

## **A exposição crônica ao mercúrio e hipertensão arterial sistêmica: Revisão de literatura**

**Chronic exposure to mercury and systemic arterial hypertension: Literature review**

**Exposición crónica a mercurio e hipertensión arterial sistémica: Revisión de la literatura**

Recebido: 20/05/2022 | Revisado: 06/06/2022 | Aceito: 08/06/2022 | Publicado: 11/06/2022

### **André Luiz Bittencourt de Amorim Farias**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9985-5177>

Faculdade Integrada Brasil Amazônia, Brasil

E-mail: [andrelbamorim@gmail.com](mailto:andrelbamorim@gmail.com)

### **Natasha Ponte Tabosa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3137-5249>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: [natashatabosa@gmail.com](mailto:natashatabosa@gmail.com)

### **Patrícia Michelly Mendonça Viana**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5153-7022>

Faculdade Integrada Brasil Amazônia, Brasil

E-mail: [pmendoncaviana@hotmail.com](mailto:pmendoncaviana@hotmail.com)

### **Adriana Pereira Trindade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9548-8616>

Escola Superior da Amazônia, Brasil

E-mail: [adrianaptrindade@gmail.com](mailto:adrianaptrindade@gmail.com)

### **Julyana Lago Pinto da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-6512>

Escola Superior da Amazônia, Brasil

E-mail: [julyanalps25@gmail.com](mailto:julyanalps25@gmail.com)

### **Claudia Simone Baltazar**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1127-5961>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: [claudiabaltazar@gmail.com](mailto:claudiabaltazar@gmail.com)

### **Renata Suellen Souza Cauper Viana**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4414-3340>

Laboratório Ruth Brazão, Brasil

E-mail: [souzarenata090@gmail.com](mailto:souzarenata090@gmail.com)

### **Waldineia Lobato Garcia**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7429-023X>

Universidade da Amazônia, Brasil

E-mail: [wallsantos27@gmail.com](mailto:wallsantos27@gmail.com)

### **Sara de Souza Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6171-5849>

Instituto Evandro Chagas, Brasil

E-mail: [souza.sarapereira@gmail.com](mailto:souza.sarapereira@gmail.com)

### **Beatriz Oliveira Amaro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8738-6991>

Instituto Evandro Chagas, Brasil

E-mail: [biaammaro@gmail.com](mailto:biaammaro@gmail.com)

### **Resumo**

A exposição ao Hg tem sido amplamente estudada desde o acidente em Minamata. Seus efeitos deletérios eram usualmente associados ao SNC, porém pesquisas recentes revelam esta exposição como possível fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardíacas, como a hipertensão arterial sistêmica. Essa revisão tem como objetivo avaliar uma possível influência da exposição crônica ao mercúrio em eventos de hipertensão arterial sistêmica. Trata-se de uma revisão sistemática, utilizando as bases de dados Lilacs, PubMed e Scielo, com a utilização de palavras-chaves, e aplicação dos critérios de triagem e elegibilidade, bem como filtro afim de selecionar publicações da última década. O estudo identificou 106 artigos em diferentes bases de dados, aonde 6 destes eram duplicados. Na fase de triagem e elegibilidade, foram excluídos 27 e 62 artigos, respectivamente. Assim, apenas 11 artigos foram incluídos para síntese qualitativa. Apesar do Hg ser um metal pesado naturalmente presente no meio ambiente, os profissionais envolvidos com garimpo e populações que apresentam frequente consumo de pescado tomam a frente desta exposição, fato demonstrado pelos altos índices de Hg nas amostras capilares destes indivíduos. Esta exposição crônica causa severo desequilíbrio para diversos sistemas biológicos, inclusive o cardiovascular, entretanto afirmar que isso pode ser

propulsor para o desenvolvimento de HAS pode ser equivocado, e exige estudos mais profundos e minuciosos sejam realizados sobre o tema.

**Palavras-chave:** Intoxicação por mercúrio; Intoxicação por metais pesados; Hipertensão.

#### Abstract

Exposure to Hg has been extensively studied since the Minamata accident. Its deleterious effects were usually associated with the CNS, but recent research reveals this exposure as a possible risk factor for the development of heart diseases, such as systemic arterial hypertension. This review aims to evaluate a possible influence of chronic exposure to mercury in events of systemic arterial hypertension. This is a systematic review, using the Lilacs, PubMed and Scielo databases, with the use of keywords, and application of screening and eligibility criteria, as well as a filter in order to select publications from the last decade. The study identified 106 articles in different databases, where 6 of these were duplicates. In the screening and eligibility phase, 27 and 62 articles were excluded, respectively. Thus, only 11 articles were included for qualitative synthesis. Despite Hg being a heavy metal naturally present in the environment, professionals involved with mining and populations that have frequent fish consumption take the lead in this exposure, a fact demonstrated by the high levels of Hg in the capillary samples of these individuals. This chronic exposure causes severe imbalance to several biological systems, including the cardiovascular system, however, stating that this may be a driving force for the development of SAH may be wrong, and requires deeper and more detailed studies to be carried out on the subject.

**Keywords:** Mercury poisoning; Heavy metal poisoning; Hypertension.

#### Resumen

La exposición al Hg se ha estudiado ampliamente desde el accidente de Minamata. Sus efectos deletéreos solían estar asociados al SNC, pero investigaciones recientes revelan esta exposición como un posible factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardíacas, como la hipertensión arterial sistémica. Esta revisión tiene como objetivo evaluar una posible influencia de la exposición crónica al mercurio en eventos de hipertensión arterial sistémica. Se trata de una revisión sistemática, utilizando las bases de datos Lilacs, PubMed y Scielo, con uso de palabras clave, y aplicación de criterios de tamizaje y elegibilidad, así como un filtro para seleccionar publicaciones de la última década. El estudio identificó 106 artículos en diferentes bases de datos, donde 6 de estos eran duplicados. En la fase de cribado y elegibilidad se excluyeron 27 y 62 artículos, respectivamente. Por lo tanto, solo 11 artículos fueron incluidos para la síntesis cualitativa. A pesar de que el Hg es un metal pesado presente de forma natural en el medio ambiente, los profesionales relacionados con la minería y las poblaciones que tienen un consumo frecuente de pescado llevan la delantera en esta exposición, hecho demostrado por los altos niveles de Hg en las muestras capilares de estos individuos. Esta exposición crónica provoca un grave desequilibrio en varios sistemas biológicos, incluido el sistema cardiovascular, sin embargo, afirmar que esto puede ser una fuerza impulsora para el desarrollo de la HSA puede estar equivocado y requiere estudios más profundos y detallados sobre el tema.

**Palabras clave:** Intoxicación por mercurio; Intoxicación por metales pesados; Hipertensión.

## 1. Introdução

Desde o conhecido acidente na Baía de Minamata, a intoxicação por mercúrio (Hg) tem sido amplamente abordada na literatura, o que confirma seu grande impacto na saúde das populações expostas (Vassalo *et al.*, 2019). Embora este químico apresente alta toxicidade para os sistemas biológicos, ele é utilizado no cotidiano de algumas atividades ocupacionais, a exemplo da odontologia e garimpo (Pagan *et al.*, 2019).

A toxicidade do Hg deve-se à sua rápida interação orgânica quando em contato por qualquer via de introdução. O metal é rapidamente absorvido, órgãos e tecidos sofrem bioacumulação, o que causa danos a níveis mitocondriais e gera quadros de hipóxia, inibição da glicólise, síntese de RNA, DNA, proteínas (Yorifuji *et al.*, 2010). Além disso, pode ocasionar toxicidade e danos aos rins, fígado e ao sistema neurológico (Costa *et al.*, 2020).

O sistema nervoso central (SNC) é reconhecido como principal atingido pelos efeitos deletérios causados pelo Hg. Porém, com o avançar das pesquisas, alguns estudiosos relatam esta exposição como possível fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardíacas, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (Kobal *et al.*, 2004; Jennrich, 2013).

Em consoante a isso, estudos recentes que avaliaram os efeitos da exposição crônica ao Hg a comorbidades cardiovasculares evidenciaram a HAS como um dos principais fatores de agravo. Isto acontece pois o Hg causa depleção no sistema antioxidante, o que afeta diretamente a homeostase do endotélio vascular - responsável por manter os níveis de pressão arterial sistêmica (PAS), além de estimular a produção de vasoconstritores, como a enzima ciclooxigenase (Vassallo *et al.*,

2011).

Desta forma, níveis elevados de biomarcadores para o estresse oxidativo apontam como possível pista clínica para HAS (Rajae *et al.*, 2015). No entanto, o modo como a exposição ao Hg é capaz de afetar os níveis PAS ainda não está bem elucidado, a vista que os impactos desta exposição podem influir na qualidade cardíaca por meio de sua alta neurotoxicidade (Lim *et al.*, 2010).

A presente pesquisa consiste em uma revisão da literatura de artigos que tenham associado a exposição crônica ao Hg a eventos de HAS. Este artigo tem como objetivo identificar se há uma possível influência do Hg sob a HAS, a fim de melhor elucidar os efeitos da exposição mercurial sobre o sistema cardiovascular.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura sobre uma possível influência da exposição crônica ao Hg e eventos de HAS. Para esta pesquisa, foram utilizadas bases de dados como *Pumed*, *SciELO* e *Lilacs* utilizando as palavras-chaves: *Mercury*, *Exposure* e *Hypertension*. Foram utilizados filtros para estabelecer a seleção de artigos dos últimos dez anos (2010 – até janeiro/2020).

Na triagem inicial, foram incluídos os trabalhos que possuíam correlação ao tema de pesquisa, através de análise do título e resumo (Quadro 1). Para a elegibilidade de artigos, foram incluídos trabalhos que: realizaram dosagem de HgTotal em amostras capilares; associaram níveis de Hg com HAS. E os critérios de exclusão de artigos foram: trabalhos que utilizaram outras amostras, senão capilares; artigos que não avaliaram eventos de HAS; e revisões de literatura. Para os artigos selecionados com duplicidade, foram removidos e incluídos utilizando os mesmos critérios de elegibilidade e triagem. Os trabalhos foram selecionados com o auxílio do programa “Rayyan QCRI”. Vale ressaltar que o trabalho pode apresentar risco de viés, pois foi utilizada apenas uma estratégia de busca em três diferentes bancos de dados.

**Quadro 1** - Estratégia de busca utilizada em banco de dados.

Estratégia	Palavras-chaves	Base de dados	Filtro	Nº artigos
1	Mercury and Exposure and Hypertension	LILACS	2010-2020	3
2	Mercury and Exposure and Hypertension	SCIELO	2010-2020	4
3	Mercury and Exposure and Hypertension	PUBMED	2010-2020	99

Fonte: Autores.

## 3. Resultados

O estudo identificou 106 artigos em três diferentes bases de dados, dos quais 6 eram duplicados, e conseqüentemente excluídos. Na fase de triagem, foram excluídos 27 artigos. Ao passo que na fase de elegibilidade, 62 artigos foram eliminados, pois: 11 eram revisão; 32 dosaram Hg em amostras de sangue, urina, unha e solo; 8 não dosaram Hg, ou realizaram cultivo *in vitro*; 5 tratava-se de estudos em intoxicações agudas ou acidentais; 4 sem acesso ao documento completo; 2 apesar de dosarem Hg, não realizam associação da exposição a eventos de HAS. Assim, apenas 11 artigos foram incluídos para síntese qualitativa.

Foram selecionados 11 artigos para síntese qualitativa, dentre estes (Quadro 2) um estudo realizado na circunscrição da Baía de Minamata obteve resultados significativos que apoiam a relação causal entre exposição ao metilmercúrio e eventos de HAS (Yorifuji *et al.*, 2010). E uma publicação levantada nesta revisão avaliou a frequência cardíaca associada a exposição ao Hg em uma comunidade coreana (Lim *et al.*, 2010), encontraram-se resultados que demonstram variabilidade da frequência cardíaca através do desequilíbrio na função parassimpática, mesmo que em baixas doses do elemento químico.

**Quadro 2** - Resultados extraídos de cada estudo revisado.

Artigos	Resultados
Vassallo <i>et al.</i> , 2020	Evidencia a produção de radicais livres e angiotensina II em indivíduos expostos ao Hg.
Yorifuji <i>et al.</i> , 2010	Apoia a relação causal entre exposição ao metilmercúrio e eventos de HAS.
Vassallo <i>et al.</i> , 2011	Evidencia a produção de radicais livres e angiotensina II em indivíduos expostos ao Hg.
Rajae <i>et al.</i> , 2015	Sem significância estatística para uma correlação entre os valores de HgTotal identificados e casos de HAS.
Lim; Chung; Paek, 2010	Demonstra variabilidade da frequência cardíaca através do desequilíbrio na função parassimpática em indivíduos expostos ao Hg.
Afridi <i>et al.</i> , 2014	Demonstra níveis mercuriais significativamente maiores em amostras capilares de indivíduos hipertensos.
Afridi <i>et al.</i> , 2015	Significativa disparidade entre os valores médios de mercúrio capilar ao comparar portadores de HAS com não portadores.
Simões <i>et al.</i> , 2020	O Hg pode ser um fator de aumento da reatividade aórtica, induz ao estresse oxidativo, ativa a via COX-2 e reduz efeitos vasodilatadores.
Fardin <i>et al.</i> , 2020	O HgCl <sup>2</sup> é capaz de acelerar o desenvolvimento da HAS, promover disfunção vascular e reduzir a produção de vasoconstritores.
Nyantika <i>et al.</i> , 2015	Não houve resultados significativos a fim de correlacionar o aumento da PAS ou futuro risco de HAS, a maiores teores de Hg.
Nyantika <i>et al.</i> , 2016	Não houve resultados significativos a fim de correlacionar o aumento da PAS ou futuro risco de HAS, a maiores teores de Hg.

Fonte: Autores.

Uma publicação (Afridi *et al.*, 2014) demonstra níveis mercuriais significativamente maiores em amostras capilares de indivíduos hipertensos. Este mesmo autor, ao estudar as concentrações de Hg em amostras de diferentes marcas de cigarro (Afridi *et al.*, 2015), comparou portadores da HAS com não portadores, e percebeu significativa disparidade entre os valores médios de mercúrio capilar.

Em um estudo com ratos hipertensos relatou que a exposição ao Hg pode ser um fator de aumento da reatividade aórtica, além de ter associado o estresse oxidativo a ativações da via COX-2 e redução de efeitos vasodilatadores em hormônios envolvidos no mecanismo (Simões *et al.*, 2020). Outro estudo realizado com animais (Fardin *et al.*, 2020), demonstra a capacidade do HgCl<sup>2</sup> em acelerar o desenvolvimento da HAS, promover disfunção vascular, reduzir a produção de vasoconstritores, e foram notados mecanismos vasoprotetores da PAS.

Um autor de expertise sobre Hg e sistema cardíaco, publicou dois artigos onde pôde perceber a toxicodinâmica sob o endotélio vascular, e expõe resultados que evidenciam a produção de radicais livres e angiotensina II (Vassallo *et al.*, 2020, 2011). Ao investigar os índices de Hg e níveis de PAS em garimpeiros de uma comunidade de Gana, um estudo identificou eventos de HAS com média de 19,5% do n amostral, porém, sem significância estatística para uma correlação entre os valores de HgTotal identificados (Rajae *et al.*, 2015).

Dois estudos de um mesmo autor não possuem resultados que corroborem com a hipótese desta revisão (Nyantika *et al.*, 2016; 2015), pois não houve resultados significativos que demonstrem correlação com o aumento da PAS ou futuro risco de HAS, a maiores teores de Hg em amostras capilares.

#### 4. Discussão

Tratar sobre a exposição ao Hg é um assunto que ainda carece de diversos esclarecimentos, mais especialmente ainda

ao relacionar esta contaminação a nível cardiovascular. Usualmente, os efeitos da toxicidade mercurial estão associados principalmente ao SNC, entretanto, pesquisas de autores pioneiros na temática revelam o endotélio vascular como alvo para os malefícios do Hg (Vassallo *et al.*, 2020, 2011). Por outro lado, algumas publicações não encontraram resultados significativos a fim de associar a exposição ao Hg como fator de risco para o desenvolvimento de HAS,

A presente pesquisa realizou uma breve revisão sistemática acerca da exposição ao Hg como fator de risco para o desenvolvimento de HAS. Em um panorama geral, os resultados destes trabalhos mostram que ainda há muito o que ser esclarecido, e afirmar que o Hg é um desencadeador de doenças cardiovasculares pode ser prematuro (Rajae *et al.*, 2015, Nyantika *et al.*, 2015, 2016), apesar de alguns parâmetros avaliados identificarem altos níveis mercuriais em amostras capilares de indivíduos hipertensos, com significativa disparidade entre os valores médios de não portadores da HAS, o que pode estar associado ao desequilíbrio sob a função parassimpática e aumento da variabilidade cardíaca (Lim *et al.*, 2010; Afridi *et al.*, 2015).

Nesse sentido, os resultados analisados por este estudo relatam que indivíduos expostos cronicamente ao metal (principalmente por meio do garimpo e consumo de pescado) apresentam níveis médios acima de  $6 \mu\text{g/g}^{-1}$  de Hg em amostras capilares, aonde dentre estes, além dos eventos de HAS terem sido frequentes, outros fatores de risco para cardiopatias também foram identificados, como dislipidemias e diabetes (Yorifuji *et al.*, 2010, Simões *et al.*, 2020, Fardin *et al.*, 2020).

Assim, tais contestações endossam a premissa que o Hg é um químico de importante relevância para o contexto ambiental, e que precisa ser biomonitorado a fim de elucidar os conhecimentos acerca da vigilância em saúde de populações expostas, visto que ainda há muito o que ser esclarecido sobre esta contaminação.

## 5. Conclusão

A exposição crônica ao mercúrio causa graves desequilíbrios para diversos sistemas biológicos, inclusive o cardiovascular, entretanto afirmar que isso pode ser propulsor para o desenvolvimento de HAS pode ser equivocado, e exige que estudos mais profundos e minuciosos sejam realizados sobre a temática.

Com isso, a expectativa futura é a realização de pesquisas clínicas em torno da intoxicação por mercúrio e sua relação em casos de pessoas hipertensas que habitam regiões próximas a garimpos, local que possui um alto nível de exposição por metais pesados, principalmente o mercúrio. Os trabalhadores de garimpos e as populações que habitam próximo a esses locais, consomem frequentemente pescado o que eleva a exposição, e isso é demonstrado pelos altos índices de mercúrio nas amostras capilares desses indivíduos, por isso, é importante estudos nessas áreas para mitigar os efeitos da intoxicação e garantir a vigilância em saúde pública dessas populações.

## Referências

- Afridi, H. I., Kazi, T. G., Talpur, F. N., Kazi, A., Arain, S. S., Arain, S. A., ... & Ali, J. (2014). Interaction between essential elements selenium and zinc with cadmium and mercury in samples from hypertensive patients. *Biological trace element research*, 160(2), 185-196. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-014-0048-y>
- Afridi, H. I., Talpur, F. N., Kazi, T. G., & Brabazon, D. (2015). Assessment of toxic elements in the samples of different cigarettes and their effect on the essential elemental status in the biological samples of Irish hypertensive consumers. *Journal of Human Hypertension*, 29(5), 309-315. <https://www.nature.com/articles/jhh201487>
- Costa, Á. de F., Custódio, F. B., Silva, N. D. O. C., & Labanca, R. A. (2020). Mercúrio em peixes comercializados em Minas Gerais e possíveis riscos associados ao seu consumo. *Research, Society and Development*, 9(9), e105996881-e105996881. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.6881>
- Fardin, P. B. A., Simões, R. P., Schreider, I. R. G., Almenara, C. C. P., Simões, M. R., & Vassallo, D. V. (2020). Chronic mercury exposure in prehypertensive SHRs accelerates hypertension development and activates vasoprotective mechanisms by increasing NO and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production. *Cardiovascular Toxicology*, 20(3), 197-210. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12012-019-09545-6>
- Jennrich, P. (2013). The influence of arsenic, lead, and mercury on the development of cardiovascular diseases. *International Scholarly Research Notices*, 2013. <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/234034/>

- Kobal, A. B., Horvat, M., Prezelj, M., Briški, A. S., Krsnik, M., Dizdarevič, T., ... & Osredkar, J. (2004). The impact of long-term past exposure to elemental mercury on antioxidative capacity and lipid peroxidation in mercury miners. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 17(4), 261-274. [https://doi.org/10.1016/S0946-672X\(04\)80028-2](https://doi.org/10.1016/S0946-672X(04)80028-2)
- Lim, S., Chung, H. U., & Paek, D. (2010). Low dose mercury and heart rate variability among community residents nearby to an industrial complex in Korea. *Neurotoxicology*, 31(1), 10-16. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.10.001>
- Nyantika, A. N., Tuomainen, T. P., Kauhanen, J., Voutilainen, S., & Virtanen, J. K. (2015). Serum long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and future blood pressure in an ageing population. *The journal of nutrition, health & aging*, 19(5), 498-503. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12603-015-0463-6>
- Nyantika, A. N., Tuomainen, T. P., Kauhanen, J., Voutilainen, S., & Virtanen, J. K. (2016). Serum long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and risk of orthostatic hypotension. *Hypertension Research*, 39(7), 543-547. <https://www.nature.com/articles/hr201619>
- Pagan, L. U., Cezar, M. D. M., & Damatto, R. L. (2019). Alterations Resulting from Exposure to Mercury in Normotensive and Hypertensive Rats. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 112, 381-382. <https://doi.org/10.5935/abc.20190025>
- Rajaei, M., Sánchez, B. N., Renne, E. P., & Basu, N. (2015). An investigation of organic and inorganic mercury exposure and blood pressure in a small-scale gold mining community in Ghana. *International journal of environmental research and public health*, 12(8), 10020-10038. <https://www.mdpi.com/1660-4601/12/8/10020>
- Simões, R. P., Fardin, P. B. A., Simões, M. R., Vassallo, D. V., & Padilha, A. S. (2020). Long-term Mercury Exposure Accelerates the Development of Hypertension in Prehypertensive Spontaneously Hypertensive Rats Inducing Endothelial Dysfunction: the Role of Oxidative Stress and Cyclooxygenase-2. *Biological Trace Element Research*, 196(2), 565-578. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-019-01952-8>
- Vassallo, D. V., Simões, M. R., Furieri, L. B., Fiorese, M., Fiorim, J., Almeida, E. A. S., ... & Salaces, M. (2011). Toxic effects of mercury, lead and gadolinium on vascular reactivity. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 44, 939-946. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2011007500098>
- Vassallo, D. V., Wiggers, G. A., Padilha, A. S., & Simões, M. R. (2020). Endothelium: A target for harmful actions of metals. *Current Hypertension Reviews*, 16(3), 201-209. <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/chyr/2020/00000016/00000003/art00008>
- Yorifuji, T., Tsuda, T., Kashima, S., Takao, S., & Harada, M. (2010). Long-term exposure to methylmercury and its effects on hypertension in Minamata. *Environmental Research*, 110(1), 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2009.10.011>