entre variáveis no grupo de pacientes portadores de doenças neurodegenerativas na cidade de Itaituba-PA.



Fonte: Elaborado pela pesquisadora (2021)

No Gráfico 14, percebe-se uma correlação positiva no grupo de pacientes com doenças neurodegenerativas, entre a frequência de estresse mensal mais os episódios de dores de cabeça ao longo de suas vidas, com um valor de 0,38 de significância. Desse modo, infere-se que os pacientes que possuem quadros clínicos de estresse crônico, também, estão sujeitos a terem dores de cabeça e isso é deletério ao cérebro a longo prazo.

Nesse sentido, nas análises das variáveis dispostas sobre a frequência de estresse mensal e concentração houve uma relação positiva, com um valor de 0,35 para níveis de significância entre as variáveis. Percebe-se então que há uma correlação positiva, durante a vida deles, entre episódios de estresse e concentração no grupo de pacientes com doenças, o que pode significar que estão susceptíveis a desenvolverem estresse e perda da concentração, sendo que as variáveis têm altos efeitos nocivos ao cérebro humano.

Sobre isso, algumas literaturas corroboram com os resultados deste estudo ao evidenciarem que o estresse tem capacidade de acelerar o início e a gravidade do declínio cognitivo, sendo associado, então, às modificações patológicas, como na doença de Alzheimer, uma vez que se observa em experimentos com animais a presença elevada de marcadores fisiopatológicos da doença de Alzheimer na região

do hipocampo, bem como, maior níveis de neurodegeneração, fosforilação de tau e elevação da imunorreatividade intraneuronal na área do hipocampo e do córtex entorrinal e piriforme (JEONG *et al.*, 2006).

Soma-se a esta perspectiva Peavy *et al.* (2009), com seu estudo de caráter longitudinal realizado com idosos no início da doença de Alzheimer, os quais foram avaliados quanto aos eventos estressantes em suas vidas, por um tempo de 3 anos de estudo, a partir dos quais se evidenciou claramente a associação do estresse sofrido por eles aos déficits cognitivos ocasionados nos idosos analisados.

Já nas variáveis relacionadas à frequência de estresse mensal e consumo de peixe semanal ocorreu uma correlação negativa quando analisadas juntas no grupo de pacientes com doenças neurodegenerativas, com um valor de -0,4 para os níveis de significância, sendo demonstrado que não há danos ao cérebro dos pacientes quando possuem estresses crônicos e têm uma dieta à base de consumo de peixes.

Esse resultado difere de estudos que apontam uma dieta alimentar à base de peixes, por população local, com concentrações de mercúrio elevadas que ocasionaram danos neurológicos para a saúde, como visto em estudos anteriores a esta pesquisa, feito em Barreiras e São Luiz do Tapajós localizado em Itaituba, nos quais se apontam que pessoas que têm uma dieta alimentar à base de peixes estão mais susceptíveis à intoxicação por mercúrio e às consequências para a saúde (ZAHIR *et al.* 2005; COSTA JUNIOR, 2018).

Nas variáveis verificadas sobre a frequência de visão embaçada mensal e ansiedade, observa-se uma correlação positiva no grupo de pacientes com as doenças neurodegenerativas, com um valor de 0,32 sendo significativo para este grupo em suas vidas. Assim, os pacientes analisados possuem resultados positivos para essas variáveis, o que permite inferir uma tendência de degradação do sistema nervoso com o passar dos anos após exposição crônica a mercúrio.

Sobre esses resultados, algumas literaturas corroboram ao exporem que, em quadros de exposição crônica ao mercúrio em seus vários formatos, há o surgimento de quadros sintomáticos, entre estes destacam-se a visão embaçada, diminuição do campo visual, bem como as alterações visoespaciais, sendo isso associado a várias outras sintomatologias, como a depressão, dificuldades com as palavras, tremor, em especial a ansiedade que se encontra presente, dentre outros

diversos sintomas ocasionado em pessoas que sofreram exposição a longo prazo a este metal (BISINOTI; JARDIM; 2004, ZACHI *et al.* 2007).

A análise das variáveis frequência de ansiedade mensal e trabalho anual em garimpo evidenciam uma correlação positiva para essas no grupo de pacientes com doenças neurodegenerativas, com um valor 0,35 de significância. Diante disso, nota-se para esses pacientes uma correlação significativa que demonstra que as pessoas que trabalharam em garimpo e têm as doenças, também, possuem quadros de ansiedade em suas vidas e isso é considerado um sinal sugestivo de possível lesão no cérebro ao longo dos anos, que pode inferir então uma tendência de exposição ocupacional ao mercúrio.

O estudo de Couto (1988), realizado em dois distintos garimpos “Cachoeiro e Cumaru” localizados no Pará, corrobora com esses resultados da pesquisa em Itaituba, ao constatar quadros de exposição ocupacional ao mercúrio e ocorrências de sintomatologia derivadas dessa exposição, dentre os principais sintomas têm-se déficit de memória, insônia, gosto metálico na boca, irritabilidade e, em especial, a ansiedade.

No que se refere à variável frequência de consumo de peixe e o tempo de trabalho em garimpo, o grupo de pacientes com doenças neurodegenerativas apresentou um valor de correlação de 0,46 para o nível de significância, sendo considerada uma correlação positiva entre as variáveis para o trabalho em garimpo e uma dieta à base do consumo de peixes. Este resultado permite inferir uma tendência positiva de que tanto a exposição ocupacional quanto a dieta alimentar relacionam-se nesses grupos, e isso mostra uma relação de inferência para efeitos tóxicos aos cérebros destes pacientes durante suas vidas.

O estudo de Malm (1998), realizado na região do Tapajós, traz algumas contribuições referente à exposição ocupacional que se dá através de exposição ao vapor de mercúrio em atividades derivadas não somente do garimpo manual, mas, também, do trabalho em casas de compras de ouros, devido à queima de amálgamas de ouro. Este colaborador demonstra, também, que há a exposição por meio da dieta à base de peixes, uma vez que os ribeirinhos dependem deste alimento como principal fonte proteica, o que faz esses se enquadrarem em grupos de riscos, já que é demonstrada uma elevada concentração de mercúrio, por esta pesquisa, em peixes carnívoros, capturados em diversas áreas com atividade de mineração de ouro.

Algumas literaturas reforçam isso, como as realizadas no município de Itaituba para uma análise de perfil clínico epidemiológico com ribeirinhos tapajônicos residentes em comunidades como Barreiras e São Luiz do Tapajós, os quais apresentaram associação positiva de exposição ocupacional mais a dieta alimentar à base de peixes, com história de exposição prolongada ao mercúrio, seja por atividade ocupacional, como a atividade garimpeira, ou por alimentação por meio do consumo de peixe, sendo isso condicionantes que ocasionam efeitos adversos para a saúde devido à intoxicação por mercúrio a longo prazo, como a ocorrência de doenças neurodegenerativas como o Parkinson, decorrente de fatores ambientais de intoxicação para a saúde (PINHEIRO *et al.*, 2001; KHOURY *et al.*, 2013; SCHIRINZI *et al.*, 2016).

Outro estudo realizado em São Chico e Creporizinho em Itaituba - Pará é contributivo, sendo nele analisada a exposição ocupacional em duas mineradoras associada ao consumo de peixes em grupo de mineradores e pessoas normais residentes nas proximidades. Assim sendo, nessas duas localidades foram capturados mais de 60 peixes e percebeu-se, na análise desses animais, a prevalência acima de 0,5 µg de Hg/g de peixe, níveis estes considerados adequados, conforme a OMS. Em relação à análise biológica destes trabalhadores, voltada para a concentração de níveis de mercúrio em amostras de cabelo, sangue e urina, houve uma maior concentração para os mineiros com 27,74 µg de Hg/L em sangue de mineiros de São Chico e 25,23 µg/L para a análise de sangue dos trabalhadores no Creporizinho em Itaituba (WHO, 2008; CASTILHOS *et al.*, 2015).

Na Tabela 5 abaixo evidencia-se que as duas primeiras componentes principais (idade e estresse) explicaram 44,97% da variabilidade total da amostra estudada no grupo de pacientes que apresentavam doenças neurodegenerativas. Então, nota-se uma correlação positiva entre a idade e o estresse com as doenças neurodegenerativas apresentadas no grupo de pacientes desta pesquisa.

Tabela 5 - Análise de componentes principais e o percentual de explicação da variabilidade total de cada componente no grupo de pacientes com doenças neurodegenerativas

PCA	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7	PC8	PC9
Standard deviation	1,45	1,40	1,04	1,01	0,92	0,84	0,80	0,65	0,49
Proportion of Variance	23,26%	21,71%	12,06%	11,28%	9,43%	7,80%	7,15%	4,65%	2,67%

Cumulative Proportion	23,26%	44,97%	57,02%	68,31%	77,74%	85,54%	92,69%	97,33%	100,00%
-----------------------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	---------

Fonte: Elaborado pela pesquisadora (2021)

Nesse sentido, algumas literaturas trazem evidências que demonstram claramente essa correlação entre estresse, idade, mais doenças neurodegenerativas, pois é notório que o estresse tem capacidade de ocasionar déficits cognitivos em idosos, visto que este pode adiantar o envelhecimento cognitivo. Esse processo de envelhecimento pode estar correlacionado a alguns fatores como a idade, sexo, dentre outros, que em caráter individual ou associado exercem uma capacidade de moldar o estresse, o qual tem função deletéria ao cérebro humano que, quando exposto a estes fatores, há uma série de ativações fisiológicas agudas e crônicas que podem culminar na aceleração do processo de envelhecimento celular (SOOD *et al.*, 2011; AGGAWAL *et al.*, 2014).

Acrescenta-se a isso a pesquisa realizada por Arenaza-Urquijo *et al.* (2020), que identificou resultados significativos para as variáveis estresse e idade, com a presença acumulada da proteína tau, que é uma das características marcantes da patologia de Alzheimer, assim constatou-se um valor alto, relacionado a fatores ligados à capacidade individual de lidar com o estresse e de se sobressair a este, sendo então evidenciado, por este colaborador em seu estudo, que o estresse está ligeiramente associado à patologia de Alzheimer, devido às alterações ocasionadas em cérebros de pacientes, demonstrando também achados da interação da proteína alterada beta-amilóide em áreas de regiões temporais do cérebro, além de comprovar o acúmulo da proteína tau precoce por pacientes que apresentaram índices de enfrentamento ao estresse.

Ainda se percebe, no estudo de Arenaza-Urquijo *et al.* (2020), que há uma associação entre a proteína tau mais o estresse, mas não com a beta-amilóide e com o processo de neurodegeneração, o que demonstra uma relação entre tau e estresse, sendo assim, a capacidade de se sobressair ao estresse, bem como a capacidade de lidar com este, relaciona-se aos fatores demográficos, como a idade e com a proteína tau. Embora a idade não tenha expressado resultado significativo por este estudo, diante deste panorama não há uma ligação do estresse com as áreas que sofrem neurodegeneração em Alzheimer, mas esta análise desenvolvida por este colaborador sugere que a relação da tau e do estresse são fatos que precedem o processo de neurodegeneração nas regiões encontradas em pacientes acometidos por Alzheimer.

A seguir, na Tabela 6, apresentamos os pesos das variáveis para a presença de doenças neurodegenerativas quando colocadas juntas na análise.

Tabela 6 - Peso das variáveis em cada componente principal do grupo dos pacientes com doenças neurodegenerativas

Variável	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7	PC8	PC9
Idade	0,28	-0,21	0,36	-0,37	0,65	-0,06	0,39	0,14	0,13
Peixe	-0,54	0,04	0,26	-0,12	0,38	0,19	-0,30	-0,12	-0,58
Estresse	0,24	-0,55	-0,21	0,13	-0,06	-0,22	0,24	-0,43	-0,53
Ansiedade	-0,41	-0,30	0,10	0,45	-0,03	-0,27	0,27	0,62	-0,06
Cabeça	0,10	-0,43	0,33	0,51	0,12	0,43	-0,29	-0,21	0,33
Visão	-0,31	-0,40	-0,16	-0,32	0,08	-0,51	-0,43	-0,14	0,38
Concentração	0,01	-0,44	-0,36	-0,40	-0,15	0,57	-0,07	0,40	-0,08
Mercúrio Total	-0,12	-0,15	0,65	-0,33	-0,62	0,00	0,16	-0,12	-0,01
Garimpo	-0,53	0,01	-0,24	-0,01	0,07	0,26	0,58	-0,40	0,31

Fonte: Elaborada pela pesquisadora (2021)

Observa-se, nessa tabela, na análise de PC1, que quanto maior a frequência de consumo de peixe com índice de -0,54 e quanto menor for a idade com valor estimado de 0,28, mais negativa será esta componente. Isso demonstra que a idade influencia diretamente na dieta alimentar à base de peixes por esses pacientes ao longo de suas vidas, o que se pode também inferir uma tendência negativa para o quadro clínico de doenças neurodegenerativas apresentadas pelos pacientes deste estudo.

Corroborando, nessa perspectiva, Holmes *et al.* (2009), ao afirmar que, uma vez que as pessoas possuam dieta proteica rica no consumo de peixes e demais frutos do mar, têm mais risco de efeitos adversos para a saúde em relação àqueles que consomem peixes em pouca frequência, devido à exposição ao mercúrio, que tem capacidade de ocasionar alterações no cérebro, como aumento das placas neuríticas extracelulares e emaranhados neurofibrilares na doença de Alzheimer, sendo que essas modificações podem estar relacionadas ao estilo de vida, causas genéticas, idade, dentre outros fatores epigenéticos (BJORKLUND *et al.*, 2019).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo realizado na zona urbana do município de Itaituba - PA alcançou os objetivos propostos por esta pesquisa realizada por meio de uma análise clínica-epidemiológica, com uma amostra de idosos portadores de doenças neurodegenerativas e não portadores dessas doenças.

Assim, foi possível descrever os casos de ocorrências de doenças neurodegenerativas nesta cidade no período de fevereiro até agosto de 2020, proposto por este estudo, sendo identificado 17 casos confirmados da doença de Parkinson, 12 casos da patologia de Alzheimer e nenhum caso de paciente com Esclerose Lateral Amiotrófica com a idade definida por este estudo. Entretanto, ressalta-se que foi uma amostra bem reduzida, devido às carências que esta cidade apresenta no controle epidemiológico dessas doenças por falta de atenção pública para essa área, o que possibilita dizer que há ainda vários casos subnotificados.

Este estudo de caso-controle possibilitou delinear o perfil epidemiológico dos pacientes analisados, com enfoque principal para a presença das doenças neurodegenerativas e os condicionantes que contribuem para a sua ocorrência no referido município. Constatou-se, então, que houve relação positiva para alguns quesitos para o grupo com doença, entre esses temos resultados de maior média para as concentrações de mercúrio total em amostras plasmática, quesito idade, estresse mensal, frequência mensal de dor de cabeça e frequência mensal de concentração, bem como frequência anual em trabalho em garimpo. Mas, em relação à visão embaçada houve uma média maior para o grupo sem doença, além da dieta em consumo de peixe, com maior índice por esses pacientes.

No entanto, no que refere à probabilidade de haver ocorrências das doenças neurodegenerativas, com base nos parâmetros avaliados na amostra deste estudo, inferimos que as pessoas que reportaram trabalharem em garimpo obtiveram 2,130 mais chances de terem as doenças neurodegenerativas. Em relação à idade houve uma probabilidade significativa com 1,070 de razão de chances, isso representa que quanto mais velho, mais chance de desenvolverem doenças neurodegenerativas. Já no que se refere às concentrações de mercúrio, houve uma probabilidade de 2,103 maior de razão de chance, o que demonstra que os pacientes doentes desta pesquisa têm chance aumentada em até duas vezes de manifestar doenças neurodegenerativas devido às concentrações de mercúrio encontrada neles.

Assim, para a análise dos elementos desta pesquisa, quando avaliados juntos por meio de análise de correlação, denota-se que houve resultados significativos (correlação positiva) entre os quesitos: estresse mais dor de cabeça, visão embaçada e ansiedade, trabalho em garimpo e ansiedade, peixe e trabalho em garimpo, idade e estresse e a ocorrência de doença neurodegenerativa.

Além disso, encontrou-se fatores variados que vão além da hereditariedade, como componente contribuinte para ocorrência de doenças neurodegenerativas, mas, também, houve a presença de elementos ambientais como a mineração, bem como fatores de estilo de vida que contribuem para ocasionar efeitos deletérios ao sistema nervoso. Porém, apesar da mineração ser umas das principais atividades econômicas da cidade de Itaituba, esperava-se que houvesse uma forte relação entre os níveis de mercúrio encontrado com atividade ocupacional em garimpo e as doenças neurodegenerativas, e que houvesse uma exposição crônica ao mercúrio nesta cidade devido aos hábitos alimentares por meio de uma dieta à base de peixes, mas isso não foi constatado nesta pesquisa.

Portanto, é possível inferir, por meio deste estudo, de acordo com as condições de pesquisa realizada neste projeto, o número de pacientes, a região urbana estudada de Itaituba, o período analisado, as condições incapacitantes dos pacientes que interferiram no consumo de peixes, que não foi possível, então, fazer uma associação positiva entre atividade ocupacional em garimpo e dieta alimentar a base de peixes, mais o mercúrio encontrado e doenças neurodegenerativas. No entanto, foi possível associar os níveis de mercúrio encontrados com a presença de doenças neurodegenerativas devido aos efeitos já conhecidos deste metal apontados por várias literaturas anteriores, o que se soma a esta pesquisa.

Diante disso, considera-se que esta dissertação apresentou resultados pertinentes para a sociedade, os dados epidemiológicos obtidos por este estudo irão servir como subsidio teórico para a comunidade científica, bem como para serem realizados novos estudos referentes à temática abordada com novas perspectivas. Além disso, esse estudo contribui para melhorar a qualidade de vida da população de Itaituba, por meio das informações adquiridas com base no monitoramento de exposição mercurial, a fim de analisar as variáveis relacionadas no processo saúde-doença.

REFERÊNCIAS

- ABREU, Izabella Dutra de; FORLENZA, Orestes Vicente; BARROS, Hélio Lauar de. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. **Archives of Clinical Psychiatry**. São Paulo, 2005, v. 32, n. 3, p. 131-136.
- AGGARWAL, Neelum T. *et al.* Perceived stress and change in cognitive function among adults aged 65 and older. **Psychosomatic medicine**, v. 76, n. 1, p. 80, 2014.
- AITLHADJ, L. *et al.* Environmental Exposure, Obesity, and Parkinson's Disease: lessons from fat and oldworms. **Environmental Health Perspective**, Estados Unidos, 2011, v. 11, n. 9, p. 20-28.
- ALVARENGA, Líria Núbia *et al.* Repercussões da aposentadoria na qualidade de vida do idoso. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, 2009, v. 43, n. 4, p. 796-802.
- ANDRADE, A. L. M.; JUNIOR, A. L. A Plasticidade Neural e Suas Implicações nos Processos de Memória e Aprendizagem. Centro universitário positivo. **Revista RUBS**, Curitiba, 2005, v.1, n.3, p.12-16, abr /jun.
- ANTUNES, José. Estresse e doença: o que diz a evidência?. **Psicologia, Saúde & Doenças**, 2019, v. 20, n. 3, p. 590-603.
- ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de vigilância sanitária sobre o transporte de material biológico humano Para fins de diagnóstico clínico**. Brasília, 2015. Disponível em: https://www.pncq.org.br/uploads/2015/not%C3%ADcias/Manual%20de%20Transporte%20de%20Material%20Biolo_gico.pdf. Acesso em: 12 ago. 2019.
- ARAUJO, A. M. G. D.; LIMA, D. O.; NASCIMENTO, I. P.; ALMEIDA, A. A. F.; ROSA, M. R. D. Linguagem em Idosos com Doença de Alzheimer: Uma Revisão Sistemática. **Revista CEFAC**, São Paulo, 2015, v.17, n. 5, p.1657-1663.
- ARAÚJO, S. **Doenças Neurodegenerativas - Princípios da Neurodegeneração**. 2015. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=evtFsALuVFE>. Acesso em: 02 Ago. 2019.
- ARENAZA-URQUIJO, Eider M. *et al.* Better stress coping associated with lower tau in amyloid-positive cognitively unimpaired older adults. **Neurology**, 2020, v. 94, n. 15, p. e1571-e1579.
- ASANO, S. *et al.* Acute Inorganic Mercury Vapor Inhalation Poisoning. **Pathology International**, Porto, 2000, v. 50, n. 3, p. 169-174.
- ASCHENER, M, ALLEN, J. W. Astrocytes in Methylmercury, Ammonia, Methionine Sulfoximine and Alcohol-induced Neurotoxicity. **Neurotoxicology**, Porto, 2000, v. 21, n. 4, p. 573–579.
- AZEVEDO, B. F.; FURIERI, L. B.; PECANHA, F. M.; WIGGERS, G. A.; VASSALLO, P. F.; SIMOES, M. R.; FIORIM, J.; BATISTA, P. R.; FIORESI, M.; ROSSONI, L.;

STEFANON, I.; ALONSO, M. J.; SALAICES, M.; VASSALLO, D. V. Efeitos tóxicos do Mercúrio nos Sistemas Cardiovascular e Nervoso Central. **Revista de Biomedicina e Biotecnológico**, São Paulo, 2012, v. 12, p. 01-04. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2012/949048>. Acesso em: 25 maio 2019.

AZEVEDO, Bruna Fernandes *et al.* Toxic effects of mercury on the cardiovascular and central nervous systems. **BioMed Research International**, 2012, v. 2012.

AZEVEDO, F. A. **Toxicologia do Mercúrio**. 1ª ed. São Paulo: Rima / InterTox, 2003.

AZEVEDO, M. M.; GALHARDO, M. C.; AMARAL, A. K. F. J.; VIEIRA, A. C. C. Caracterização dos Distúrbios Cognitivos na Doença de Parkinson. **Revista CEFAC**, São Paulo, 2009, v. 11, p. 251-7.

BAKRE, Aishat T. *et al.* Association between fish consumption and risk of dementia: a new study from China and a systematic literature review and meta-analysis. **Public health nutrition**, 2018. v. 21, n. 10, p. 1921-1932.

BALLATORI, N.; CLARKSON, T. W. Secreção Biliar de Glutathiona e de Complexos de Glutathiona-metal. **Ciências toxicológicas**, Rio de Janeiro, 1985, v. 5, n. 5, p. 816-831.

BARBANTI, P. *et al.* Dopamine and migraine: does Parkinson's disease modify migraine course?. **Cephalalgia**, 2000, v. 20, n. 8, p. 720-723.

BARREIRA, Maria Helena Aires Leal; RUIZ, Erasmo Miessa. O idoso demenciado em centro de atenção especializado no município de Fortaleza–Ceará. **Rev. Med. Minas Gerais**, 2015, v. 25, n. 1.

BASTOS, W. R.; REBELO, M. F.; FONSECA, M. F.; ALMEIDA, R.; MALM, O. Um Estudo Descritivo do Mercúrio em Peixes da Bacia do Rio Madeira, Amazônia, Brasil. **Acta Amazonica**, Manaus, 2008, v. 38, n. 3, p. 431-438.

BASTOS, W.; ALMEIDA, R.; DO REA, J.; BARBOSA, A.. Annual flooding and fishmercury bioaccumulation in the environmentally impacted Rio Madeira (Amazon). **Ecotoxicology** 16 (3). 2007.

BATES, M. N.; FAWCETT, J.; GARRETT, N.; CUTRESS, T.; KJELLSTROM, T. Health Effects of Dental Amalgam Exposure: a Retrospective Cohort Study. **Int J Epidemiol**, Canada, 2004, v. 33, n. 4, p. 894–902. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ije/dyh164>. Acesso em: 28 Ago. 2019.

BIELAVSKI, C. H.; SGNAULIN, H.; HALL, K. C.; MORENO, L.; FERNANDEZ, M.; ARAUJO, T. **Tecido Nervoso**. Universidade Federal de Pelotas Instituto de Biologia Departamento de Morfologia Disciplina de Histologia. Historep. 2018. Disponível em: <https://wp.ufpel.edu.br/historep/files/2018/08/RESUMO-TECIDO-NERVOSO.pdf>. Acesso em: 08 Ago. 2019.

BISINOTI, M. C.; JARDIM, W. F. O Comportamento do Metilmercúrio no Ambiente. **Química Nova**, Campinas, 2004, v. 27, n. 4, p. 593-600.

BJORKLUND, Geir *et al.* Metals and Parkinson's disease: mechanisms and biochemical processes. **Current Medicinal Chemistry**, 2018, v. 25, n. 19.

BJORKLUND, Geir *et al.* Insights sobre o papel potencial do mercúrio na doença de Alzheimer. **Journal of Molecular Neuroscience**, 2019, v. 67, n. 4, p. 511-533.

BOENING, D. W. Ecological Effects, Transport and Fate of Mercury: a General Review. **Chemosphere**, Nova York, 2000, v. 40, p. 1335-1351.

BRASIL. Ministério da Saúde. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa. Secretaria de Atenção à Saúde. **Cadernos de Atenção Básica**, Brasília, 2007, v. 19, p.1-192. Série A. Normas e Manuais Técnicos] Brasília, 2007. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abcad19.pdf>. Acesso em 12 de junho de 2007.

BRASIL. Ministério de Saúde. **DATASUS**. Brasília, 2018. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/epidemiologicos>. Acesso em: 9 abr. 2018.

BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Doença de Parkinson. **Portaria SAS/MS no 228, de 10 de maio de 2010**. Republicada em 27.08.10. Brasília, 2010. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-parkinson-republicado-livro-2010.pdf>. Acesso em: 25 jul. 2019.

BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Esclerose Lateral Amiotrófica. **Portaria SAS/MS nº 1151, de 11 de novembro de 2015**. Brasília, 2015. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/05/ELA---PCDT-Formatado---port1451-2015.pdf>. Acesso em: 12 maio 2019.

BRASIL. **Senado Federal, Coordenação de Edições Técnicas**. Estatuto do Idoso. Brasília, 2017. Disponível em: http://www2.senado.leg.br/bdsf/bitstream/handle/id/530232/estatuto_do_idoso1ed.pdf. Acesso em: 22 dez. de 2018.

BRAVO FILHO, Vasco Torres Fernandes *et al.* Impacto do déficit visual na qualidade de vida em idosos usuários do sistema único de saúde vivendo no sertão de Pernambuco. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, 2012, v. 75, n. 3, p. 161-165.

BREHENY, P.; BURCHETT, W. **Visualization of Regression Models Using visreg**. The R Journal, 2017.

BRITO, M. D. C. C.; FREITAS, C. A. S. L.; MESQUITA, K. O.; LIMA, G. K. Envelhecimento Populacional e os Desafios para a Saúde Pública: análise da produção científica. **Revista Kairós Gerontologia**. São Paulo, 2013, v. 16, n. 3, p.161-178.

BRITO, M. T. A.; SILVA, R. B.; PENA, H. W. A. Análise da Dinâmica da Estrutura Produtiva do Município de Itaituba, Para, Amazônia, Brasil. **Revista Observatório de la Economía Latinoamericana**. Belém, 2014, v. 194, n. 9, p. 115-116.

BRYN, I. **Modelo Animal da Doença de Parkinson Baseado na Expressão de Alfa-sinucleína: Caracterização Comportamental, Eletrofisiológica e Avaliação dos Efeitos da Estimulação da Medula Espinhal**. 2ª ed. Natal: UFRN, 2014.

BURLÁ, C.; CAMARANO, A. A.; KANSO, S.; FERNANDES, D.; NUNES, R. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, Porto, 2013, v. 18, n. 1, p. 2949-2956.

CALCIA, M. A.; BONSALE, D. R.; BLOOMFIELD, P. S.; SELVARAJ, S.; BARICHELLO, T.; HOWES, O. D.. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. **Psychopharmacology (Berl)** 233, 2016.

CAMPOS, Ana Cristina Viana; FERREIRA, Efigenia Ferreira; VARGAS, Andréa Maria Duarte. Determinantes do envelhecimento ativo segundo a qualidade de vida e gênero. **Ciência & Saúde Coletiva**, 2015, v. 20, p. 2221-2237.

CARICCIO, V. L.; SAMÀ, A.; BRAMANTI, P.; MAZZON, E. Envolvimento do Mercúrio em Danos Neurais e em Doenças Neurodegenerativas. **Pesquisa de Elementos Traços Biológicos**, Messina, Itália, 2019, v. 187, n. 2, p. 341-356.

CARMO, M. R. S. **Efeito Neuroprotetor do Antagonismo dos Eceptores P2X7 no Parkinsonismo Experimental Induzido por 6-OHDA** 3ª ed. Fortaleza: UFC, 2015.

CASSETTA, I.; INVERNIZZI, M.; GRANIERI E. Multiple sclerosis and dental amalgam: case-control study in Ferrara, Italy. **Neuroepidemiology**, Nova York, 2001, v. 20, n. 2, p. 134–137.

CENTRO DE DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL – CDS. Brasília-DF, março de 2015. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/handle/10482/19908>. Acesso em: 25 ago. 2019.

CHAVES, J. C.; TOLEDO, P. D.; Rodrigues, M.; Limborço Filho, M., Marins, F. R. Tratamento Farmacológico e Assistência Psicológica na Doença de Alzheimer. **Revista Saúde em Foco – Edição nº 10 – Ano: 2018**. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/12/110_TRATAMENTO-FARMACOL%C3%93GICO-E-ASSIST%C3%80NCIA-PSICOL%C3%93GICA-NA-DOEN%C3%87A-DE-ALZHEIMER.pdf

CHEN, C. Methylmercury effects and exposures: Who is at risk? **Environmental Health Perspectives**, Canada, v. 120, n. 6, p. 224-225, 2012.

CHIN-CHAN, M.; NAVARRO-YEPES, J.; QUINTANILLA-VEGA, B. Poluentes Ambientais como Fatores de Risco para Distúrbios Neurodegenerativos: doenças de Alzheimer e Parkinson. **Revista Fronteiras na neurociência celular**, São Paulo, 2015, v. 9, p. 124.

CHIN-CHAN, Miguel; NAVARRO-YEPES, Juliana; QUINTANILLA-VEGA, Betzabet. Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. **Frontiers in cellular neuroscience**, 2015, v. 9, P. 124.

CHUU, J. J.; LIU, S. H.; LIN-SHIAU, S. Y. Differential Neurotoxic Effects of Methylmercury and Mercuric Sulfide in Rats. **Toxicol Lett**, Estados Unidos, v. 169, n. 2, p. 109–120, 2007.

CLARKSON, T. W., VYAS, J. B.; BALLATORL, N. Mechanisms of Mercury Disposition in the body. **Am J Ind Med**. Canada, 2007, v, 50, n. 10, p. 757–764.

CLARKSON, T. W. Mercury: Major Issues in Environmental Health. **Environmental Health Perspectives**. Canada, 1992, v. 100, n. 1, p. 31-38.

CLARKSON, T. W. The three modern faces of mercury. **Environ Health Perspect**. Canada, 2002, v. 110, n. 1, p. 11-23.

COMPEAU, G. C.; BARTHA, R. Sulfate-reducing Bacteria: Principal Methylators of Mercury in Anoxic Estuarine Sediment. **Applied and Environmental Microbiology**, Nova Jersey, 1985, v. 50, n. 2, p.498–502.

CORVELO, T. C. O.; OLIVEIRA, E. A. F.; PARIJÓS, A. M.; OLIVEIRA, C. S. B.; LOIOLA, R. S. P.; ARAÚJO, A. A.; COSTA, C. A.; SILVEIRA, L. C. L.; PINHEIRO, M. C. N. Exposição ao Mercúrio Monitoramento em Mulheres em Idade Reprodutiva que Habitam a Bacia do Rio Tapajós, Amazônia. **Boletim de contaminação ambiental e toxicologia**, Rio de Janeiro, v. 93, n. 1, 2014, p. 42-46.

COSTA JUNIOR, José Maria Farah *et al.* Manifestações emocionais e motoras de ribeirinhos expostos ao mercúrio na Amazônia. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 2017, v. 20, p. 212-224.

COSTA JUNIOR, José Maria Farah *et al.* Teores de mercúrio em cabelo e consumo de pescado de comunidades ribeirinhas na Amazônia brasileira, região do Tapajós. **Ciência & Saúde Coletiva**, 2018, v. 23, p. 805-812.

COSTA, M. F. **Dicionário de termos médicos**. Porto, Portugal: Porto Editora. 2012.

COUTO, Rosa Carmina de S. **Buscando ouro, perdendo saúde: estudo da intoxicação por mercúrio no garimpo de Cumarupa**. Projeto de Tese de Mestrado - ENSP/FIOCRUZ. Rio de Janeiro, 1988.

CRESPO-LÓPEZ, M. E. *et al.* Mercury and Neurotoxicity. **Revista de Neurologia**, São Paulo, v. 40, n. 7, 2005, p. 441–447.

DE LAU, Lonneke M. L.; BRETELER, Monique M. B. Epidemiology of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, 2006, v. 5, n. 6, p. 525-535.

DENG, Hao; WANG, Peng; JANKOVIC, Joseph. A genética da doença de Parkinson. **Revisões de pesquisas sobre envelhecimento**, 2018, v. 42, p. 72-85.

DOLBEC, J. *et al.* Methylmercury Exposure Affects Motor Performance of a Riverine Population of the Tapajós River, Brazilian Amazon. **International archives of occupational and environmental health**, Canada, 2000, abril, v. 73, n. 3, p. 195–203.

DOMINGOS, M. D. B. A. **Chasing the Dragon: Neurodegeneração Quimicamente Induzida por Heroína Fumada**. 2015, 96 f. Tese de (Doutorado) - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. 2015. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/10927/1/Domingos%2C%20Marta%20David%20Branco%20de%20Almeida.pdf>. Acesso em: 12 maio 2019.

DOSSIER, Ciência em Cena. O Cérebro e as Doenças Neurodegenerativas. 2016. Disponível em: https://content.gulbenkian.pt/wpcontent/uploads/sites/16/2018/04/24100926/Dossie_2015_Neurodegenerativas.pdf Costa. Acesso em: 02 Ago. 2019.

DULAMEA, A. O.; BOSCAIU V.; SAVA, M. M. Disability status and dental pathology in multiple sclerosis patients. **MultScler Relat Disord**, 2015, v. 4, n. 6.

FALCO, Anna de *et al.* Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, 2016, v. 39, n. 1, p. 63-80.

FARINA, M.; ÁVILA, D. S.; ROCHA, J. B. T.; ASCHNER, M. Metais, Estresse Oxidativo e Neurodegeneração: Foco em Ferro, Manganês e Mercúrio. **Neurochemistry International**, 2013, v. 62, n. 5, p. 575-594.

FARINA, M.; ROCHA, J. B.; ASCHNER, M. Redox state in Mediating Methylmercury Neurotoxicity. In: Aschner, M. A., Ceccatelli, S. (Eds.), **Methylmercury and Neurotoxicity**, 2011, v. 2, n.4, p. 101-125.

FELIX-FILHO, J. **Amazônia: Belezas e Verdades dos Rios**. 3ª ed. São Paulo: All Print Editora, 2013.

FERNANDES, Itana; ANDRADE FILHO, Antônio de Souza. Estudo Clínico-Epidemiológico de Pacientes com Doença de Parkinson em Salvador-Bahia. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, 2018, v. 22, n. 1.

FERREIRA, Lucas Lima *et al.* Perfil sócio demográfico de idosos institucionalizados com e sem doença de Alzheimer. **J. Health Sci. Inst.**, 2014, v. 32, n. 3, p. 290-3.

FIEDLER, Nancy *et al.* Neuropsychological and stress evaluation of a residential mercury exposure. **Environmental health perspectives**, v. 107, n. 5, 1999, p. 343-347.

file:///D:/Users/Dinalia/Documents/ARTIGOS%20PARA%20O%20MESTRADO/Estudo%20de%20saúde%20e%20exposição%20ao

FLOR, L. Envelhecendo com Qualidade de Vida: Prêmio Saúde. **UNIDAS**, 2012, São Paulo. Disponível em: <file:///C:/Users/Ana/Downloads/Envelhecendo%20com%20Qualidade%20de%20Vida.pdf>. Acesso em: 9 abr. 2018.

FONTELLES, Mauro José; CARVALHO, Raimundo Miranda de; D'OLIVEIRA, Marcelo Silveira. Alcoolismo e tabagismo como fator de risco para a ocorrência

tardia da doença de Alzheimer: Estudo de meta-análise. **Revista Paraense de Medicina**, 2007, v. 21, n. 1, p. 07-13.

FOOD, Safety Authority of Ireland. Mercury, Lead, Cadmium, Tin and Arsenic in Food. **Toxicology Factheet**, Series 1, 2009, p. 1-13.

FOPPA, A. A. **Qualificação do Serviço Farmacêutico Clínico a Partir dos Dados de Seguimento Farmacoterapêutico a Indivíduos Com Doença de Parkinson**. 2014. 231 f. Dissertação (Mestrado). Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, 2014.

FRANCISCO, Priscila Maria Stolses Bergamo *et al.* Prevalência e coocorrência de fatores de risco modificáveis em adultos e idosos. **Revista de Saúde Pública**, 2019, v. 53, p. 86.

FRIGERIO, Roberta *et al.* Education and occupations preceding Parkinson disease: a population-based case-control study. **Neurology**, 2005, v. 65, n. 10, p. 1575-1583.

FUJIMURA, M.; USUKI, F.; SAWADA, M.; TAKASHIMA, A. Methylmercury Induces Neuropathological Changes With tau Hyperphosphorylation Mainly Through the Activation of the Cjun- N-terminal Kinase Pathway in the Cerebral Cortex, But not in the Hippocampus of the Mouse Brain. **Neurotoxicology**, Porto, 2009, v. 30, n. 6, p. 1000–1007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.08.001>. Acesso em: 25 ago. 2019.

FUKUNAGA, Jackeline Yumi *et al.* Controle postural na doença de Parkinson. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, 2014, v. 80, n. 6, p. 508-514.

FURTADO, L. F. V.; ARAÚJO, P. M.; SOARES, F. V. S.; BRITO, V. M.; SOUSA, L. G.; MELO, A. C. L.; YOSHIOKA, F. K. N.; ARAÚJO, L. F.; MELO, A. C. F. L. Epidemiologia do Envelhecimento: Dinamização, Problemas e Consequências. **Revista Kairós Gerontologia**. São Paulo, 2012, v. 15, n. 2, p. 55-69.

GALANTER, M.; KLEBER, H. D.; BRADY, K. O livro da American Psychiatric Publishing sobre tratamento de abuso de substâncias. **American Psychiatric**, Pub, 2014.

GAVA A. A, ZANONI, J. N. Envelhecimento Celular. **Arquivo Ciências da Saúde Unipar**, Umuarama, 2005, v. 9, n. 1, p. 41-6.

GEORGIU, Andrea *et al.* Fatores genéticos e ambientais que contribuem para a doença de Parkinson: um estudo de caso-controle na população cipriota. **Frontiers in neurology**, 2019, v. 10, p. 1047.

GERUFFI, M.; GOBBI, S.; HENDADES, S. S.; VITAL, T. Atividade Física para Promoção da Saúde de Idosos com Doenças de Alzheimer e Seus Cuidadores. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, São Paulo, 2011, v. 2, n. 1. p. 04-08.

GODFREY, M. E.; WOJCIK, D. P.; KRONE, C. A. **Apolipoprotein e genotyping as a potential biomarker for mercury neurotoxicity**. *J AlzheimersDis* 5(3): 2003, 189–195.

GODINHO, V. C. N. **Esclerose Lateral Amiotrófica Revisão Bibliográfica da Patofisiologia**. Covilhã: Universidade da Beira Interior, 2013. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/1402/1/Disserta%c3%a7%c3%a3o%20de%20Mestrado%20Vanda%20Godinho.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2019.

GRANDJEAN, P. *et al.* Déficit Cognitivo em Crianças de 7 Anos de Idade com Exposição Pré-natal ao Metilmercúrio. **Neurotoxicology and teratology**, Itália, 1997, v. 19, n. 6, p. 417-428.

GUEDES, D. V.; BARBOSA, A. J. G.; MAGALHÃES, N. C. Qualidade de Vida de Idosos com Declínio Cognitivo. Auto e Heterorrelatos. **Revista Avançada de Psicologia**. Itaitiba, 2013, v. 12, n. 1.

HACON, S. *et al.* Mercury Exposure Through Fish Consumption in The Urban Area of Alta Floresta in the Amazon Basin. **Journal of Geochemical Exploration**, Sao Paulo, 1997, v. 58, n. 2-3, p. 209–216.

HACON, S. S.; ARTAXO, P.; GERAB, F.; YAMASOE, M. A.; CAMPOS, R. C.; CONTI, L. F.; LACERDA, L. D. Atmospheric mercury and trace elements in the region of Alta Floresta in the Amazon Basin. **Water, Air, and Soil Pollution**, Sao Paulo, 1995, v. 80, n. 1-4, p. 273–283.

HACON, S. S.; BARROCAS, P.; VASCONCELLOS, A. C. S.; BARCELLOS, C.; WASSERMAN, J. C.; CAMPOS, R. C. Um Panorama dos Estudos Sobre Contaminação por Mercúrio na Amazônia Legal no período de 1990 a 2005 - Avanços e Lacunas. **Geochimica Brasiliensis**, São Paulo, 2009, v. 23, n. 1, p. 29-48.

HALBACH, S. *et al.* Blood And Urine Mercury Levels in Adult Amalgam Patients of a Randomized Controlled Trial: Interaction of Hg Species in Erythrocytes. **Environmental research**, 2008, v. 107, n. 1, p. 69-78.

HANSON, Laura L. *et al.* Patients with migraine have substantial reductions in measures of visual quality of life. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, 2018, v. 58, n. 7, p. 1007-1013.

HARRIOTT, Andrea M.; KARAKAYA, Fahri; AYATA, Cenk. Headache after ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. **Neurology**, v. 94, n. 1, 2020, p. e75-e86.

HENDRIE, H. C.; Murrell, J.; Baiyewu, O.; Lane, K. A.; Purnell, C.; Ogunniyi, A.; Unverzagt, F. W.; Hall, K.; Callahan, C. M.; Saykin, A. J.; Gureje, O.; Hake, A.; Foroud, T.; Gao, S. APOE e 4 and the risk for Alzheimer disease and cognitive decline in African Americans and Yoruba. **IntPsychogeriatr**. 2014, v. 26, n. 6, p. 977-85.

HOCK, C.; DRASCH, G.; GOLOMBOWSKI, S.; MÜLLER-SPAHN, F.; WILLERSHAUSEN-ZÖNNCHEN, B.; SCHWARZ, P.; HOCK, U.; GROWDON, J.H.;

NITSCH, R.M.. Increased blood mercury levels in patients with Alzheimer's disease. **J. Neural Transm.** 1998. 105 (1), 59–6.

HOLMES, P.; JAMES, K.; LEVY, L. Is low-level environmental mercury exposure of concern to human health? **Sci Total Environ**, 408:171– 182. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.09.043>

HOTHORN, T.; HORNIK, K.; VAN DE WIEL, M. A.; ZEILEIS, A.. Implementing a class of permutation tests: The coin package. *Journal of Statistical Software*, 28(8), 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.18637/jss.v028.i08>).

HOUSTON, M. C. O Papel dos Metais Pesados Mercúrio e Cádmiu em Doenças Vasculares, Hipertensão, Doença Coronariana e Infarto do Miocárdio. **AlternTher Health Med.**, Canada, 2007, v. 13, n. 2, p. 128-133.

HSU, Yung-Chuang *et al.* Association between history of dental amalgam fillings and risk of parkinson's disease: a population-based retrospective cohort study in Taiwan. **PloS one**, 2016, v. 11, n. 12.

ILKE, D.; CARDOSO, N. P.; BARALDI, I. Análise da incidência de quedas e a influência da fisioterapia no equilíbrio e na estabilidade postural de pacientes com doença de Parkinson. **Rev. Fisiot. Brasil.** 2008.

INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS. 2008.

JARDIM, F. R.; ZANCHETTIN, G.; HUBER, D. A.; OLIVEIRA, M. R. Como estão Relacionados Distúrbios Neurodegenerativos, Destino Celular e Ambiente? Uma Abordagem Bioquímica. **Revista Destaques Acadêmicos**, Lajeado/RS, 2011, v. 3, n. 3, p. 1- 80.

JEONG, Yun Ha *et al.* O estresse crônico acelera o aprendizado e a memória e aumenta a deposição de amiloide em camundongos transgênicos APPV717I-CT100, um modelo da doença de Alzheimer. **The FASEB journal**, 2006, v. 20, n. 6, p. 729-731.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 11ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

KAO, R. T.; DAULT, S.; PICHAY, T. Compreender a Questão da Redução do Mercúrio: o Impacto do Mercúrio no Ambiente e na Saúde Humana. **Jornal da Associação Dental da Califórnia**, Califórnia, 2004, v. 32, n. 7, p. 574-579.

KASSAMBARA, Alboukadel; MUNDT, Fabian. **Factoextra**: Extract and Visualize the Results of Multivariate Data Analyses. R package version 1.0.5. 2017. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=factoextra>.

KERN, Janet K. *et al.* Developmental neurotoxicants and the vulnerable male brain: a systematic review of suspected neurotoxicants that disproportionately affect males. **Acta Neurobiol Exp (Wars)**, 2017, v. 77, n. 4.

KHANNA, A. *et al.* Inflamação e estresse oxidativo induzidos pela fumaça do cigarro em cérebros de ratos Lewis. **Journal of neuroimmunology**, 2013, v. 254, n. 1-2.

KHANNA, A.K., XU, J., UBER, P.A., BURKE, A.P., BAQUET, C., MEHRA, M.R. Tobacco smoke exposure in either the donor or recipient before transplantation accelerates cardiac allograft rejection, vascular inflammation, and graft loss. **Circulation**, 2009, 120, 1814–1821.

KHOURY, Eliana Dirce Torres *et al.* Manifestações neurológicas em ribeirinhos de áreas expostas ao mercúrio na Amazônia brasileira. **Cadernos de Saúde Pública**, 2013, v. 29, p. 2307-2318.

KIM, M.K.; ZOH, K.D. Fate and transport of mercury in environmental media and human exposure. **J. Prev. Med. Publ. Health**, 2012, v. 45, n. 6, p.335–343.

LABORATÓRIO ÁLVARO APOIO. Mercúrio Sanguíneo. 2020. Disponível em: <https://alvaroapoio.com.br/detalhe-exame?ex=MERC>. Acesso: 21 set. 2020.

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

LANG, A. E. When and how should treatment be started in Parkinson disease? **Revista Neurology**, v. 72, n. 7 Supplement 2, 2009, p. 39-43.

LEANDRO, L. A. **Fatores Associados ao Desempenho Funcional de Idosos Portadores da Doença de Parkinson**. 4ª ed. Curitiba: UFPR, 2011.

LEITE, B.; SILVA, E.; CROZARA, M. Esclerose Lateral Amiotrófica e suas Complicações. **III Simpósio de Assistência Farmacêutica**, Centro Universitário São Camilo, 2015. Disponível em: http://www.saocamilo-sp.br/novo/eventos-noticias/saf/2015/SAF003_15.pdf. Acesso em: 14 set. 2019.

LENOIR, Henri; SIÉROFF, Éric. Distúrbios da percepção visual na doença de Alzheimer. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. Setembro de 2019; 17 (3): 307-316.

LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e serviços de saúde**, Belo Horizonte, 2003, v. 12, n. 4, p. 189-201, out/dez.

LIU, Y.; WANG, Y.; JIANG, C.. Inflammation: The Common Pathway of Stress-Related Diseases. **Frontiers in Human Neuroscience**, 11, 2017, 1-11.

LOPES, Marcos Antonio. **Estudo epidemiológico de prevalência de demência em Ribeirão Preto**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2006. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5142/tde-18042007-110300/publico/marcoantoniolopes.pdf>.

LOPES, Marcos Antonio. **Estudo epidemiológico de prevalência de demência em Ribeirão Preto**. 2006. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível

em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5142/tde-18042007-110300/en.php>.

LUCAS, C. O.; FREITAS, C.; MONTEIRO, M. I. A Doença de Alzheimer: Características, Sintomas e Intervenções. **Psicologia.pt**, 2013. Disponível em: <http://academiadasaude.pt/wp-content/uploads/2018/03/alzheimer-caracteristicas-sintomas-e-intervencoes.pdf>. Acesso em: 17 set. 2019.

MALM, O. Gold mining as a source of mercury exposure in the Brazilian Amazon. **Environ Res.** 1998; 77: 73–8.

MANGELSDORF, I.; WALACH, H.; MUTTER, J. Healing of Amyotrophic Lateral Sclerosis: a case report. **Complement Med. Res.**, 2017, v. 24, n. 3, p. 175–181. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000477397>. Acesso em: 22 jul. 2019.

MARCHI, Katia Colombo et al. Adherence to medication among patients with Parkinson's disease treated at a specialized outpatient unit. **Ciência & Saúde Coletiva**, 2013, v. 18, n. 3.

MERTENS F.; SAINT-CHARLES, J.; MERGLER, D.; PASSOS, C.J.; LUCOTTE, M. A network approach for analysing and promoting equity in participatory ecohealth research. **EcoHealth**. 2005.

MICARONI, R. C. C. M.; BUENO, M. I. M. S.; JARDIM, W. F. Compostos de Mercúrio: Revisão de Métodos de Determinação, Tratamento e Descarte. **Química Nova**. Joinville, 2000, v. 23, n. 4, p. 487-495.

MILHOMEM-FILHO, E. O.; OLIVEIRA, C. S. B. D.; SILVEIRA, L. C. D. L.; CRUZ, T. M.; SOUZA, G. D. S.; COSTA JUNIOR, J. M. F.; PINHEIRO, M. D. C. N. A ingestão de pescado e as concentrações de mercúrio em famílias de pescadores de Imperatriz (MA). **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, 2016, v. 19, p. 14-25.

MORREN, J. A, GALVEZ-JIMENEZ, N. Current and Prospective Disease-Modifying Therapies for Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Expert Opin Investig Drugs**, 2012, v. 21, n. 3, p. 297-320.

MUTTER, J.; CURTH, A.; NAUMANN, J.; DETH, R.; WALACH, H. Does Inorganic Mercury Play a Role in Alzheimer's Disease? A Systematic Review and an Integrated Molecular Mechanism. **Journal of Alzheimer's Disease**, Estados Unidos, 2010, v. 22, n. 2, p. 357-374.

NABI, S. Methylmercury e Doença de Parkinson. **Toxicity Effects of Mercury**. Aligarh, Índia: Springer India. 2014a.

NABI, S. Methylmercury and Alzheimer's Disease. **Toxicity Effects of Mercury**. Aligarh, Índia: Springer India. 2014b.

NABI, S. Methylmercury and Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Toxicity Effects of Mercury**. Aligarh, Índia: Springer India. 2014c.

NAJAFI, Mohamad Reza; CHITSAZ, Ahmad; ASKARIAN, Zahra. Sleep Quality in Patients with Parkinson's Disease. **Journal of Isfahan Medical School**, 2012, v. 30, n. 206.

NASCIMENTO, J. L. M.; OLIVEIRA, K. R. M.; CRESPO-LOPEZ, M. E, MACCHI, B. M.; MAUÉS, L. A. L.; PINHEIRO, M. C. N.; SILVEIRA, L. C, L.; HERCULANO, A. M. Methyl Mercury neurotoxicity & antioxidant defenses. **Indian J Med Res**, 2008, v. 128, p. 373-382.

NEVADO, J. J. B.; Rodríguez, M-D. R. C.; Guzmán, B. F. J.; Jiménez, M. M.; Herculano, A. M.; Nascimento, J. L.; Crespo-López, M. E. Mercury in the Tapajós riverbasin, Brazilianamazon: a review. **Environment International**, Estados Unidos, 2010, v. 3, n. 6, p. 593–608.

NEVADO, J. J. B.; RODRÍGUEZ, M-D. R. C.; GUZMÁN, B. F. J.; JIMÉNEZ, M. M.; HERCULANO, A. M.; NASCIMENTO, J. L.; CRESPO-LÓPEZ, M. E. Mercury in the Tapajós riverbasin, Brazilian amazon: a review. **Environment International**, Estados Unidos, v. 3, n. 6, 2010.

NGIM C.; DEVATHASAN, G.. Epidemiologic study on the association between body burden mercury level and idiopathic Parkinson's disease. **Neuroepidemiology**. 1989.

OLIVEIRA, A. M.; TCHAKMAKIAN, L. A. Alzheimer: cuidados nutricionais em portadores subnutridos. **CADERNOS–Centro Universitário S. Camilo**, 2006, v. 12, n. 1, p. 103-114.

OLIVEIRA, D. V. *et al.* Investigação dos fatores psicológicos e emocionais de idosos frequentadores de clubes de dança de salão. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol**, 2017, v. 20, n. 6, p. 797-804.

OLIVEIRA, E. M. N. Doenças Neurodegenerativas: Doença de Parkinson e Síndrome de Prader Willi. **Psicologia. PT**, 2013. Disponível em: <https://www.psicologia.pt/artigos/textos/A0789.pdf>. Acesso em: 23 set. 2019.

OLIVEIRA, Elisabeth C. *et al.* **Estudo de Saúde e Exposição ao Mercúrio da Comunidade Ribeirinha de Brasília Legal, Estado do Pará, Brasil**. Caderno de Saúde Coletiva. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 1999, v. 7, n. 2.

OLIVEIRA, M. L. J.; VIDAL-TORRADO, P.; OTERO, X. L.; FERREIRA, J. R.. Mercúrio Total em Solos de Manguezais da Baixada Santista e Ilha do Cardoso, Estado de São Paulo. **Revista Química Nova**, 2007, v. 30, n. 3, p. 519.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). Mundo terá 2 bilhões de idosos em 2050; OMS diz que 'envelhecer bem deve ser prioridade global. 2014. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/mundo-tera-2-bilhoes-de-idosos-em-2050-oms-diz-que-envelhecer-bem-deve-ser-prioridade-global/>. Acesso em 06 Nov. 2019.

PALLOTTA, R.; ANDRADE, A.; BISPO, O. C. M. A Esclerose Lateral Amiotrófica como Doença Autoimune. **Revista Neurociências**, Rio de Janeiro, 2012, v. 20, n.1, p.144-152.

PAMPHLETT, R.; KUM, J. S. Uptake of Inorganic Mercury by Human Locus Coeruleus and Corticomotor Neurons: Implications for Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Acta Neuropathologica Commun**, Porto, 2013, v. 1, n. 13, p. 12-35.

PANTAROLO, R. S.; OLIVEIRA, R. C. S. Terceira Idade: uma breve discussão. **Revista Publicação UPEPG Ciências, Humanas, Sociologia, Aplicação em Línguas, Letras, Artes**, 2008, v. 16, n. 1, p. 115-123.

PARSONS, P. J.; BARBOSA, Jr. F.. Atomic spectrometry and trends in clinical laboratory medicine. **Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy**, 2007, v. 62, n. 9.

PAUL, Kimberly C. *et al.* The association between lifestyle factors and Parkinson's disease progression and mortality. **Movement Disorders**, 2019, v. 34, n. 1, p. 58-66.

PEAVY, Guerry M. *et al.* Efeitos do estresse crônico no declínio da memória em idosos cognitivamente normais e com comprometimento leve. **American Journal of Psychiatry**, 2009, v. 166, n. 12, p. 1384-1391.

PIGATTO, Paolo D.; COSTA, Antonella; GUZZI, Gianpaolo. Are mercury and Alzheimer's disease linked?. **Sci Total Environ**, v. 613, 2018.

PINHEIRO, M. C. N. *et al.* **Comunidades Ribeirinhas do Tapajós**: Condições de Vida E Saúde. Núcleo de Medicina Tropical. Mercury in the Tapajós Basin. 2001. Disponível em:

<http://mineralis.cetem.gov.br/bitstream/cetem/1155/1/10%29Maria%20Concei%C3%A7%C3%A3o%20mercury%20tapajos.pdf>. Acesso em: 20 out. 2020.

PROCHAZHOVA, J.; STERZL, I.; KUCEROVA, H.; BARTOVA, J.; STEJSKAL, V. D. The Beneficial Effect of Amalgam Replacement on Health in Patients With Autoimmunity. **Neuro. Endocrinol. Lett**, Nova York, 2004, v. 25, n. 3, p. 211-218.

R CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2019. Disponível em: <https://www.R-project.org/>.

REBELO, R. S. Toxicidade do Mercúrio e seus Efeitos Neurodegenerativos. **Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz**. Novembro 2016. Disponível em: https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/17579/1/Rebelo_Rita_de_Sousa.pdf. Acesso em: 25 jul. 2019.

RESEARCH, J. JPND. De Joint Programme –Neurodegenerative Disease Research: 2014. Disponível em: <http://www.neurodegenerationresearch.eu/about/what/>. Acesso em: 05 Ago. 2019.

RIBEIRO, C. F. **Doença de Alzheimer: A Principal Causa de Demência nos Idosos e Seus Impactos na Vida dos Familiares e Cuidadores.** 2010, 60 f, monografia (especialização) – Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família. Universidade federal de Minas Gerais-UFMG. Belo Horizonte-MG. 2010. Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/3057.pdf>. Acesso em: 12 maio 2019.

RIBEIRO, S. Tempo de Cérebro. **Revista Estudos avançados**, Fortaleza, 2013, v. 27, n. 77, p. 07-22.

RICE, K. M. *et al.* Mercúrio Ambiental e Seus Efeitos Tóxicos. **Revista de medicina preventiva e saúde pública**, Rio de Janeiro, 2014, v. 47, n. 2, p. 74.

ROBERTS, H. L.; BROWN, D. R. Seeking a Mechanism for the Toxicity of Oligomeric A-synuclein. **Biomolecules**, Canadá, 2015, v. 5, n. 2, p. 282-305.

ROCHA, C. A. M. **Avaliação da Genotoxicidade do Cloreto de Metilmercúrio em duas espécies de peixes neotropicais.** 2009, 102 f. Tese (Doutoramento). Neurociências e Biologia Celular. Universidade Federal do Pará. Belém-Pará, 2009.

RODRIGUES, Maria Amália; CECHELLA, Marília. A alimentação na doença de Parkinson. **Disciplinarum Scientia| Saúde**, 2002, v. 3, n. 1, p. 13-22.

RODRIGUES, W. C. **Metodologia científica.** Faetec/IST. Paracambi, 2007. Disponível em: <https://docplayer.com.br/1714433-Metodologia-cientifica.html>. Acesso em: 12 maio 2019.

ROONEY, J. P. K. O Papel dos Tióis, Ditióis, Fatores Nutricionais e Ligantes que Interagem na Toxicologia do Mercúrio. **Toxicology**, Canadá, 2007, v. 234, n. 3, p. 145-156.

ROPPER, A.; SAMUELS, M. **Adams and Victors Principles of Neurology.** 9th ed. McGraw Hill Professional, Ed. 2009.

ROULET, M.; LUCOTTE, M.; SAINTAUBIN, A.; TRAN, S.; RHEAULT, I. A Geoquímica do Mercúrio em Solos da Amazônia Central Desenvolvidos na Formação de Alter-do-Chao do Vale do Rio Tapajós, Pará, Brasil. **Sci. Total Environ**, Rio de Janeiro, 1998, v. 22, n. 3, p. 1-24.

SAKATA, Kenji *et al.* Hipertensão e retinopatia hipertensiva. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, 2002, v. 65, n. 2, p. 207-211.

SAKAUE, M.; MORI, N.; MAKITA, M.; FUJISHIMA, K.; HARA, S.; ARISHIMA, K.; YAMAMOTO, M. Acceleration of Methylmercury-induced Cell Death of rat Cerebellar Neurons by Brain-derived Neurotrophic Factor in vitro. **Brain Res**, 2009, v. 127, n. 3, p. 155–162. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.03.035>. Acesso em: 23 jul 2019.

SANTOS, B. S. M.; CÔRTE, B. O Que se Vem Publicando Sobre Idosos com Doença de Alzheimer? **Revista Portal de Divulgação**, São Paulo, 2016, v. 15, n. 7, p. 2178-3454.

SANTOS, Camila de Souza dos; BESSA, Thaíssa Araujo de; XAVIER, André Junqueira. Fatores associados à demência em idosos. **Ciência & Saúde Coletiva**, 2020, v. 25, p. 603-611.

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. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, Rio de Janeiro, 2003, v. 6, n. 2.

SANTOS, Elisabeth Conceição de Oliveira *et al.* **Estudo de saúde e exposição ao mercúrio da comunidade ribeirinha de Brasília Legal**. Pará, Brasil. 1999.

SANTOS, Viviani Lara. **Perfil Epidemiológico da Doença de Parkinson no Brasil**. Uniceub. Centro Universitário de Brasília. Brasília, 2015. Disponível em: <///D:/Users/Dinalia/Documents/ARTIGOS%20PARA%20O%20MESTRADO/21202979.pdf>.

SAWADA, H.; KAWAMURA, T.; SHIMOHAMA, S.; AKAIKE, A.; KIMURA, J. Different Mechanisms of Glutamate-induced Neuronal Death Between Dopaminergic and Non-dopaminergic Neurons in rat Mesencephalic Culture. **J. Neurosci. Res**, Nova York, 1996, v. 43, n. 4, p. 503-510.

SCHIRINZI, Tommaso *et al.* Outlining a population “at risk” of Parkinson’s disease: evidence from a case-control study. **Parkinson’s Disease**, 2016, v. 2016.

SCHULTE, P. A.; BURNETT, C. A.; BOENIGER, M. F.; JOHNSON, J. Neurodegenerative Diseases: Occupational Occurrence and Potential Risk Factors, 1982 through 1991. **Am. J. Public Health**, 1996, v. 86, n. 9, p. 1281-1288.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, 2008, v. 30(1 Supl).

SHAO, Y.; FIGEYS, D.; NING, Z.; MAILLOUX, R.; CHAN, H. M. Methylmercury Can Induce Parkinson’s-like Neurotoxicity Similar to 1-methyl-4-Phenylpyridinium: A genomic and Proteomic Analysis on MN9D Dopaminergic Neuron Cells. **The Journal of Toxicological Sciences**, Nova York, 2015, v. 40, n. 6, p. 817-828.

SIDEROWF A. D, HOLLOWAY, R. G, STERN, M. B. Cost-effectiveness analysis in Parkinson’s disease: determining the value of interventions. **MovDisord**, Philadelphia, v. 15, n. 3, p. 439-445, 2000.

SILVA, C. A. **Correlação entre o Estadiamento da Doença de Parkinson e a Qualidade de Vida em Indivíduos Assistidos nas Unidades Básicas de Saúde da Família no Município de Campina Grande/PB**. Campina Grande: UEPB, 2013.

SILVA, D. Sampaio *et al.* Influence of ecological factors and of land use on mercury levels in fish in the Tapajós River basin, Amazon. **Environmental Research**, 2009, v. 109, n. 4, p. 432-446.

SIPETIC, Sandra B. *et al.* Cigarette smoking, coffee intake and alcohol consumption preceding Parkinson's disease: a case–control study. **Acta Neuropsychiatrica**, 2012, v. 24, n. 2, p. 109-114.

SOARES, N. M.; PEREIRA, G. M.; FIGUEIREDO, R. I. N.; SOARES, N. M.; ALMEIDA, R. M. M.; PORTELA, A. S. Impacto Econômico e Prevalência da Doença de Alzheimer em uma Capital Brasileira. **Revista Ciência e Saúde**, Curitiba, v. 10, n.3, p. 133-138. 2017.

SOOD, A.; PRASAD, K.; SCHROEDER, D.; VARKEY, P. Stress management and resilience training among Department of Medicine faculty: a pilot randomized clinical trial. **J. Gen Intern Med**, 2011; 26: 858–861.

SOUZA, J. R.; BARBOSA, A. C. Contaminação por Mercúrio e o Caso da Amazônia. **Revista Química Nova na Escola**. Seção Química e Sociedade, nº 12, nov. 2000. Disponível em: <http://qnesc.s bq.org.br/online/qnesc12/v12a01.pdf>

SUZUKI, Keisuke *et al.* The prevalence, course and clinical correlates of migraine in Parkinson's disease: A multicentre case-controlled study. **Cephalalgia**, 2018, v. 38, n. 9.

TAMPI, Rajesh. **Sintomas Comportamentais e Psicológicos da Demência**: Parte II – Tratamento clínico geriátrico. Junho, 2011. Disponível em: https://ecitydoc.com/.../catalogo-institucional-faculdadede-medicina-de-itajuba_pdf. Acesso em 27 set. 2018.

TEIXEIRA, Jane Blanco *et al.* Doença de Alzheimer: estudo da mortalidade no Brasil, 2000-2009. **Cadernos de Saúde Pública**, 2015, v. 31, p. 850-860.

TÔCO, I. A. R. Centro de Atenção à Doença de Alzheimer – Proposta de Implementação na Cidade de Castelo Branco. **Instituto Politécnico de Castelo Branco**. Castelo Branco, 2014.

TORTORA, G. J.; GRABOWSKI, S. R. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

TSAI, Y.T.; HUANG, C. C.; KUO, H. C.; WANG, H. M.; SHEN, W. S.; SHIH, T. S.; CHU, N. S. Central Nervous System Effects in Acute Thallium Poisoning. **Neurotoxicology**, Porto, 2006, v. 27, p. 291-295.

TURI, B. C.; CODOGNO, J. S.; FERNANDES, R. A.; AMARAL, S. L.; MONTEIRO, H. L. Frequência de Ocorrências de Doenças Crônicas-Degenerativas em Adultos com mais de 50 anos. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, Bauru, 2010, v. 15. n. 4. p. 1-8.

UNEP. Chemicals Mercury Program. 2002. Disponível em: <http://www.chem.unep.ch/mercury/WG-meeting1-documents.htm>. Acesso em: 12 ago. 2019.

VENTURIN, G. T. **Potencial Terapêutico das Células Mononucleares da Medula Óssea em um Modelo Experimental de Esclerose Lateral Amiotrófica**. 2^a ed. Porto Alegre: PUCRGS, 2012.

VERAS, R. Envelhecimento Populacional Contemporâneo: demandas, desafios e inovações. **Revista Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 2009, v. 43, n. 3, p. 548-554.

VIANA, R. R. A. A. **Viver com ELA: Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Uma Doença Terminal que Paralisa os Músculos, mas Preserva a Mente**. 3^a ed. Brasília: UnB. 2011.

VIEIRA, J. L. F.; GOMES, A. L. S.; SANTOS, J. P. N.; LIMA, T. C. D.; FREITAS, J. J. A.; PINHEIRO, M. C. N. Mercury Distribution in Organs of Two Species of Fish From Amazon Region. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, Rio de Janeiro, 2011, v. 87, n. 4, p. 377-380.

VIEIRA, J. L. F.; PINHEIRO, M. C. N.; RIBEIRO, D. R. G.; AZEVEDO, A. A.; FERREIRA, M. N. Mercúrio total em peixes provenientes da cidade de Itaituba, Pará. **Revista Paraense de Medicina**, Belém-Pará, 2005, v. 19, n.2, p. 21-24.

VILAÇA, Celmir de Oliveira *et al.* Seria a Doença de Parkinson Fator Protetor da Enxaqueca?. **Revista Neurociências**, 2013, v. 21, n. 3, p. 455-460.

WASSERMAN, J. C.; HACON, S. S.; WASSERMAN, M. A. O Ciclo do Mercúrio no Ambiente Amazônico. **Revista Mundo e Vida**, Rio de Janeiro, 2001, v. 2, n. 1/2, p. 46-53.

WEI, Taiyun; SIMKO, Viliam. R package "corrplot": **Visualization of a Correlation Matrix** (Version 0.84). Available from. 2017. Disponível em: <https://github.com/taiyun/corrplot>.

WEIHS, M. L. Conexão (in) visível: Degradação Ambiental e Saúde na Fronteira Agrícola Amazônica. Universidade de Brasília – UNB. **Centro de Desenvolvimento Sustentável – CDS**. Brasília-DF, março de 2015. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/handle/10482/19908>. Acesso em: 25 ago. 2019.

WICKHAM, H.. **ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis**. Springer-Verlag. New York, 2016.

WIJESEKERA, L. C, LEIGH, P. N. Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Orphanet J Rare Dis**, Estados Unidos, v. 4, n. 3, p. 15, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-3>. Acesso em: 02 ago. de 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) Y UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME (UNEP). Guidance for Identifying Populations at Risk from Mercury Exposure, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Mercury – environmental aspects. Geneva, 1990. Environmental Health Criteria, Geneva, 1990, v. 101, p. 144.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Mercury – environmental aspects. Geneva, 1989. **Environmental Health Criteria**, Geneva, 1989, v. 86, p. 01-115.

YAMANAKA, K.; CHUN, S. J.; BOILLEE, S.; FUJIMORI-TONOU, N.; YAMASHITA, H.; GUTMANN, D. H.; TAKAHASHI, R.; MISAWA, H.; CLEVELAND, D. W. Astrocytes as Determinants of Disease Progression in Inherited Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Nat Neurosci**, Estados Unidos, 2008, v. 11, n. 3, p. 251–253.

YU, T.; MITCHELL, P.; BERRY, G.; LI, W.; WANG, J. J. Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship with hypertension. **Arch Ophthalmol**, 1998, 116: 83-9.

ZACHI, EC et al. Disfunção neuropsicológica relacionada à exposição ocupacional anterior ao vapor de mercúrio. **Revista Brasileira de Pesquisas Médicas e Biológicas**, 2007, v. 40, n. 3, pág. 425-433.

ZAHIR, Farhana *et al.* Toxicidade de mercúrio em baixa dosagem e saúde humana. **Toxicologia e farmacologia ambiental**, 2005, v. 20, n. 2, p. 351-360.

APÊNDICES

APÊNDICE I



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
CENTRO DE FORMAÇÃO INTERDISCIPLINAR
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SOCIEDADE, AMBIENTE E QUALIDADE DE VIDA

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCDUD)

Eu, abaixo assinado, pesquisadora do projeto de título **“DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: UMA ANÁLISE DE POSSÍVEL CORRELAÇÃO COM A EXPOSIÇÃO MERCURIAL NO MUNICÍPIO DE ITAITUBA-PA”** me comprometo a manter a confidencialidade sobre os dados coletados nos arquivos e no banco de dados dos setores de Regulação, Unidade Básica de Saúde e Estratégia de Saúde da Família da Secretaria Municipal de Saúde de Itaituba-PA, bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Informo que os dados a serem coletados dizem respeito a pessoas com idade igual ou superior a 60 anos, diagnosticadas com doenças neurodegenerativas, tais como Alzheimer, Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica.

Santarém,.....de.....de 2020.

Envolvidos na manipulação e coleta dos dados.

Nome Completo	CPF	ASSINATURA
Dinália Carolina Lopes Pacheco	025.071.672.03	Dinália Carolina Lopes Pacheco
Maxwell Barbosa Santana	69394083200	

APÊNDICE II



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
CENTRO DE FORMAÇÃO INTERDISCIPLINAR
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SOCIEDADE, AMBIENTE E QUALIDADE DE VIDA

TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO

Eu, **Adriano de Aguiar Coutinho**, secretário da Secretaria Municipal de Saúde de Itaituba-PA, fiel depositária dos prontuários e da base de dados dos setores de Regulação, Unidade Básica de Saúde e Estratégia de Saúde da Família, declaro que a discente **Dinália Carolina Lopes Pacheco** está autorizada a realizar nesta instituição o projeto de pesquisa: **“DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: UMA ANÁLISE DE POSSÍVEL CORRELAÇÃO COM A EXPOSIÇÃO MERCURIAL NO MUNICÍPIO DE ITAITUBA-PA”**, sob a responsabilidade do pesquisador Dr^o Maxwell Barbosa Santana, cujo objetivo geral é Investigar possível correlação entre a ocorrência de doenças neurodegenerativas com níveis de mercúrio em grupos de pacientes portadores e não portadores dessas doenças no município de Itaituba – Pará.

Ressalto que estou ciente de que serão garantidos os direitos, dentre outros assegurados pela resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde:

- 1) Garantia da confidencialidade, do anonimato e da não utilização das informações em prejuízo dos outros.
- 2) Que não haverá riscos para o sujeito de pesquisa.
- 3) Emprego dos dados somente para fins previstos nesta pesquisa.
- 4) Retorno dos benefícios obtidos através deste estudo para as pessoas e a comunidade onde o mesmo foi realizado.

Informo-lhe ainda, que a pesquisa somente será iniciada após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, para garantir a todos os envolvidos os referenciais básicos da bioética, isto é, autonomia, não maleficência, benevolência e justiça.

Santarém,.....de.....de 2020.

Adriano de Aguiar Coutinho
Secretário de Saúde de Itaituba-PA
Semsa/Itaituba

APÊNDICE III



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
CENTRO DE FORMAÇÃO INTERDISCIPLINAR
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SOCIEDADE, AMBIENTE E QUALIDADE DE VIDA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)- PACIENTES

O (a) Sr (a) paciente que apresenta alguma doença neurodegenerativa como Parkinson; Alzheimer; e Esclerose Lateral Amiotrófica, identificado (a) na rede SUS (Sistema Único de Saúde), está sendo convidado (a) a participar deste estudo, voluntariamente, na qualidade de paciente. Para isso é necessário a sua colaboração com este estudo, respondendo perguntas abertas e fechadas presente no formulário desta pesquisa, bem como fornecendo amostras biológicas como cabelo e sangue.

A pesquisa justifica-se por sua relevância, devido ao fato de não existirem estudos sobre **“DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: UMA ANÁLISE DE POSSÍVEL CORRELAÇÃO COM A EXPOSIÇÃO MERCURIAL NO MUNICÍPIO DE ITAITUBA-PA”** tem por objetivo investigar possível correlação entre a ocorrência de doenças neurodegenerativas com níveis de mercúrio em grupos de pacientes portadores e não portadores dessas doenças no município de Itaituba-Pá.

Para os registros das informações do senhor (a), será utilizado um formulário, o qual contém campos para preenchimentos dos dados que análise o seu perfil epidemiológico. Em relação à sua coleta de matérias biológicas (elemento do corpo do paciente), a responsabilidade de realizá-la será da pesquisadora, a qual fará a coleta de sangue e cabelo por meio de um procedimento padronizado. Assim, para a coleta de cabelo do senhor (a), será retirada uma mecha e essa será guardada em um envelope de papel para ser enviada para a análise. Em relação à coleta de amostra de sangue do senhor (a), será feito a retirada direto de alguma veia de seu corpo, em um volume de 5 mL, por meio do uso de seringa e agulha, para que depois seja encaminhado para análise.

Toda pesquisa possui riscos potenciais, maiores ou menores. Sendo assim, este estudo apresenta riscos mínimos, como o constrangimento do senhor (a) ao

responder o formulário ou ao serem colhidas as amostras de sangue e cabelo. Pode também a vim a acontecer que o senhor (a) não consiga responder as perguntas do formulário devido o avançar de sua doença neurodegenerativa.

Pensando nisso, será estabelecido um vínculo de confiança e responsabilidade entre a pesquisadora e o senhor (a) paciente, acompanhado de seu cuidador familiar, além disso, serão realizadas orientações sobre todas as etapas do estudo. E em ocorrência de caso em que o senhor paciente não possa responder o formulário, por motivos de incapacidade física ou mental por conta da evolução da doença encontrada, o seu cuidador familiar é quem será o responsável por responder as perguntas referentes aos seus dados epidemiológicos, bem como assinar o TCLE, dando autorização para a coleta de dados do senhor (a), por meio de formulário, bem como também, a coleta das amostras biológicas do senhor (a) de sangue e cabelo.

Este estudo também, traz como risco ao senhor (a) a possibilidade da sua identificação na coleta de amostras de sangue e cabelo, mas pensando nisso será realizado uma identificação numérica para preservar e garantir a confiabilidade e o sigilo desta pesquisa. E ao ser realizado a coleta de sangue e cabelo, o senhor (a) está sujeito a perfurações (furadas) indesejadas, ou cortes inadequado de cabelos. Sendo assim, para garantir a segurança do senhor (a), automaticamente o procedimento será interrompido até o seu restabelecimento, e ao senhor (a) será oferecido um comportamento que priorize o seu conforto e que respeite seus direitos como a substituição de equipamento de coleta e em casos de aparecimento de hematomas (marcas roxas) após coleta de sangue, será feito compressas (panos) geladas.

Por outro lado, esta pesquisa trará como benefícios a contribuição para o município de Itaituba-PA, pois se realizará o levantamento das ocorrências de doenças neurodegenerativas em pessoas idosas e também, avaliará a relação do nível de exposição mercurial em grupos de pacientes com patologias neurodegenerativas e pacientes sem essas doenças, para que seja traçado um perfil epidemiológico dos pacientes estudados, para que assim, futuramente com as informações obtidas, possam ser promovidas medidas de prevenção para a sociedade no âmbito da saúde pública e também possam melhorar a qualidade de vida ofertada da população Itaitubense.

A sua participação deve ser de livre escolha, para isso será aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) solicitando sua autorização para

responder perguntas contidas no formulário e para serem realizada coleta de amostras biológicas de sangue e cabelo para esta pesquisa.

A sua participação não é para ser submetido a qualquer tipo de tratamento, somente para levantamento epidemiológico, além disso, essa participação não lhe causará nenhum gasto financeiro com relação ao assunto abordado. Mas também, o senhor (a) não receberá qualquer pagamento e nenhum tipo de recompensa nesta pesquisa, pois a sua participação neste estudo, é voluntária tendo o senhor (a), direito de a qualquer momento se recusar a participar, retirar seu consentimento ou interromper sua participação neste estudo, sua recusa não lhe provocará qualquer prejuízo. E embasado nas leis vigentes é garantido ao senhor (a) neste estudo a sua indenização, em caso que ocorra prejuízo com o senhor (a) durante a realização da pesquisa, bem como será garantido o sigilo de suas informações e seu anonimato.

Em caso de quaisquer dúvida ou questionamento a respeito desta pesquisa o senhor (a), poderá falar com a pesquisadora principal deste estudo, Dinalia Carolina Lopes Pacheco pelo telefone (93) 992272741 ou pelo e-mail dinaliapacheco@hotmail.com ou no endereço do Programa de Pós-Graduação em Sociedade, Ambiente e Qualidade de Vidada UFOPA, localizado na Avenida Mendonça Furtado, 2946 – Fátima – CEP: 68040-470, prédio Amazônia Boulevard. Também se houver dúvidas quanto à condução ética desta pesquisa, o senhor (a) pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Pará (UEPA), campus XII – Tapajós, localizado no endereço: Avenida Plácido de Castro, número 1399, bairro, Aparecida em Santarém-PA. Também pelo telefone: (93)3512-8013 (93)3512-8000 ou pelo e-mail: cepuepa@outlook.com.

O Comitê de Ética tem por objetivo defender o seu interesse no desenvolvimento de pesquisas científicas, como sua integridade e dignidade e também contribuir para desenvolvimento da pesquisa conforme os padrões éticos exigidos. Dessa forma o comitê tem o papel de avaliar e monitorar o andamento do projeto de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, de não prejuízo, da confidencialidade e da privacidade.

O senhor (a) poderá ter acesso aos resultados gerais da pesquisa se assim o desejar. Assim, ao aceitar participar da pesquisa, o senhor (a) concordará que os

resultados sejam divulgados em publicações científicas, desde que seus dados pessoais não sejam mencionados.

Este documento é emitido em duas vias (folhas) que serão ambas rubricadas (assinadas) em todas as páginas e ao final assinado pelo senhor (a) e pela pesquisadora, ficando uma via com o senhor (a) e outra via com a pesquisadora por um período de 5 anos, após o término desse período todos os dados serão incinerados (queimados) ou deletados, para assegurar o sigilo que é de direito de todo pesquisado.

PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA

Eu _____

declaro que fui informado (a) dos objetivos da pesquisa de maneira clara e detalhada e que pude esclarecer minhas dúvidas. Tenho conhecimento de que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e de interromper minha participação se assim o desejar, e em caso de dúvidas poderei falar a qualquer momento com a pesquisadora Dinalia Carolina Lopes Pacheco pelo telefone (93) 992272741 ou pelo e-mail dinaliapacheco@hotmail.com.

Sendo assim, declaro que concordo em participar desse estudo e que recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido.

Paciente
Participante

Impressão do polegar do paciente.



Dinalia Carolina Lopes Pacheco
Pesquisadora

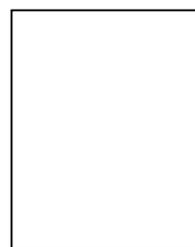
Eu _____ pes
quisadora responsável por esta pesquisa declaro que obtive a participação voluntariamente, do paciente através de seu consentimento assinando o TCLE. Neste

sentido informo que foi explicada de forma clara e detalhado a importância do estudo, os objetivos, os métodos a serem usados e os riscos e benefícios desta pesquisa para o paciente. Afirmando que será garantida a privacidade do paciente e a confidencialidade das informações coletadas e o direito a estes a interromper sua participação a qualquer momento ou a solicitar novas informações.

Sendo assim, declaro que o paciente desse estudo recebeu uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido.

Dinalia Carolina Lopes Pacheco
Pesquisadora

Paciente
Participante



Impressão do polegar do paciente.

Santarém, _____ de _____ de 2020.

APÊNDICE IV



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
CENTRO DE FORMAÇÃO INTERDISCIPLINAR
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SOCIEDADE, AMBIENTE E QUALIDADE DE VIDA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) - CUIDADOR FAMILIAR

O (a) Sr (a) cuidador familiar do paciente que apresenta alguma doença neurodegenerativa como Parkinson; Alzheimer; e Esclerose Lateral Amiotrófica, identificado (a)) na rede SUS (Sistema Único de Saúde), está sendo convidado (a) a participar deste estudo, voluntariamente, na qualidade como representante do paciente. Para isso, é necessário sua colaboração com este estudo respondendo perguntas abertas e fechadas presente no formulário desta pesquisa, bem como autorizando a coleta de amostras biológicas como cabelo e sangue do paciente.

A pesquisa justifica-se por sua relevância, devido ao fato de não existirem estudos sobre **“DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: UMA ANÁLISE DE POSSÍVEL CORRELAÇÃO COM A EXPOSIÇÃO MERCURIAL NO MUNICÍPIO DE ITAITUBA-PA”** tem por objetivo investigar possível correlação entre a ocorrência de doenças neurodegenerativas com níveis de mercúrio em grupos de pacientes portadores e não portadores dessas doenças no município de Itaituba-Pá.

Para o registro das informações do paciente, será utilizado um formulário, o qual contém campos para preenchimentos dos dados que análise o perfil epidemiológico do paciente. Em relação à coleta de matérias biológicas (elemento do corpo do paciente), a responsabilidade de realizá-la será da pesquisadora, a qual fará a coleta de sangue e cabelo por meio de um procedimento padrão. Assim, para a coleta de cabelo deste, será retirada uma mecha e essa será guardada em um envelope de papel para ser enviada para a análise. Em relação à coleta de amostra de sangue do paciente, será feito a retirada direto de alguma veia do corpo deste, em um volume de 5 mL, por meio do uso de seringa e agulha, para que depois seja encaminhado para análise.

Toda pesquisa possui riscos potenciais, maiores ou menores. Sendo assim, este estudo apresenta riscos mínimos para o senhor (a) cuidador familiar, pois existe uma grande chance do senhor (a), vim a não responder as perguntas do formulário desta pesquisa, devido essas serem bem específicas, mas pensando nisso, como forma de minimizar isso, não será excluída a sua participação na qualidade de cuidador familiar desta pesquisa. Somente essas questões que não foram conseguidas serem respondidas pelo senhor (a), não serão analisadas sem comprometer a pesquisa.

Este estudo também traz como risco ao paciente participante a possibilidade da sua identificação na coleta de amostras de sangue e cabelo, mas pensando nisso será realizado uma identificação numérica para preservar e garantir a confiabilidade e o sigilo desta pesquisa. E ao ser realizado a coleta de sangue e cabelo, o paciente estará sujeito a perfurações (furadas) indesejadas, ou cortes inadequados de cabelos. Sendo assim, para garantir a segurança do paciente, automaticamente o procedimento será interrompido até restabelecimento do paciente, e a esse será oferecido um comportamento que priorize o seu conforto e que respeite seus direitos como a substituição de equipamento de coleta e em casos de aparecimento de hematomas (marcas roxas) após coleta de sangue, será feito compressas (panos) geladas.

Por outro lado, esta pesquisa trará como benefícios a contribuição para o município de Itaituba-PA, pois se realizará o levantamento das ocorrências de doenças neurodegenerativas em pessoas idosas e também, avaliará a relação do nível de exposição mercurial em grupos de pacientes com patologias neurodegenerativas e pacientes sem essas doenças, para que seja traçado um perfil epidemiológico dos pacientes estudados, para que assim, futuramente com as informações obtidas, possam ser promovidas medidas de prevenção para a sociedade no âmbito da saúde pública e também possam melhorar a qualidade de vida ofertada da população Itaitubense.

A sua participação na qualidade de cuidador familiar deve ser de livre escolha, sendo realizada por meio de entrevista, onde o senhor (a) cuidador que deverá responder as perguntas a respeito do paciente, estando essas presentes no formulário desta pesquisa e o senhor (a) também, será quem autorizará por meio de TCLE a realização da coleta de amostras de sangue e cabelo do paciente encontrado, sendo que para isso será aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

solicitando sua autorização para responder perguntas referentes ao paciente e para serem realizada coleta de amostras biológicas de sangue e cabelo do paciente desta pesquisa, em decorrência de caso de impedimento do paciente seja por questões físicas ou mentais, devido ao avançar da doença diagnosticada.

A sua participação com a do paciente não são para serem submetido a qualquer tipo de tratamento, somente para fins científicos, além disso, essa participação não causará nenhum gasto financeiro ao senhor cuidador e ao paciente, com relação ao assunto abordado. Mas também, não receberão quaisquer remunerações e nenhum tipo de recompensa nesta pesquisa, pois a sua participação e a do paciente neste estudo é voluntária, tendo vocês o direito de a qualquer momento recusarem a participarem, retirar seus consentimentos ou interromperem a participação de vocês neste estudo, em caso de recusa não será ocasionado qualquer prejuízo financeiro. E embasado nas leis vigentes é garantido a vocês neste estudo as suas compensações, como indenizações, em caso que ocorra prejuízo durante a realização da pesquisa, bem como será garantido o sigilo das informações e anonimato.

Em caso de quaisquer dúvida ou questionamento a respeito desta pesquisa o senhor (a) cuidador familiar, poderá contatar a pesquisadora principal destes estudos, Dinalia Carolina Lopes Pacheco pelo telefone (93) 992272741 ou pelo e-mail dinaliapacheco@hotmail.com ou no endereço do Programa de Pós-Graduação em Sociedade, Ambiente e Qualidade de Vidada UFOPA, localizado na Avenida Mendonça Furtado, 2946 – Fátima – CEP: 68040-470, prédio Amazônia Boulevard.. Também se houver dúvidas quanto à direção ética desta pesquisa, o senhor (a) cuidador familiar, pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Pará (UEPA), campus XII – Tapajós, localizado no endereço: Avenida Plácido de Castro, número 1399, bairro, Aparecida em Santarém-PA. Também pelo telefone: (93)3512-8013 (93)3512-8000 ou pelo e-mail: cepuepa@outlook.com.

O Comitê de Ética tem por objetivo defender o seu interesse no desenvolvimento de pesquisas científicas, como sua integridade e dignidade e também contribuir para desenvolvimento da pesquisa conforme os padrões éticos exigidos. Dessa forma o comitê tem o papel de avaliar e monitorar o andamento do projeto de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos

humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade.

O senhor (a) cuidador familiar e o paciente poderão ter acesso aos resultados gerais da pesquisa se assim desejarem. Assim, ao aceitarem participarem da pesquisa, concordarão que os resultados sejam divulgados em publicações científicas, desde que seus dados pessoais não sejam mencionados.

Este documento é emitido em duas vias que serão ambas rubricadas em todas as páginas e ao final assinado pelo senhor (a) cuidador familiar e pela pesquisadora, ficando uma via com o cuidador e outra via com a pesquisadora por um período de 5 anos, após o término desse período todos os dados serão incinerados (queimados) ou deletados, para assegurar o sigilo que é de direito de todo pesquisado.

PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA

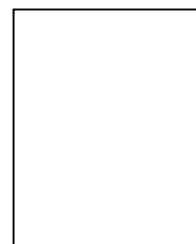
Eu _____

declaro que fui informado (a) dos objetivos da pesquisa de maneira clara e detalhada e que pude esclarecer minhas dúvidas. Tenho conhecimento de que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e de interromper minha participação com a do paciente se assim for desejado, e em caso de dúvidas poderei contatar a qualquer momento a pesquisadora Dinalia Carolina Lopes Pacheco pelo telefone (93) 992272741 ou pelo e-mail dinaliapacheco@hotmail.com.

Sendo assim, declaro que concordo em participar desse estudo e que recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido.

Cuidador Familiar
Participante

Impressão do polegar do cuidador familiar.



Dinalia Carolina Lopes Pacheco
Pesquisadora

Eu _____ pes
quisadora responsável por esta pesquisa declaro que obtive a participação

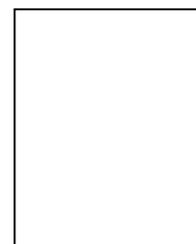
voluntariamente, do cuidador familiar do paciente diagnosticado com doença neurodegenerativa, através de seu consentimento assinando o TCLE. Neste sentido informo que foi explicada de forma clara e detalhado a importância do estudo, os objetivos, os métodos a serem usados e os riscos e benefícios desta pesquisa para o paciente. Afirmo que será garantida a privacidade do paciente e do cuidador e a confidencialidade das informações coletadas e o direito a estes a interromper sua participação a qualquer momento ou a solicitar novas informações.

Sendo assim, declaro que o cuidador familiar do paciente desse estudo recebeu uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido.

Dinalia Carolina Lopes Pacheco
Pesquisadora

Cuidador Familiar
Participante

Impressão do polegar do cuidador familiar.



Santarém, _____ de _____ de 2020.

APÊNDICE V



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
CENTRO DE FORMAÇÃO INTERDISCIPLINAR
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SOCIEDADE, AMBIENTE E QUALIDADE DE VIDA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)- PACIENTE CONTROLE

O (a) Sr (a) paciente usuário selecionado na rede SUS (Sistema Único de Saúde) está sendo convidado (a) a participar deste estudo, voluntariamente, na qualidade de paciente participante controle. Para isso é necessário sua colaboração com este estudo respondendo perguntas abertas e fechadas presente no formulário desta pesquisa, bem como fornecendo amostras biológicas como cabelo e sangue.

A pesquisa justifica-se por sua relevância, devido ao fato de não existirem estudos sobre **“DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: UMA ANÁLISE DE POSSÍVEL CORRELAÇÃO COM A EXPOSIÇÃO MERCURIAL NO MUNICÍPIO DE ITAITUBA-PA”** tem por objetivo investigar possível correlação entre a ocorrência de doenças neurodegenerativas com níveis de mercúrio em grupos de pacientes portadores e não portadores dessas doenças no município de Itaituba-Pá.

Para o registro das informações do senhor (a) paciente controle deste estudo, será utilizado um formulário, o qual contém campos para preenchimentos dos dados que análise o seu perfil epidemiológico. Em relação à sua coleta de matérias biológicas (elemento do corpo do paciente), a responsabilidade de realizá-la será da pesquisadora, a qual fará a coleta de sangue e cabelo por meio de uma metodologia padronizada. Assim, para a coleta de cabelo do senhor (a), será retirada uma mecha e essa será guardada em um envelope de papel para ser enviada para a análise. Em relação à coleta de amostra de sangue do senhor (a), será feita a retirada direto de alguma veia do seu corpo, em um volume de 5 mL, por meio do uso de seringa e agulha, para que depois seja encaminhado para análise.

Todo estudo realizado com seres humanos, possui riscos potenciais, maiores ou menores. Sendo assim, este estudo pode apresentar riscos mínimos, como o seu constrangimento ao responder o formulário ou ao serem colhidas as suas amostras

biológicas. Pensando nisso, será estabelecido um vínculo de confiança e responsabilidade entre pesquisadora e o senhor (a) paciente controle desta pesquisa, e serão realizadas orientações sobre todas as etapas do estudo.

Este estudo também, traz como risco ao senhor (a) a possibilidade da sua identificação na coleta de amostras de sangue e cabelo, mas pensando nisso será realizado uma identificação numérica para preservar e garantir a confiabilidade e o sigilo desta pesquisa. E ao ser realizado a coleta de sangue e cabelo, o senhor (a) está sujeito a perfurações (furadas) indesejadas, ou cortes inadequado de cabelos. Sendo assim, para garantir a segurança do senhor (a), automaticamente o procedimento será interrompido até o seu restabelecimento, e ao senhor (a) será oferecido um comportamento que priorize o seu conforto e que respeite seus direitos como a substituição de equipamento de coleta e em casos de aparecimento de hematomas (marcas roxas) após coleta de sangue, será feito compressas (panos) geladas.

Por outro lado, esta pesquisa trará como benefícios a contribuição para o município de Itaituba-PA, pois se realizará o levantamento das ocorrências de doenças neurodegenerativas em pessoas idosas e também, avaliará a relação do nível de exposição mercurial em grupos de pacientes com patologias neurodegenerativas e pacientes sem essas doenças, para que seja traçado um perfil epidemiológico dos pacientes estudados, para que assim, futuramente com as informações obtidas, possam ser promovidas medidas de prevenção para a sociedade no âmbito da saúde pública e também possam melhorar a qualidade de vida ofertada da população Itaitubense.

A sua participação deve ser de livre escolha, sendo realizada por meio de entrevista e coleta de amostras biológicas, para isso será aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) solicitando sua autorização para responder perguntas contidas no formulário e para serem realizada coleta de amostras biológicas de sangue e cabelo para esta pesquisa.

A sua participação não é para o senhor (a) ser submetido a qualquer tipo de tratamento, somente para fins científicos, além disso, essa sua participação não lhe causará nenhum gasto financeiro com relação ao assunto abordado. Mas também, o senhor (a) não receberá qualquer pagamento e nenhum tipo de recompensa nesta pesquisa, pois a sua participação neste estudo é voluntária tendo o senhor (a) o direito de a qualquer momento recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou

interromper sua participação neste estudo, sua recusa não lhe implicará em qualquer prejuízo. E embasado nas leis vigentes é garantido a você neste estudo o sua compensação, como indenizações, em caso que ocorra prejuízo durante a realização da pesquisa, bem como será garantido o sigilo das informações e anonimato.

Em caso de qualquer dúvida ou questionamento a respeito desta pesquisa o senhor (a), poderá falar com a pesquisadora principal deste estudo, Dinalia Carolina Lopes Pacheco pelo telefone (93) 992272741 ou pelo e-mail dinaliapacheco@hotmail.com ou no endereço do Programa de Pós-Graduação em Sociedade, Ambiente e Qualidade de Vidada UFOPA, localizado na Avenida Mendonça Furtado, 2946 – Fátima – CEP: 68040-470, prédio Amazônia Boulevard. Também se houver dúvidas quanto à condução ética desta pesquisa, o senhor pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Pará (UEPA), campus XII – Tapajós, localizado no endereço: Avenida Plácido de Castro, número 1399, bairro, Aparecida em Santarém-PA. Também pelo telefone: (93)3512-8013 (93)3512-8000 ou pelo e-mail: cepuepa@outlook.com.

O Comitê de Ética tem por objetivo defender o seu interesse no desenvolvimento de pesquisas científicas, como sua integridade e dignidade e também contribuir para desenvolvimento da pesquisa conforme os padrões éticos exigidos. Dessa forma o comitê tem o papel de avaliar e monitorar o andamento do projeto de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade.

O senhor (a) poderá ter acesso aos resultados gerais da pesquisa se assim o desejar. Assim, ao aceitar participar da pesquisa, o senhor (a) concordará que os resultados sejam divulgados em publicações científicas, desde que seus dados pessoais não sejam mencionados.

Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas em todas as páginas e ao final assinado pelo senhor e pela pesquisadora, ficando uma via com o senhor (a) e a outra via com a pesquisadora por um período de 5 anos, após o término desse período todos os dados serão incinerados (queimados) ou deletados (apagados), para assegurar o sigilo que é de direito de todo pesquisado.

PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA

Eu _____

declaro que fui informado (a) dos objetivos da pesquisa de maneira clara e detalhada e que pude esclarecer minhas dúvidas. Tenho conhecimento de que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e poderei interromper minha participação se assim o desejar, e em caso de dúvidas poderei contatar a qualquer momento a pesquisadora Dinalia Carolina Lopes Pacheco pelo telefone (93) 992272741 ou pelo e-mail dinaliapacheco@hotmail.com.

Sendo assim, declaro que concordo em participar desse estudo e que recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido.

Paciente
Participante

Impressão do polegar do paciente controle.



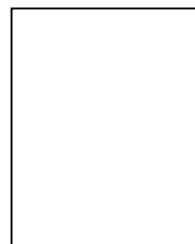
Dinalia Carolina Lopes Pacheco
Pesquisadora

Eu _____ pesq
uisadora responsável por esta pesquisa declaro que obtive a participação voluntariamente do paciente controle, através de seu consentimento assinando o TCLE. Neste sentido informo que foi explicada de forma clara e detalhado a importância do estudo, os objetivos, os métodos a serem usados e os riscos e benefícios desta pesquisa para o paciente. Afirmando que será garantida a privacidade do paciente e a confidencialidade das informações coletadas e o direito a estes a interromper sua participação a qualquer momento ou a solicitar novas informações.

Sendo assim, declaro que o senhor (a) na qualidade de paciente controle desse estudo, recebeu uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido.

Dinalia Carolina Lopes Pacheco
Pesquisadora

Paciente
Participante



Impressão do polegar do paciente controle .

Santarém, _____ de _____ de 2020.

APÊNDICE VI



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
CENTRO DE FORMAÇÃO INTERDISCIPLINAR
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SOCIEDADE, AMBIENTE E QUALIDADE DE VIDA

APÊNDICE VI– Formulário de Registro de Dados com as Características do Perfil do Paciente.

DADOS SÓCIODEMOGRÁFICOS DO PACIENTE	
Código Numérico do Paciente: 01	Idade:
Etnia: () Branca () Preta () Amarela () Parda () Indígena	Sexo: () Masculino () Feminino
Escolaridade: () Ens. Fundamental () Ens. Médio () Graduação () Analfabeto	Escolaridade completa ou incompleta? () Sim () Não
Estado civil: () Solteira () Casada () Outros _____	Profissão: _____
Renda familiar: () 1 salário mínimo () 2 salários mínimos () 3 salários mínimos () 4 ou mais salários mínimos	
Tipo de moradia: () Casa () Apartamento () Outros	Moradia Própria? () Sim () Não
Nº de moradores: () 2 pessoas () 3 pessoas () mais de 3 pessoas	
Paciente possui um cuidador? () Sim () Não	
Nome do cuidador do Paciente: _____	
Cuidador possui parentesco com o paciente? () Sim () Não	
A água utilizada neste domicílio é proveniente de? () Rede geral de distribuição () Poço ou nascente () Terra/ Cascalho	Os alimentos deste domicílio são proveniente de? () Agricultura Familiar/ Feiras () Supermercado/Comércios () Os dois itens anteriores
CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE	
Diagnóstico Médico: _____	
História de Doenças Anteriores: _____	História De Doença Familiar: _____
Paciente faz uso de remédio _____ Sim ou _____ Não Se sim quais são os remédios que faz uso? _____	
Paciente faz tratamento? () Psicológico () Fisioterapêutico () Farmacológico () Os três itens anteriores () Outros _____	
Paciente em sua casa recebe visita de agente comunitário de saúde? () Não () Sim	
Paciente faz consultas pelas Unidades Básicas de Saúde (UBS) () Não () Sim Se sim, com que frequência _____	
Paciente faz/fez acompanhamento com neurologista? () Não () Sim Se sim, quando foi realizado? _____	
O atendimento foi pelo sistema de saúde público () Não () Sim	

O atendimento foi pelo sistema de saúde privado () Não () Sim
Paciente participa de grupo de convívio Sim ___ ou ___ Não. Se sim qual? () Grupo de atividade física () Clubes para terceira idade () Oficinas de memória () Grupos religiosos () outros _____
Paciente já fez uso de substâncias químicas como? () Álcool () Drogas () Cigarro/Tabaco
Paciente já fez uso de algum produto químico no cabelo (tintura/permanentes/alisadores)? () sim () não
Paciente já fez uso alguma vez na vida de xampu que possua selênio? () sim () não
Paciente já trabalhou em garimpo, casa de compra de ouro, ou outra atividade que estejam sujeito a exposição mercurial? () sim, () não. Se sim, quanto tempo? _____
Paciente já fez tratamento odontológico com amalgama (massa preta no dente)? Não () Sim () Quando? _____ Se sim, por quanto tempo utilizou o amalgama? _____
Paciente realizava atividades físicas? () Sim () Não
Paciente consome leite ou derivados diariamente? () Sim () Não
Paciente consome peixe semanalmente? () Sim () Não Se sim com que frequência? () 1 vez () 2 vez () 3 vez () 5 vez () mais de 5 vezes Qual a quantidade por refeição? () 50g, () 100g, () 150g, () 200g. Marque abaixo os peixes que costumam ser consumidos. () Pescada () Pirarucu () Tilápia () Acari () Aracú () Tucunaré () Branquinha () Surumbim () Piranha () Caratinga () Charuto () Piaba () Pirapitinga () Matrinchã () Pacu () Tambaqui () Traira () Curimatã () Sardinha () Mapará () Atum () Dourado () Jaraqui () Pirarara () Filhote () Outros _____ .
Paciente consome carne semanalmente? () Sim () Não Se sim com que frequência? () 1 vez () 2 vez () 3 vez () 5 vez () mais de 5 vezes Qual a quantidade por refeição? () 100g, () 150g, () 200g, () 300g.
Paciente consome duas ou mais porções diárias de frutas ou vegetais? () Sim () Não Marque abaixo as frutas e vegetais que costumam ser consumidas. FRUTAS VEGETAIS

<input type="checkbox"/> Laranja <input type="checkbox"/> Maçã <input type="checkbox"/> Banana <input type="checkbox"/> Abacaxi <input type="checkbox"/> Uva <input type="checkbox"/> Castanha do Pará <input type="checkbox"/> Outros _____	<input type="checkbox"/> Abóbora <input type="checkbox"/> Batata <input type="checkbox"/> Couve <input type="checkbox"/> Tomate <input type="checkbox"/> Cenoura <input type="checkbox"/> Castanha do Pará <input type="checkbox"/> Outros _____
Qual frequência de ingestão de líquido diariamente? <input type="checkbox"/> 1 vez <input type="checkbox"/> 2 vez <input type="checkbox"/> 3 vez <input type="checkbox"/> 5 vez <input type="checkbox"/> mais de 5 vezes	
Na ingestão de água, o paciente costuma consumir quanto? <input type="checkbox"/> 200ml <input type="checkbox"/> 500ml <input type="checkbox"/> 1000ml <input type="checkbox"/> 2000ml <input type="checkbox"/> 3000ml até 5000ml	
Paciente já apresentou episódios de estresse? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Se sim com que frequência no mês? _____	
Paciente já apresentou episódios de ansiedade? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Se sim com que frequência no mês? _____	
Paciente já apresentou episódios de dores de cabeça? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Se sim com que frequência no mês? _____	
Paciente já apresentou episódios de visão embaçada? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Se sim com que frequência no mês? _____	
Paciente já apresentou episódios de diminuição da concentração? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Se sim com que frequência no mês? _____	
Paciente já apresentou episódios de distúrbio do sono (dificuldade para dormir)? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Se sim com que frequência no mês? _____	
Como era o padrão do sono do paciente? <input type="checkbox"/> Dormia bem <input type="checkbox"/> Acordava a noite devido a pesadelos <input type="checkbox"/> Tinha insônias <input type="checkbox"/> Manifestava sinais de inquietação e angústia durante o sono <input type="checkbox"/> Dormia 8 horas ao dia	
Paciente tomava café? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Se sim com que frequência no mês? _____	

APÊNDICE VII



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
CENTRO DE FORMAÇÃO INTERDISCIPLINAR
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SOCIEDADE, AMBIENTE E QUALIDADE DE VIDA

APÊNDICE VII– Formulário de Registro de Dados do Paciente – SEMSA.

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE	
Nome:	Nº do Prontuário:
Data de Nascimento:	Idade:
Sexo: () Masculino () Feminino	Telefone:
DADOS DE MORADIA	
Zona: () Urbana () Rural	Bairro:
Rua:	Nº da Casa:
UBS Referência:	
ACS Responsável pela Família:	
IDENTIFICAÇÃO DA PATOLOGIA	
Diagnóstico Médico:	Data do Diagnóstico:
ACOMPANHAMENTO	
Município: () Sim () Não	
DESFECHO	
Evolução: () Atenção Primária () Atenção Secundária () Atenção Terciária () Óbito	

ANEXOS

ANEXO I - ClinChek® - Control Plasma Control lyophilised / Kontrollplasma lyophilisiert FOR TRACE ELEMENTS / FÜR SPURENELEMENTE

Intended use:

ClinChek® plasma controls are used for internal quality assurance in the occupational and environmental toxicological laboratory as well as in the clinical-chemical one. These lyophilised controls are based on human plasma and are available in two different ranges of concentration. After reconstitution, the controls have to be prepared like patient samples in one series of analyses.

Reconstitution:

Add exactly 3.0 ml of analytical grade or double distilled water to the vial and close it well. Then dissolve the lyophilised material completely. For this purpose we recommend a so-called roller mixer; a treatment of 30 min with such an instrument is sufficient. Otherwise incubate the samples for 1 to 2 hours at room temperature by shaking it carefully from time to time. Prior to use mix the controls well again.

Storage and stability:

Originally closed and stored at 2 - 8 °C the lyophilised plasma control is stable for 48 months, but not longer than the expiration date printed on the label.

After reconstitution the stability of the analytes is:

- at least 8 hours when stored at 15 - 30 °C
- at least 4 days when stored at 2 - 8 °C
- at least 1 month when stored below -18 °C (avoid repeated freezing and thawing)

Notes:

Routine analyses of the controls are performed according to the test procedure for patient samples. The concentrations of the analytes are chosen in ranges where valid results can be obtained. According to quality assurance all ClinChek® controls

have to pass strict quality control procedures during manufacturing. RECIPE guarantees the same stability and constitution for each vial of one lot. The variation of the filling volume is max. +/- 0.5 %. The average residual moisture of this lot is 1.54 %.

Mean values:

The mean values and confidence intervals were established in independent reference laboratories with supervision of RECIPE, according to the guideline of the German Medical Council (RiliBäk) with statistic methods.

For the determination of the trace elements, atomic absorption spectrometry (AAS) was used as well as ICP-MS. Even if you use different techniques of analysis your results should be within the ranges indicated on the data sheet.

Pack size:

ClinChek® Plasma Control

Level I

10 x 3 ml, order no.: 8883

Level II

10 x 3 ml, order no.: 8884

Level I and II

2 x 5 x 3 ml, order no.: 8885

Precautions:

The human plasma that was used for manufacturing the controls was tested for the following infectious markers and found negative: HIV 1/2-, HBV- and HCV-antibodies, hepatitis B-surface antigen, HIV1-, HBV- and HCV-genome (PCR). Nevertheless, the plasma controls should be considered as potentially infectious and treated with appropriate care.

Anwendung:

ClinChek® Kontrollplasmen dienen der internen Qualitätssicherung sowohl im arbeitsund umweltmedizinisch/toxikologischen, als auch im klinisch-chemischen Laboratorium. Es handelt sich um lyophilisierte Plasmakontrollen humanen Ursprungs

mit Sollwerten in zwei Konzentrationsbereichen. Die Kontrollproben werden nach Rekonstitution wie Patientenproben behandelt und sollen in jeder Untersuchungsreihe bzw. Kontrollserie mitgeführt werden.

Rekonstitution:

Der Inhalt eines Fläschchens wird mit exakt 3.0 ml hochreinem bzw. bidestilliertem Wasser versetzt und das Fläschchen anschliessend gut verschlossen. Die lyophilisierten Proben sind dann vollständig aufzulösen. Dafür empfiehlt sich die Verwendung eines sogenannten Roller-Mixers; eine ca. 30 minütige Behandlung auf diesem Gerät erweist sich als ausreichend. Ersatzweise läßt man die Proben unter gelegentlichem vorsichtigem Umschwenken für ca. 1 bis 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Vor dem Gebrauch sind die Proben noch einmal sorgfältig zu mischen.

Lagerung und Haltbarkeit:

Originalverschlossen bei 2 - 8 °C aufbewahrt beträgt die Haltbarkeit der lyophilisierten Plasmakontrolle 48 Monate, jedoch nur bis zu dem auf der Packung angegebenen Verfallsdatum.

Die Haltbarkeit der Analyten in der rekonstituierten Lösung beträgt:

- bei 15 - 30 °C mindestens 8 Stunden
- bei 2 - 8 °C mindestens 4 Tage
- bei < -18 °C mindestens 1 Monat (nur einmal auftauen)

Anmerkungen:

Die Analytik der Kontrollproben kann unter Routinebedingungen analog zur Untersuchung der Patientenproben durchgeführt werden. Die Konzentrationen der zu analysierenden Bestandteile liegen im gut messbaren Bereich. Im Rahmen der Qualitätssicherung werden alle ClinChek® Kontrollen bei der Herstellung einer strengen Qualitätsprüfung unterzogen. RECIPE garantiert für jedes Fläschchen einer Charge gleiche Haltbarkeit und Zusammensetzung. Die Abweichung des

Füllvolumens beträgt max. +/- 0.5 %. Die durchschnittliche Restfeuchte dieser Charge beträgt 1.54 %.

Sollwerte:

Die Sollwerte und Vertrauensbereiche wurden unter der Leitung von RECIPE in unabhängigen Referenzlaboratorien entsprechend der Richtlinie der Deutschen Bundesärztekammer (RiliBäk) mit statistischen Methoden ermittelt.

Für die Sollwertermittlung der Spurenelemente wurde sowohl die Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) als auch die ICP-MS eingesetzt. Methodisch bedingt, v. a. bei Verwendung anderer Analysetechniken, kann es zur Abweichung von den im Datenblatt aufgeführten Angaben bzw. zu Kontaminationen kommen. Die Resultate der Untersuchung sollten jedoch im angegebenen Toleranzbereich liegen.

Packungsgröße:

ClinChek® Kontrollplasma

Level I

10 x 3 ml, Best.Nr.: 8883

Level II

10 x 3 ml, Best.Nr.: 8884

Level I und II

2 x 5 x 3 ml, Best.Nr.: 8885

Vorsichtsmaßnahmen:

Das zur Herstellung der Kontrollen verwendete Humanplasma wurde auf folgende Infektionsmarker untersucht und für negativ befunden: HIV 1/2-, HBV- und HCV-Antikörper, Hepatitis B-Oberflächenantigen, HIV1-, HBV- und HCV-Genom (PCR). Unabhängig davon sollten alle verwendeten Kontrollplasmen als potentiell infektiös angesehen und mit angemessener Sorgfalt behandelt werden.

Anexo II - Parecer 4.015.589, aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade do Estado do Pará (UEPA)

UEPA - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO PARÁ - CAMPUS
XII - TAPAJÓS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: UMA POSSÍVEL CORRELAÇÃO MERCURIAL NO MUNICÍPIO DE ITAITUBA-PA

Pesquisador: DINALIA CAROLINA LOPES PACHECO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 30189020.0.0000.5168

Instituição Proponente: Universidade Federal do Oeste do Pará

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.015.589

Apresentação do Projeto:

Aborda-se no projeto de pesquisa que as doenças neurodegenerativas são um grave problema de saúde, e de caráter socioeconômico, pois ainda não se conhece todas as suas causas de aparecimento, mas sabe-se que a etiologia dessas doenças pode estar relacionada a fatores ambientais, físico-químico, biológicos, genéticos e epigenéticos.

Dessa forma pretende investigar possível correlação entre a ocorrência de doenças neurodegenerativas com níveis de mercúrio em grupos de pacientes portadores e não portadores dessas doenças no município de Itaituba-Pará.

A pesquisa é considerada como um "estudo epidemiológico por meio de uma investigação observacional, que se classifica como analítica caracterizada como caso controle". Ocorrerá a aplicação de formulário semiestruturado e coleta de amostras biológicas de 50 pacientes portadores de doenças neurodegenerativas e 50 voluntários não portadores de doenças neurodegenerativas que tenham idade igual ou superior a 60 anos, durante o período de Maio de 2020 a Julho de 2020.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL: Investigar possível correlação entre a ocorrência de doenças neurodegenerativas com níveis de mercúrio em grupos de pacientes portadores e não portadores dessas doenças no município de Itaituba-Pá.

Endereço: Av. Plácido de Castro, 1399

Bairro: Aparecida

CEP: 68.040-090

UF: PA

Município: SANTAREM

Telefone: (93)3512-8013

Fax: (93)3512-8000

E-mail: cepuepa@outlook.com

UEPA - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO PARÁ - CAMPUS
XII - TAPAJÓS



Continuação do Parecer: 4.015.589

Objetivos Específicos:

- Descrever a prevalência das doenças neurodegenerativas de Alzheimer, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica, encontradas no município de Itaituba-PA;
- Conhecer o perfil epidemiológico de pacientes portadores de doenças neurodegenerativas e não portadores;
- Quantificar os níveis de mercúrio de amostras biológicas plasmáticas e de cabelo, em indivíduos portadores de doenças neurodegenerativas e não portadores, a fim de analisar se há uma possível correlação entre as ocorrências de doenças neurodegenerativas com níveis de mercúrio.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos identificados e as alternativas para minimizá-los propostas são:

- a) o constrangimento dos pacientes (grupo A e B) ao responderem o formulário ou ao serem colhidas as amostras biológicas. E para minimizá-lo "será estabelecido um vínculo de confiança e responsabilidade entre pesquisadora e pacientes e serão realizadas orientações sobre todas as etapas do estudo para que durante realização dos procedimentos não haja intercorrências";
- b) risco de que "alguns pacientes no grupo A não consigam responder as perguntas do formulário, devido ao avançar da doença neurodegenerativa, além de que devido à idade selecionada pode não se alcançar o perfil de pacientes do público alvo, pois alguns pacientes podem já terem evoluído a óbito". Para minimizá-los, "será realizada orientações a respeito do formulário e também será estabelecido um vínculo de comunicação e de confiança entre pesquisadora e os pacientes analisados e seus cuidadores responsáveis, além de que em casos em que o paciente não possa responder os formulários, por motivos de incapacidade física ou mental por conta da evolução da doença encontrada, o cuidador familiar é quem deverá responder o formulário deste estudo e assinar o TCLE";
- c) risco de o cuidador familiar não responder as perguntas do formulário, "devido essas serem bem específicas, mas pensando nisso, como forma de minimizar isto, não será excluída a participação do cuidador na pesquisa, somente essas questões não serão analisadas, sem comprometer a pesquisa";
- d) os grupos A e B apresentam como risco potencial "o fato de que os convidados podem vir a se negarem a serem integrantes da pesquisa como voluntários, já que a esses (grupos A e B) são conferidos o direito de liberdade para adesão ao estudo". Para atenuar essa situação, "será feito esclarecimentos sobre a pesquisa, além disso, a pesquisadora realizará uma comunicação pessoalmente com cada candidato elencado para o estudo, a fim de explicar a importância da

Endereço: Av. Plácido de Castro, 1399
Bairro: Aparecida **CEP:** 68.040-090
UF: PA **Município:** SANTAREM
Telefone: (93)3512-8013 **Fax:** (93)3512-8000 **E-mail:** cepuepa@outlook.com

UEPA - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO PARÁ - CAMPUS
XII - TAPAJÓS



Continuação do Parecer: 4.015.589

pesquisa e da contribuição destes para a sociedade”;

e) risco de possível identificação do paciente “na coleta de amostras biológicas, mas, pensando nisso será realizado uma técnica de identificação numérica para preservar e garantir a confiabilidade e o sigilo desta pesquisa”;

f) ao ser realizado a coleta de amostras biológicas, os integrantes da pesquisa estarão sujeitos a algumas perfurações indesejadas, ou cortes inadequados de cabelos. Para “garantir a segurança do paciente, automaticamente o procedimento será interrompido até o restabelecimento do participante, e a este será oferecido uma conduta que priorize o seu conforto e que respeite seus direitos como, por exemplo, a substituição de equipamento de coleta para facilitar a adesão dos integrantes ao estudo e em casos de aparecimento de hematomas após coleta de sangue, será feito compressas geladas”.

Os benefícios apontados são: a contribuição para o município de Itaituba-PA, “pois se realizará o levantamento das ocorrências de doenças neurodegenerativas em pessoas idosas e também, avaliará a relação do nível de exposição mercurial em grupos de pacientes com patologias neurodegenerativas”; e “contribuirá com a comunidade científica fornecendo embasamentos teóricos, bem como os resultados encontrados no estudo realizado, por meio de divulgação dos dados para contribuir com a produção do conhecimento científico na temática abordada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É pertinente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta a folha de rosto, aceite institucional da Secretária Municipal de Saúde, TCUD e projeto e TCLEs corrigidos.

Recomendações:

No texto do projeto há a necessidade de atenção às regras gramaticais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram sanadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Os(As) Pesquisadores(as) deverão apresentar relatórios parciais informando sobre o andamento da pesquisa, assim como deverão apresentar um relatório final, informando se a pesquisa apresentou alguma intercorrência ética, assim como os principais resultados alcançados pela investigação. Tais relatórios devem ser submetidos a partir da Plataforma Brasil, acessando o projeto de

Endereço: Av. Plácido de Castro, 1399

Bairro: Aparecida

CEP: 68.040-090

UF: PA

Município: SANTAREM

Telefone: (93)3512-8013

Fax: (93)3512-8000

E-mail: cepuepa@outlook.com

**UEPA - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO PARÁ - CAMPUS
XII - TAPAJÓS**



Continuação do Parecer: 4.015.589

pesquisa na janela LISTA DE PROJETOS DE PESQUISA, pelo botão “Detalhar” e então utilizando a ferramenta “Enviar Notificação”.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1516626.pdf	14/04/2020 22:51:38		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEsNovo.pdf	14/04/2020 22:50:21	DINALIA CAROLINA LOPES PACHECO	Aceito
Brochura Pesquisa	ProjetoPDF.pdf	14/04/2020 22:44:38	DINALIA CAROLINA LOPES PACHECO	Aceito
Outros	Modificacao.pdf	14/04/2020 22:38:49	DINALIA CAROLINA LOPES PACHECO	Aceito
Outros	TCDUDPDF.pdf	14/04/2020 22:32:20	DINALIA CAROLINA LOPES PACHECO	Aceito
Brochura Pesquisa	Brochura.pdf	06/03/2020 15:59:17	DINALIA CAROLINA LOPES PACHECO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2.pdf	06/03/2020 15:57:35	DINALIA CAROLINA LOPES PACHECO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE1.pdf	06/03/2020 15:57:10	DINALIA CAROLINA LOPES PACHECO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	06/03/2020 15:56:51	DINALIA CAROLINA LOPES PACHECO	Aceito
Outros	Formulario.pdf	06/03/2020 15:55:08	DINALIA CAROLINA LOPES PACHECO	Aceito
Outros	Aceite.pdf	06/03/2020 15:52:28	DINALIA CAROLINA LOPES PACHECO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	06/03/2020 15:51:38	DINALIA CAROLINA LOPES PACHECO	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	06/03/2020 15:50:08	DINALIA CAROLINA LOPES PACHECO	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Av. Plácido de Castro, 1399
Bairro: Aparecida **CEP:** 68.040-090
UF: PA **Município:** SANTAREM
Telefone: (93)3512-8013 **Fax:** (93)3512-8000 **E-mail:** cepuepa@outlook.com

UEPA - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO PARÁ - CAMPUS
XII - TAPAJÓS



Continuação do Parecer: 4.015.589

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SANTAREM, 08 de Maio de 2020

Assinado por:

**Rodrigo Luis Ferreira da Silva
(Coordenador(a))**

Endereço: Av. Plácido de Castro, 1399

Bairro: Aparecida

CEP: 68.040-090

UF: PA

Município: SANTAREM

Telefone: (93)3512-8013

Fax: (93)3512-8000

E-mail: cepuepa@outlook.com