

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ISABELA SOARES DA SILVA

MERCÚRIO E VIGILÂNCIA EM SAÚDE NO BRASIL: ANÁLISES DAS NOTIFICAÇÕES DE EXPOSIÇÃO E INTOXICAÇÃO REGISTRADAS DE 2007 A 2022

ISABELA SOARES DA SILVA

MERCÚRIO E VIGILÂNCIA EM SAÚDE NO BRASIL: ANÁLISES DAS NOTIFICAÇÕES DE EXPOSIÇÃO E INTOXICAÇÃO REGISTRADAS DE 2007 A 2022

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Fármacos e Medicamentos, da Universidade Federal do Pará, como requisito para a qualificação ao grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador (a): Profa. Dra. Maria Elena Crespo López

Coorientador (a): Profa. Dra. Gabriela de Paula Fonseca Arrifano

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

D111m

Da Silva, Isabela Soares. MERCÚRIO E VIGILÂNCIA EM SAÚDE NO BRASIL: ANÁLISES DAS NOTIFICAÇÕES DE EXPOSIÇÃO E INTOXICA DE SILVA DE 2007 A 2022 / Isabela Soares Da Silva, . — 2025.

64 f.: il. color.

Orientador(a): Prof^a. Dra. Maria Elena Crespo López Coorientação: Prof^a. Dra. Gabriela de Paula Fonseca

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Belém, 2025.

1. Mercúrio. 2. Vigilância epidemiológica. 3. Contaminação. 4. Saúde coletiva. 5. Amazônia. I. Título.

CDD 546.663



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 12 / 2025 - PPGCF (11.33.10)

Nº do Protocolo: 23073.034594/2025-61

Belém-PA, 15 de maio de 2025.

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DA ALUNA ISABELA SOARES DA SILVA, DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ.

AOS QUINZE DIAS DO MÊS DE MAIO DO ANO DOIS MIL E VINTE E CINCO, ÀS NOVE HORAS, VIA APLICATIVO GOOGLE MEET, FOI REALIZADA A DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DA ALUNA ISABELA SOARES DA SILVA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - ICS/UFPA, AUTORA DO TRABALHO INTITULADO: MERCÚRIO E VIGILÂNCIA EM SAÚDE NO BRASIL: ANÁLISES DOS CASOS REGISTRADOS DE 2007 A 2022, SOB ORIENTAÇÃO DA PROFA. DRA. MARIA ELENA CRESPO LOPEZ E COORIENTAÇÃO DA PROFA. DRA. GABRIELA DE PAULA ARRIFANO DE OLIVEIRA. A BANCA EXAMINADORA FOI COMPOSTA PELOS SEGUINTES DOCENTES: PROF. DR. ENÉAS DE ANDRADE FONTES JR. - PPGCF/UFPA (EXAMINADOR INTERNO), PROF. DR. BRUNO SANTANA CARNEIRO - IEC (EXAMINADOR EXRTERNO), PROFA. DRA. BARBARELLA DE MATOS MACCHI -ICB/UFPA (EXAMINADORA EXTERNA) E PROFA. DRA. MARIA ELENA CRESPO LOPEZ (PRESIDENTE). APÓS APRESENTÀÇÃO E ARGUIÇÃO, A BANCA CONSIDEROU A ALUNA APROVADA, SENDO LAVRADA A PRESENTE ATA QUE RECEBE A ASSINATURA DOS MEMBROS PRESENTES.

PROF. DR. BRUNO SANTANA CARNEIRO - IEC

SOLO BRUNO SANTANA CARNEIRO - IEC

EXAMINADOR EXTERNO **EXAMINADOR EXTERNO**

Documento assinado digitalmente Data: 16/05/2025 23:43:49-0300 Verifique em https://validar.iti.gov.br

(Assinado digitalmente em 16/05/2025 10:10) BARBARELLA DE MATOS MACCHI PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR ICB (11.30) Matrícula: ###680#2

(Assinado digitalmente em 16/05/2025 09:10) GABRIELA DE PAULA ARRIFANO DE OLIVEIRA PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR ICB (11.30) Matrícula: ###727#5

(Assinado digitalmente em 15/05/2025 11:40) **ENEAS DE ANDRADE FONTES JUNIOR** PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR ICS (11.33) Matrícula: ###548#9

(Assinado digitalmente em 15/05/2025 16:57) MARIA ELENA CRESPO LOPEZ PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR ICB (11.30) Matrícula: ###313#5

Visualize o documento original em https://sipac.ufpa.br/public/documentos/index.jsp informando seu número: 12, ano: 2025, tipo: ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO, data de emissão: 15/05/2025 e o código de verificação: 26b0301d41

ISABELA SOARES DA SILVA

MERCÚRIO E VIGILÂNCIA EM SAÚDE NO BRASIL: ANÁLISES DAS NOTIFICAÇÕES DE EXPOSIÇÃO E INTOXICAÇÃO REGISTRADAS DE 2007 A 2022

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, na Universidade Federal do Pará – UFPA.

Orientador (a): Prof ^a . Dr ^a . Maria Elena Crespo López Coorientador (a): Prof ^a . Dr ^a . Gabriela de Paula Fonseca Arrifano
Aprovada em: 15 de Maio de 2025. Banca:
Prof. Dr. Enéas de Andrade Fontes Júnior / Membro Interno Laboratório de Farmacologia da Inflamação e do Comportamento – UFPA
Prof. Dr. Bruno Santana Carneiro / Membro Externo Instituto Evandro Chagas – IEC
Profa. Dra. Barbarella de Matos Macchi / Membro Externo Laboratório de Neuroquímica Molecular e Celular – UFPA
Prof. José Luiz Martins do Nascimento / Suplente

Laboratório de Neuroquímica Molecular e Celular – UFPA

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à Universidade Federal do Pará e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (ICS/UFPA) por terem me dado a oportunidade de desenvolver este projeto e de crescer dentro do meio acadêmico. Além disso, agradeço ao suporte dado pela FAPESPA e pela CAPES, que possibilitaram a minha dedicação total a este curso. Também gostaria de agradecer aos membros da banca: Prof. Dr. Enéas de Andrade Fontes Júnior, Profa. Dra. Barbarella de Matos Macchi e Dr. Bruno Santana Carneiro, pelas valiosas contribuições para este trabalho.

Agradeço imensamente o acolhimento da minha orientadora, Profa. Dra. Maria Elena Crespo López, que aceitou me guiar nesta jornada. Sua paciência e compreensão foram essenciais nesse período. A cada dia que passa lhe admiro mais e espero que possamos continuar trabalhando juntas. Agradeço aos professores Dra. Gabriela Arrifano e Dr. Marcus Oliveira, que me apoiaram em tantos momentos, e tem sido meus exemplos de dedicação dentro do laboratório.

Agradeço também aos meus colegas do Laboratório de Farmacologia Molecular (ICB/UFPA): Letícia, Amanda, Caio, Camila Lago e Camila Leal, que se tornaram minha família científica. Entre momentos de trabalho e de descontração, vejo que fui presenteada por ter sido encaminhada para esta equipe, pois jamais encontraria um grupo de trabalho melhor que este. Tenho muito orgulho de fazer parte do LFM, por tudo que realizamos e pelo que sei que ainda vamos realizar.

Por fim, agradeço à minha mãe, Sara Raquel Soares, que mais uma vez me deu todo o apoio que eu precisei, como vem fazendo durante toda a minha vida. Minha melhor amiga, minha confidente, minha base, que sempre está comigo nos altos e baixos da vida e me dá todo o suporte possível, mesmo quando eu não mereço.

Obrigada por tudo!

RESUMO

O mercúrio, poluente de grande preocupação para as organizações de saúde mundiais, pode causar danos cardiovasculares e neurais mesmo em níveis baixos, sendo as populações e comunidades tradicionais particularmente afetadas. O Brasil, um dos países signatários da Convenção de Minamata sobre Mercúrio desde 2013, utiliza ferramentas poderosas de vigilância em saúde como o SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação Compulsória) e ainda estabeleceu como obrigatória a notificação de casos suspeitos e/ou confirmados de exposição e/ou intoxicação humana. Considerando que os dados do SINAN direcionam políticas públicas, o presente estudo buscou: i) entender o cenário atual da notificação compulsória dos casos de intoxicação/exposição e suspeita de intoxicação/exposição por mercúrio no Brasil, através da análise da série histórica registrada no SINAN; e ii) contribuir para o avanço da vigilância em saúde brasileira relacionada ao mercúrio, identificando pontos críticos e elaborando recomendações. Nosso estudo detectou 909 casos de exposição/intoxicação por mercúrio registrados no SINAN. Deste total, 52% ocorreram em mulheres, sendo 260 mulheres em idade fértil. Apenas 2 casos ocorridos em gestantes foram oficialmente notificados no sistema, ambos provenientes de Itaituba, no Estado do Pará, epicentro do garimpo no Brasil. Ainda, 43% dos casos envolveram crianças de 0 a 12 anos, reforçando a importância da vigilância em saúde voltada para os casos de exposição/intoxicação por mercúrio no Brasil. Este estudo demonstra uma subnotificação massiva, principalmente na região amazônica, em relação às outras regiões. Outros fatores como: erros na coleta de dados, atrasos na atualização dos dados no sistema, além da falta da identificação do diagnóstico final com o devido código, CID T56.1, referente a intoxicação por mercúrio, também podem estar dificultando o acompanhamento destes casos.

Palavras-chave: Mercúrio; Vigilância epidemiológica; Contaminação; Saúde coletiva; Amazônia.

ABSTRACT

Mercury, a pollutant of significant concern for global health organizations, has the potential to cause cardiovascular and neural harm even at low exposure levels, with traditional populations and communities being particularly at risk. Brazil, one of the signatory countries of the Minamata Convention on Mercury since 2013, uses powerful health surveillance tools such as SINAN (Compulsory Notifiable Diseases Information System). However, the cases of mercury poisoning remain largely unrecognized. To support the effective implementation of the Minamata Convention in Brazil, and given that SINAN data informs public policies, this study aimed to i) assess the current situation regarding the mandatory reporting of mercury poisoning and suspected mercury poisoning cases in Brazil by analyzing historical data from SINAN; and ii) contribute to the improvement of mercury-related health surveillance in Brazil by identifying critical gaps and proposing recommendations. Our study detected 909 cases of mercury exposure/poisoning registered in SINAN. Of these, 52% occurred in women, 260 of whom were women of childbearing age. Only 2 cases involving pregnant women were officially reported in the system, both from Itaituba, in the state of Pará, the epicenter of gold mining in Brazil. Furthermore, 43% of the cases involved children aged 0 to 12 years, reinforcing the importance of health surveillance focused on cases of mercury exposure/poisoning in Brazil. This study demonstrates massive underreporting, especially in the Amazon region, compared to other regions. Other factors such as errors in data collection, delays in updating system data, and the lack of identification of the final diagnosis with the appropriate code, ICD T56.1, referring to mercury poisoning, may also be making it difficult to monitor these cases.

Keywords: Mercury; Epidemiological surveillance; Contamination; Public health; Amazon.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ficha do SINAN para o registro de casos de intoxicação ou suspeita de intoxicação por qualquer substância, com identificação dos campos a serem preenchidos15
Figura 2. Proporções de casos notificados: A – por sexo; B – por idade; C – Quantidade de casos notificados por estado de gestação17
Figura 3. Quantidade de casos notificados: A – por via de exposição; B – Quantidade de casos notificados por circunstância de exposição18
Figura 4. Quantidade de casos notificados por tipo de exposição19
Figura 5. Proporções de casos notificados: A – por tipo de classificação; B – por critério de confirmação; C – Quantidade de casos notificados por código CID-10 de diagnóstico final na ficha de identificação20
Figura 6. Proporções de casos notificados por evolução do caso21
Figura 7. Proporções de casos notificados por tempo do primeiro sintoma até o atendimento21
Figura 8. Distribuição geográfica dos casos de intoxicação por mercúrio no Brasil 22
Figura 9. Números de casos suspeitos/confirmados de exposição/intoxicação mercurial de 2007 a 2022, registrados no SINAN conforme dados obtidos em 21/07/2023 (azul), e conforme os dados obtidos em 28/01/2024 (laranja)23
Figura 10. Números de casos suspeitos/confirmados de exposição/intoxicação mercurial de 2007 a 2022, registrados no SINAN conforme dados obtidos em 21/07/2023 (azul) e conforme dados obtidos em 28/01/2024 (laranja), por região do Brasil.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Proj	porções de	casos	notificados	em r	elação	ao	número	total	de	habitantes
de cada região	o				- 					23

SUMÁRIO

1 INTRODUÇAO	1
1.1 REVISÃO DE LITERATURA	
1.1.1 Intoxicação exógena	2
1.1.2 Toxicologia do mercúrio	3
1.1.3 O histórico das intoxicações por mercúrio	5
1.1.4 A influência das mudanças climáticas sobre a dinâmica do mercúrio ambiente	
1.1.5 Convenção de Minamata e o Sistema de Informação de Agravos de Notifica (SINAN)	_
1.1.6 Sobre o SINAN e outros sistemas de vigilância saúde	
2 JUSTIFICATIVA	. 11
3 OBJETIVOS	
3.1 Objetivo Geral	. 12
3.2 Objetivos Específicos	12
4 METODOLOGIA	
4.1 Extração de dados	. 13
4.2 Estratégia de busca e seleção dos dados	. 13
4.3 Análise dos dados	. 14
5 RESULTADOS	. 15
6 DISCUSSÃO	. 25
6.1 Sobre o cenário da notificação de casos suspeitos/confirmados exposição/intoxicação por mercúrio no Brasil	
6.2 Considerações sobre o SINAN	. 31
7 OUTROS PRODUTOS	. 34
REFERÊNCIAS	. 35
ANEXOS	. 47

1 INTRODUÇÃO

O mercúrio é um metal naturalmente presente no ambiente, que se propaga principalmente através de eventos naturais como erosões e queima de biomassa, e também por ações antrópicas diversas, como atividades industriais, uso de mercúrio na mineração de ouro e em procedimentos odontológicos, entre outros (Brasil, 2021). A emissão na atmosfera e o despejo do mercúrio nas águas de rios e lagos pode resultar na contaminação do solo e das fontes de alimentos das comunidades locais (Crespo-Lopez et al., 2023a; Dack et al., 2023; Brasil, 2021), afetando diretamente a saúde humana.

A Organização Mundial da Saúde considera o mercúrio como uma das dez principais substâncias químicas mais preocupantes em relação à saúde pública (WHO, 2017; Crespo-Lopez et al., 2021). Pessoas intoxicadas por mercúrio podem apresentar sintomas como irritação pulmonar, dermatite de contato, distúrbios dos sistemas visual, auditivo e motor, além de manifestar disfunções nos rins e no desenvolvimento neurológico (WHO, 2017; Olson et al., 2014). No Brasil, ao identificar estes sintomas ou suspeitar de exposição, é obrigatório comunicar e notificar os casos de intoxicação ou suspeita de intoxicação nas unidades de saúde. Essa notificação se realiza no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), plataforma digital que foi lançada em 2007 pelo Ministério da Saúde, a fim de gerar dados passíveis de análise para auxiliar nas tomadas de decisão por parte do poder público.

De acordo às evidências mais recentes, a população brasileira é uma das mais expostas ao mercúrio no mundo (Crespo-Lopez et al., 2021), sobretudo a população amazônica; estudos feitos na região amazônica apontam exposição humana a níveis alarmantes de mercúrio (Santos-Sacramento et al., 2021; Baia-Da-Silva et al., 2024), além dessa alta taxa de emissão liberada particularmente pela queima de biomassa e pela atividade garimpeira.

No intuito de proteger a saúde humana e o meio ambiente das emissões antropogênicas de mercúrio, foi elaborado em 2013 um tratado internacional, a Convenção de Minamata sobre Mercúrio, que propõe diversas estratégias de combate à exposição mercurial. No contexto da saúde humana, a Convenção recomenda aos países signatários que promovam programas para identificar e proteger populações vulneráveis e em risco de contaminação, a implantação de serviços de saúde capazes de prestar cuidados de atenção primária à saúde, além do incentivo às medidas

educativas para a prevenção da exposição (*MINAMATA CONVENTION ON MERCURY*, disponível em https://minamataconvention.org/en/about/convention-text). Considerando que Brasil é signatário da Convenção de Minamata e que os dados do SINAN direcionam as políticas públicas no país, o presente estudo buscou: I) entender o cenário atual da notificação compulsória dos casos de intoxicação e suspeita de intoxicação por mercúrio no Brasil, através da análise da série histórica registrada no SINAN; e II) contribuir para a melhoria da vigilância em saúde brasileira relacionada ao mercúrio, identificando pontos críticos e elaborando recomendações.

1.1 Revisão de literatura

1.1.1 INTOXICAÇÃO EXÓGENA

O agravo classificado como intoxicação exógena, engloba os efeitos prejudiciais à saúde identificados após o contato com um agente tóxico. (Brasil, 2022b). A intoxicação pode ser categorizada como aguda, quando a exposição ao agente tóxico acontece uma única vez ou repetidas vezes dentro de um prazo de 24h; ou crônica, quando se dá a partir de exposições repetidas, muitas vezes, por um longo período. O tipo de substância determina o modo de ação do agente tóxico, enquanto a intensidade da ação é determinada pela dose e tempo de exposição (Brasil, 2020).

Com base em perguntas roteirizadas, é possível coletar informações importantes como a identificação do agente tóxico, da via de exposição, em que circunstância ocorreu a exposição e quanto tempo se passou da exposição até a procura de atendimento médico. De acordo com a Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de Setembro de 2017 (Brasil, 2017), a notificação da suspeita de intoxicação exógena causada por substâncias químicas, incluindo agrotóxicos, gases tóxicos e metais pesados, é de caráter compulsório. Esta notificação deve ser feita semanalmente, quando há registro de histórico de exposição, sintomas ou sinais, ou ainda alterações em exames laboratoriais dos pacientes. O diagnóstico destas intoxicações pode ser feito com base em avaliação clínica, clínico-epidemiológica ou laboratorial, onde são analisados os sintomas, a história pregressa do indivíduo em relação à exposição relatada e os exames diagnósticos, respectivamente (Brasil, 2018).

As intoxicações exógenas, sejam acidentais ou intencionais, são grandes causadoras de agravos de saúde. Cerca de 3% da população mundial se intoxica

anualmente (Zambolim et al., 2008), e as substâncias que causam intoxicações exógenas podem ser de origem sintética, como medicamentos, produtos de uso domiciliar ou industrial, pesticidas e drogas de abuso; ou ainda de ocorrência natural no meio ambiente, como plantas, alimentos, animais peçonhentos ou metais, como o mercúrio. Dentre todas essas substâncias, o mercúrio se destaca já que o Brasil está entre os 5 países do mundo que mais emitem mercúrio para o ar (UNEP, 2018).

1.1.2 TOXICOLOGIA DO MERCÚRIO

O mercúrio, metal naturalmente presente na natureza, é um agente tóxico responsável por grandes danos ecotoxicológicos e prejuízos irreversíveis para a saúde humana (Nordberg et al., 2007), merecendo atenção da população e do poder público. A propagação do mercúrio no ambiente pode partir de eventos naturais, como as erosões do solo e a evaporação (Farina et al., 2013; Pestana et al., 2019).

Outras atividades que espalham o mercúrio no ambiente são as ações antropogênicas, que envolvem as atividades industriais, uso de mercúrio para amalgamação em procedimentos odontológicos e atividades de mineração, além do uso deste metal na fabricação de equipamentos de saúde e lâmpadas fluorescentes, entre outras (Pavlogeorgatos et al., 2002). Por se tratar de um uma substância tão recorrente, é necessário conhecer a toxicologia do mercúrio, para assim compreender os efeitos nocivos deste metal para a saúde e prevenir a ocorrência da exposição.

Existem diversas vias de exposição ao mercúrio, como a inalação do ar contaminado, o consumo de alimentos contaminados ou exposição por contato com a pele, sendo possível ainda a exposição através de amálgamas usadas em procedimentos odontológicos (Sanna et al., 2002). A toxicocinética do mercúrio depende da espécie do metal e da via de exposição (Pavlogeorgatos & Kikilias, 2003).

O mercúrio na forma de vapor, conhecido como mercúrio elementar (Hg⁰), tem a capacidade de se deslocar pelo ar por extensas distâncias, sendo parcialmente capturado nas copas e folhas das árvores (Crespo-Lopez et al., 2021). A absorção do vapor de mercúrio no corpo humano acontece via inalação, através das células alveolares (Crespo-Lopez et al., 2022). Em seguida, a enzima catalase oxida o mercúrio elementar em sua forma bivalente (Hg²⁺) e se distribui no organismo através do tecido sanguíneo, se acumulando no sistema nervoso central (USEPA, 1997;

Branco et al., 2021). A excreção é realizada principalmente através da urina e das fezes (Pavlogeorgatos & Kikilias, 2003).

Já o metilmercúrio (MeHg) é produto da metilação do mercúrio inorgânico pelas bactérias metanogênicas que ocorre nas águas dos rios e lagos contaminados. As pessoas são expostas ao MeHg principalmente pela ingestão de peixes piscívoros, que apresentam maior quantidade de mercúrio devido aos fenômenos de bioacumulação e biomagnificação ao longo da cadeia alimentar (Crespo-Lopez et al., 2023a). O trato gastrointestinal pode absorver mais de 90% do MeHg ingerido (Pavlogeorgatos & Kikilias, 2003), que libera radicais de oxigênio e, por sua vez, provocam o processo em cadeia de peroxidação lipídica da membrana celular, causando danos significativos às células (Hong et al., 2012). Além disso, o mercúrio é capaz de interagir com diversas enzimas, inibindo assim a catalisação de reações metabólicas essenciais para o corpo humano (WHO, 1989; Pavlogeorgatos & Kikilias, 2003).

A distribuição do MeHg acontece pela corrente sanguínea. O metal tem a capacidade de atravessar barreiras biológicas como a hematoencefálica e a placentária (Magos e Clarkson, 2006), acumulando no cérebro, na placenta de mulheres gestantes (com potencial de intoxicar o feto) e no cabelo (Crespo-Lopez et al., 2023a). A excreção do MeHg acontece principalmente através das fezes, e em menor medida na urina (Nordberg et al., 2007; Pavlogeorgatos e Kikilias, 2003).

Tanto o mercúrio elementar quanto o metilmercúrio, entre outras espécies de mercúrio, podem causar danos irreversíveis à saúde, especialmente ao cérebro, já que são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, podendo afetar os sistemas visual, auditivo e motor (WHO, 2017; Olson et al., 2014; Crespo-Lopez et al., 2022); além de causar nefrotoxicidade e danos cardiovasculares (Bridges e Zalups, 2017; Santos-Sacramento et al., 2021; Lopes-Araújo et al., 2023).

A exposição crônica ao mercúrio pode ainda ser genotóxica de diversas maneiras, afetando as vias de reparo do DNA, gerando radicais livres e aumentando o stress oxidativo (Crespo-Lopez et al., 2009; Roque et al., 2021). Ainda, a suscetibilidade genética pode modular as consequências da exposição ao metal (Arrifano et al., 2018; Crespo-Lopez et al., 2023).

Embora os sintomas da intoxicação por metilmercúrio tenham sido inicialmente reportados ainda no século 19 (Grandjean et al., 2010; Yokoyama, 2018), só foram bem descritos a partir do ocorrido na Baía de Minamata (Japão), na década de 1950,

onde uma fábrica da empresa Chisso Corporation despejava os rejeitos de suas atividades industriais todos os anos, no período de 1932 a 1968. Estes rejeitos contaminaram a baía com mercúrio inorgânico e orgânico e provocaram um grande desequilíbrio ambiental (Akito et al., 2014), atingindo também a saúde dos moradores da região, especialmente pelo consumo de peixes e frutos do mar contaminados.

1.1.3 O HISTÓRICO DAS INTOXICAÇÕES POR MERCÚRIO

O mercúrio tem sido usado por milênios em diversos tipos de atividade, desde a medicina tradicional até a mineração e a indústria. No entanto, seus efeitos nocivos à saúde humana e ao meio ambiente são conhecidos e diversos casos de intoxicação por mercúrio foram registrados ao longo da história (Clarkson e Magos, 2006). Alquimistas e outros trabalhadores da Idade Média já relatavam intoxicação por mercúrio pela manipulação do metal. No século 18, o uso do mercúrio no tingimento de chapéus de feltro causou problemas neurológicos em chapeleiros, como o famoso "Mad Hatter" retratado na história de Alice no País das Maravilhas.

No século 20, além do acidente na baía de Minamata, houve também casos de intoxicação por mercúrio em dentistas e pacientes devido ao uso de amálgama dentária. Ainda, houve a preocupação despertada pela exposição de crianças ao Timerosal, espécie de mercúrio que era utilizada como conservante em vacinas. Nesse contexto vale ressaltar que: i) o timerosal usado em produtos médicos tem um histórico de ser muito seguro, ii) numerosos estudos já demonstraram que as baixas doses de timerosal usadas nas vacinas não produzem nenhum dano evidente, fora vermelhão e ligeira inflamação local no local da injeção, e iii) numerosos estudos epidemiológicos bem desenhados e conduzidos demonstraram que o timerosal nas vacinas não contribui para o desenvolvimento de autismo ou qualquer alteração neuropsicológica (CDC, 2024a). De fato, mesmo depois que o timerosal foi removido de quase todas as vacinas infantis, as taxas de autismo continuaram a aumentar, o que é o oposto do que seria esperado se o timerosal causasse autismo (CDC, 2024a).

Na América do Sul, o uso do mercúrio está intrinsecamente associado às atividades de mineração, especialmente na Amazônia (Lacerda, 1997; Crespo-Lopez et al., 2023b; Donkor et al., 2024), causando sérios riscos para populações indígenas e ribeirinhas. Embora a intensificação do garimpo na década de 1980 já tenha causado diversos danos à saúde da população local e ao ambiente, esta atividade

(principalmente o garimpo ilegal) teve impacto ainda maior entre os anos de 2016 e 2022 (WWF, 2022; Cortinhas Ferreira Neto et al., 2024).

Populações amazônicas como as comunidades indígenas Yanomami e Munduruku já tiveram casos de contaminação por mercúrio reportados (Vega et al., 2018; Vasconcellos et al., 2021), associados principalmente a proximidade destas comunidades às áreas de garimpo e ao consumo de peixe contaminado. Ainda, outro estudo demonstrou que os níveis de mercúrio no cabelo de adultos amazônidas chegaram a variar entre 2 e 10 vezes acima dos valores de referência recomendados pela OMS e pela US EPA (Santos-Sacramento et al., 2021; WHO, 2008), devido a exposição ocorrida principalmente por meio do garimpo e do consumo de peixes contaminados.

Casos como estes reforçam a preocupação com a saúde ambiental e, principalmente, com a saúde humana. Tanto a exposição aguda quanto a crônica ao mercúrio podem causar efeitos irreversíveis aos indivíduos expostos, sendo de extrema importância a implementação de diretrizes políticas e clínicas capazes de prevenir a exposição e mitigar seus efeitos.

1.1.4 A INFLUÊNCIA DAS MUDANÇAS CLIMÁTICAS SOBRE A DINÂMICA DO MERCÚRIO NO AMBIENTE

Outro fator que contribui para a propagação e acúmulo do mercúrio no ambiente é o conjunto de mudanças climáticas que o planeta vem enfrentando. As alterações de velocidade e direção das correntes de ar promovem a dispersão do mercúrio para a atmosfera, onde pode ser transportado por longas distâncias e se fixar em áreas remotas, como o Ártico (Stern et al., 2012; Dastoor et al., 2022). Nesta região, o degelo do Permafrost, camada de solo permanentemente congelada, libera grandes quantidades de mercúrio que estavam retidas há milhares de anos (Schaefer et al., 2020; Chételat et al., 2022). Este degelo pode retomar a decomposição microbiana da matéria orgânica e, consequentemente, liberar mercúrio, afetando ecossistemas aquáticos e contaminando a vida marinha.

As mudanças nos padrões de chuvas, também influenciadas pelas mudanças climáticas, alteram a distribuição do mercúrio no ambiente (Sonke et al., 2022), espalhando sedimentos contaminados para áreas mais amplas e intensificando a exposição de comunidades humanas e ecossistemas. Deste modo, regiões que antes

não eram consideradas de risco passem a ser contaminadas, enquanto outras podem ter a contaminação agravada. Na Amazônia, temperaturas mais altas e períodos de seca intensos têm contribuído para o aumento de incêndios e queimadas. Esses eventos liberam novamente para a atmosfera o mercúrio que havia sido retido pela vegetação, aumentando a emissão desse poluente. Os intensos períodos de seca também afetam os ciclos migratórios de peixes amazônicos, promovendo a concentração de mercúrio nesses animais e fortalecendo a contaminação da cadeia alimentar (Crespo-Lopez, 2025).

Em vista da influência das mudanças climáticas sobre a liberação, transporte e bioacumulação do mercúrio no ambiente, é evidente a urgência de ações coordenadas para mitigar os impactos destes eventos sobre os ecossistemas e a saúde humana. Nesse contexto, iniciativas internacionais como a Convenção de Minamata sobre o Mercúrio exercem um papel fundamental ao estabelecer diretrizes para a redução das emissões desse metal tóxico, promovendo a cooperação entre os países signatários. Além disso, a vigilância epidemiológica por meio de sistemas como o SINAN se torna essencial para monitorar e analisar os casos de contaminação por mercúrio no Brasil, especialmente em populações vulnerabilizadas por mudanças ambientais e atividades humanas.

1.1.5 CONVENÇÃO DE MINAMATA E O SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (SINAN)

A fim de proteger a saúde humana e o ambiente dos efeitos nocivos do mercúrio, foi criada em 2013 a Convenção de Minamata sobre Mercúrio, tratado assinado por 151 países (*MINAMATA CONVENTION ON MERCURY*, disponível em https://minamataconvention.org/en/parties). O Brasil foi um dos países que assinou e ratificou o tratado. Entretanto, não há políticas públicas de biomonitoramento humano do mercúrio (Crespo-Lopez et al., 2021). Nesse contexto, o projeto de lei PL 1011 (Brasil, 2023c) protocolado em 2023, elaborado pela nossa equipe em parceria com a Rede Amazônica de Clínicas de Direitos Humanos, segue tramitando no Plenário do Senado Federal até a data atual, buscando instituir uma política nacional de prevenção da exposição ao mercúrio no país.

Embora o Brasil ainda não possua um protocolo clínico oficial para prevenir/tratar os efeitos do mercúrio na saúde humana, o Ministério da Saúde possui

ferramentas extremamente úteis no controle epidemiológico de diversas doenças e agravos, dentre eles a intoxicação por mercúrio. Uma destas ferramentas é o SINAN, que ajuda a captar dados dos indivíduos acometidos por doenças e agravos de notificação compulsória, revelando o cenário da população atingida por cada agravo, e que orienta a dedicação de recursos nas políticas públicas de saúde (BRASIL, 2007).

1.1.6 SOBRE O SINAN E OUTROS SISTEMAS DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

O SINAN, desenvolvido no início da década de 1990, é um sistema digital que tem como objetivos principais a coleta e o processamento de dados referentes a doenças e agravos em todo o território nacional. O SINAN foi criado para ser a principal fonte de dados destinada a estudar a evolução natural de um agravo ou doença, avaliar sua magnitude como problema de saúde na população, identificar surtos ou epidemias, e formular hipóteses epidemiológicas a serem investigadas sobre o perfil de morbidade da população brasileira (Brasil, 2022a). No período de implantação, a administração nacional do sistema foi atribuída ao Centro Nacional de Epidemiologia - Cenepi, atualmente conhecido como Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (Laguardia et al., 2004). Essa implementação contou com o suporte do DATASUS, serviço responsável pelo processamento de dados de saúde do Sistema Único de Saúde - SUS.

Durante a fase de testes, o SINAN foi introduzido em diversos municípios sem aderir a um protocolo oficial, resultando na ausência de controle por parte dos órgãos federais e estaduais. Isso contribuiu para a coleta de dados de forma aleatória, até mesmo de agravos que não constavam na relação de doenças de notificação compulsória nacional (Brasil, 2010; 2023a). Sem critérios adequados, o sistema passou a apresentar sobrecarga de dados, além de problemas no funcionamento da plataforma (De Souza e Domingues, 2009; Laguardia et al., 2004). Apenas em 1998, mediante portaria ministerial (Portaria Funasa/MS n.º 73, de 9 de março de 1998), o SINAN foi regulamentado, passando a exigir a alimentação regular dos dados de notificação dos agravos.

Após passar por várias atualizações de sistema operacional (Brasil, 2022a), o sistema tem funcionado sob as versões SINAN Net, plataforma offline implantada nos municípios; e SINAN Online, inicialmente criado para ser a versão final do sistema.

Por não se adequar às exigências do SUS, o SINAN Online permanece funcionando apenas para coleta de dados de dengue e chikungunya (Brasil, 2023b). A relação completa de doenças e agravos de saúde abrangidos pelo SINAN consta na Lista de Doenças de Notificação Compulsória, disponível no website do Ministério da Saúde (https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svsa/) onde também pode ser consultada a periodicidade da coleta dos dados de cada agravo.

Profissionais da saúde como médicos e enfermeiros são responsáveis pela coleta dos dados, conduzindo uma anamnese detalhada dos pacientes para identificar os sintomas suspeitos. Para padronizar a coleta dos dados, são utilizadas Fichas de Notificação/Investigação, com campos a serem preenchidos com os dados dos pacientes. Os dados são categorizados em 3 grupos: os campos-chave, necessários para a identificação básica do caso; os campos obrigatórios, com informações cruciais para a notificação e investigação adequada; e os campos essenciais, que reúnem dados importantes para a projeção de um panorama epidemiológico (Brasil, 2018).

O diagnóstico precisa ser identificado na ficha pelo código de Classificação Internacional de Doenças (CID), ao concluir a análise do caso. O CID, elaborado e publicado pela Organização Mundial da Saúde, é uma classificação de doenças e agravos que permite a padronização das terminologias destes agravos em diferentes regiões do mundo (WHO, 2024a). A partir das terminologias padronizadas nessa classificação, é possível fazer análises de dados epidemiológicos, como os de intoxicação exógena.

Conforme as orientações do Ministério da Saúde, no Brasil exposições/intoxicações e suspeitas de exposições/intoxicações por qualquer tipo de substância (exposição ambiental ou ocupacional ao mercúrio, overdoses de drogas de adição, tentativas de suicídios com medicamentos etc.) de notificação compulsória precisam ser identificadas no SINAN sob o mesmo código, o CID T65.9, que é referente aos efeitos tóxicos de substância não específica (ver a ficha correspondente na página 13). No campo de conclusão (campo número 65 na ficha de notificação), é possível registrar a evolução do caso, além de fazer a devida comunicação em caso de um acidente de trabalho. Cabe destacar que a responsabilidade da notificação é do município onde foi detectado o caso, sendo de caráter obrigatório para médicos e demais profissionais da saúde, além dos profissionais responsáveis pelos serviços de assistência em saúde, tanto no setor público quanto no privado (Brasil, 2022b).

Posteriormente, as notificações são computadas no SINAN Net, gerando uma base de dados disposta em tabelas. Por se tratar de um formulário com grande quantidade de dados importantes, e para manter o sigilo dos dados dos pacientes, as informações são transferidas para as tabelas por meio de códigos específicos de cada tipo de ficha. Existe um dicionário que auxilia na tradução destes códigos em informações para posterior análise (Brasil, 2022b), permitindo que os dados sejam acessíveis tanto para profissionais da saúde, quanto para a comunidade.

Ao redor do mundo, podem ser encontrados outros exemplos de sistemas de vigilância em saúde dedicados ao monitoramento da exposição e intoxicação por mercúrio, embora de forma ainda limitada e muitas vezes indireta. Nos Estados Unidos, o NNDSS (*National Notifiable Diseases Surveillance System*) inclui a intoxicação por metais pesados, como o mercúrio, entre as notificações de alguns estados, com dados frequentemente captados por agências como a ATSDR (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*), que também realiza estudos de exposição ambiental (CDC, 2024b). Na Europa, o sistema TESSy (*The European Surveillance System*) registra dados relacionados a exposições ambientais e doenças não transmissíveis emergentes, incluindo intoxicações por substâncias químicas, embora a cobertura dependa dos sistemas nacionais de cada país (ECDC, 2024).

A nível global, a Organização Mundial da Saúde, por meio do GHO (*Global Health Observatory*) e de relatórios associados ao cumprimento da Convenção de Minamata, monitora indicadores sobre exposição humana ao mercúrio, particularmente em populações vulneráveis como povos indígenas e comunidades ribeirinhas em áreas de garimpo (WHO, 2024b). Ainda que não haja um sistema mundial específico para notificações de intoxicação mercurial, essas ferramentas fornecem dados importantes para avaliar riscos, apoiar políticas públicas e embasar ações de vigilância ambiental e epidemiológica.

2 JUSTIFICATIVA

Considerando o cenário de exposição mercurial na Amazônia e o perigo que essa exposição representa à saúde humana, os dados obtidos pelo SINAN orientam as estratégias do Estado para a prevenção da exposição e mitigação dos sintomas de intoxicação na forma de políticas públicas. Esta ferramenta é assim imprescindível para delinear o panorama da situação da população diante do constante risco de exposição e intoxicação por mercúrio, levantamento especialmente importante para o acompanhamento das populações vulnerabilizadas que residem na Amazônia, visto que o acesso à assistência médica, principalmente a especializada, é limitado nesta região.

Dessa maneira, a análise minuciosa da série histórica registrada no SINAN possibilita (I) entender qual é o cenário de dados de que dispõe o Estado para o desenvolvimento de políticas públicas diante da exposição e intoxicação mercurial na Amazônia; além de, (II) com base nos dados obtidos a partir desta análise e nos dados disponíveis na literatura científica, recomendar melhorias que potencializem a eficácia do SINAN no combate aos agravos por mercúrio em uma região densamente afetada e altamente vulnerabilizada.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Entender o cenário atual de casos notificados de intoxicação e suspeita de intoxicação por mercúrio no Brasil identificando pontos críticos nas análises dos dados e elaborando recomendações para a melhora da notificação e qualidade dos dados.

3.2 Objetivos Específicos

- Obter os casos de intoxicação exógena registrados no SINAN de 2007 a 2022;
- Desenvolver uma estratégia sistemática de procura de casos específicos relacionados com mercúrio em toda a série histórica;
- Selecionar e extrair os dados dos casos específicos relacionados com mercúrio no Brasil;
- Analisar os dados de acordo com as categorias investigadas na ficha de notificação individual;
- Sugerir melhorias baseadas nas análises dos casos e conclusões;

4 METODOLOGIA

4.1 Extração de dados

Os dados de intoxicação exógena captados pelo SINAN foram extraídos de planilhas disponibilizadas online pelo DATASUS (acesso através do link https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/). As planilhas anuais contêm dados compilados do período de 2007 a 2022. As planilhas foram obtidas em 28/01/2024. A planilha referente ao ano de 2023 ainda não estava disponível até a data da busca (28/01/2024). Ainda, as planilhas foram comparadas com uma análise prévia realizada com os dados obtidos em 21/07/2023. Devido a grande quantidade de dados compilados, o DATASUS disponibiliza os arquivos compactados. Estes arquivos foram convertidos com auxílio do *prompt* de comando do Windows para um formato legível no programa Excel. No anexo I, podem ser encontradas imagens do processo de extração e seleção dos casos.

4.2 Estratégia de busca e seleção dos casos

O dicionário de dados do SINAN Net (https://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Notificacao Individual/DIC DADOS NET---Notificao-Individual rev.pdf), disponibilizado pelo Ministério da Saúde, foi utilizado para fazer a tradução dos códigos das fichas de notificação em dados categóricos, para viabilizar as análises.

Usando a ferramenta "Localizar" do programa Excel foi realizada a procura dos casos registrados a cada ano com os descritores a seguir: "amalgama", "azougue", "barômetro", "bateria", "calomelano", "cinábrio", "esfigmomanômetro", "Hg", "MeHg", "metilmercúrio", "dimetilmercúrio" "lâmpada", "termômetro", "pilha" e "mercúrio". Posteriormente, foi realizada a revisão manual dos casos remanescentes para verificar possíveis erros. Assim, casos registrados com alguns erros ortográficos e/ou de digitação, como "mercrio", "mercuirio", "macurio", "marcurio", "mercuruo", "mercuro" e "mercury", foram também selecionados.

A busca e análise de dados foi feita por duas integrantes do Laboratório de Farmacologia Molecular da UFPA, de maneira independente, porém, seguindo o mesmo protocolo, para assegurar a precisão da busca. Em caso de discordância entre as integrantes da pesquisa, a busca foi refeita individualmente e em seguida, foram

conferidos quais termos estavam faltando ou excedendo em cada busca. A tomada de decisões finais foi realizada em conjunto com a orientadora deste trabalho, baseada nos resultados e contexto.

Todos os casos que incluíram lâmpadas fluorescentes foram inclusos. Outros casos relacionados a lâmpadas, sem identificação de que fossem fluorescentes e que não fizeram menção ao mercúrio como um dos agentes tóxicos ou princípios ativos, foram excluídos da pesquisa. Embora os casos que envolveram baterias e pilhas que não mencionaram mercúrio também tenham sido excluídos, visto que o Brasil já disponibiliza pilhas e baterias livres de mercúrio para compra e venda, uma análise adicional com estes casos também foi feita, para fins de comparação. Casos que envolveram "pinhão mercúrio", "caroço" ou "semente de mercúrio" também foram excluídos, por se tratar do vegetal da espécie *Jatropha multifida*, conhecida popularmente por suas propriedades medicinais (Vieira et al., 2021).

4.3 Análise dos dados

A análise dos dados foi feita com base em cada categoria registrada nas fichas de notificação, como faixa etária, idade gestacional, sexo, raça, tipo de exposição, via de exposição, local da exposição, circunstância da exposição, escolaridade, critério de confirmação, evolução do caso e tempo do primeiro sintoma até a procura por atendimento médico. Os dados foram analisados no programa Excel, por meio de tabelas dinâmicas.

5 RESULTADOS

As planilhas obtidas estavam compostas por colunas codificadas de dados. Os códigos das colunas foram comparados com a ficha de notificação (Figura 1) e identificados a qual campo da ficha correspondia cada código e as opções que apresentava (múltipla escolha, descrição livre etc.).

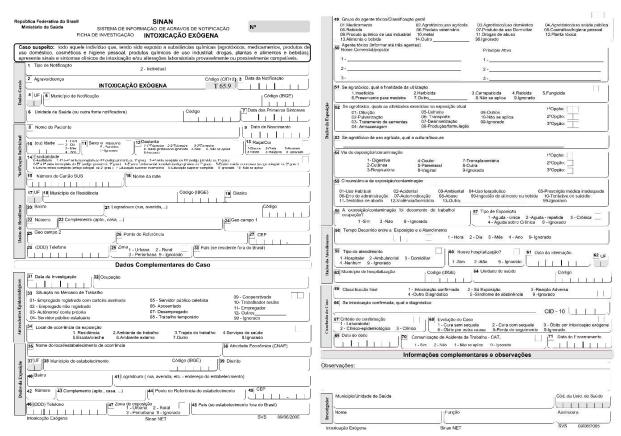


Figura 1. Ficha do SINAN para o registro de casos de intoxicação ou suspeita de intoxicação por qualquer substância, com identificação dos campos a serem preenchidos.

Durante dezesseis anos, período que compreende a implementação do SINAN no Brasil até a data da obtenção dos dados no website do DATASUS (28/01/2024), o SINAN registrou um total de 1.658.565 casos de intoxicação exógena na plataforma digital. Vale ressaltar a grande dificuldade encontrada para a visibilização dos casos especificamente relacionados com mercúrio dentro desses mais de milhão e meio de casos registrados sob o mesmo código T65.9, ao não existir obrigatoriedade de qualquer informação adicional uniformizada que pudesse ser usada para uma identificação mais específica. Assim, houve que realizar a estratégia de busca e seleção descrita na metodologia, analisando de forma manual a maior parte das fichas.

No nosso estudo, cada caso foi assim analisado conforme o protocolo encontrado na Metodologia, aplicando os critérios de inclusão e exclusão anteriormente descritos. Essa análise forneceu um total de 909 casos registrados no SINAN de exposição/intoxicação ou suspeita de exposição/intoxicação por mercúrio. Ao analisar esses casos, foi observado que 52% dos casos envolveram pessoas do sexo feminino (Figura 2, A).

Dentre os casos registrados em mulheres, 54,6% foram de mulheres em idade fértil, incluindo uma gestante no 2º trimestre de gestação, e outras duas gestantes de idade gestacional registrada como "ignorada" (Figura 2, C). Preocupantemente, mais da metade de todos os casos notificados foram de crianças e adolescentes (Figura 2B). Dos 389 casos em crianças (Figura 2B), 35 foram menores de 1 ano de idade.

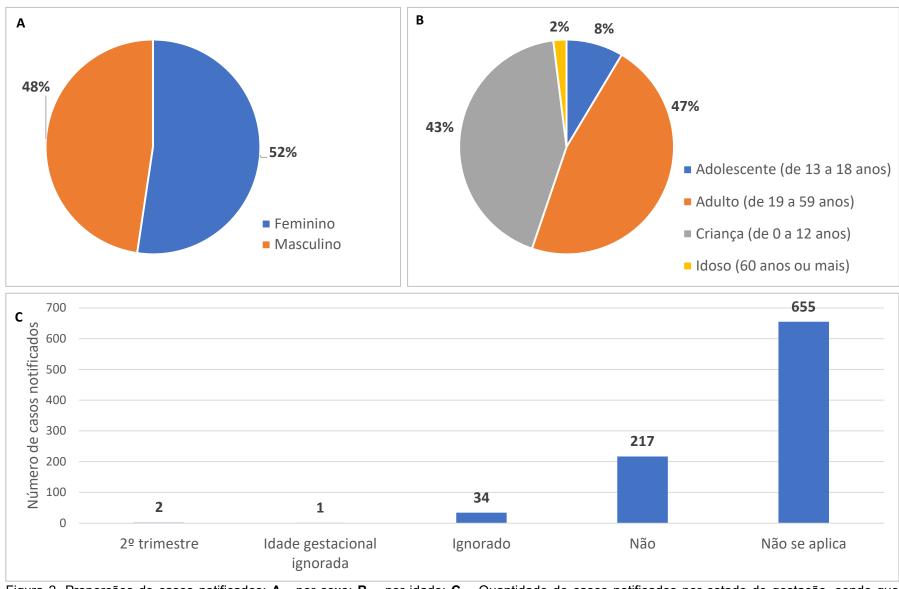


Figura 2. Proporções de casos notificados: **A** - por sexo; **B** – por idade; **C** – Quantidade de casos notificados por estado de gestação, sendo que "Ignorado" = a informação não foi fornecida, "Não" = estado de não-grávida e "Não se aplica" = pessoas do sexo masculino.

Quanto à toxicocinética, as vias de exposição mais relatadas foram a digestória e a respiratória (Figura 3, A). Curiosamente, houve 141 casos registrados de exposição cutânea. As circunstâncias de exposição com maior número de notificações foram a acidental e a ambiental (Figura 3, B). Entretanto, em 119 casos a circunstância de exposição foi registrada como "uso habitual".

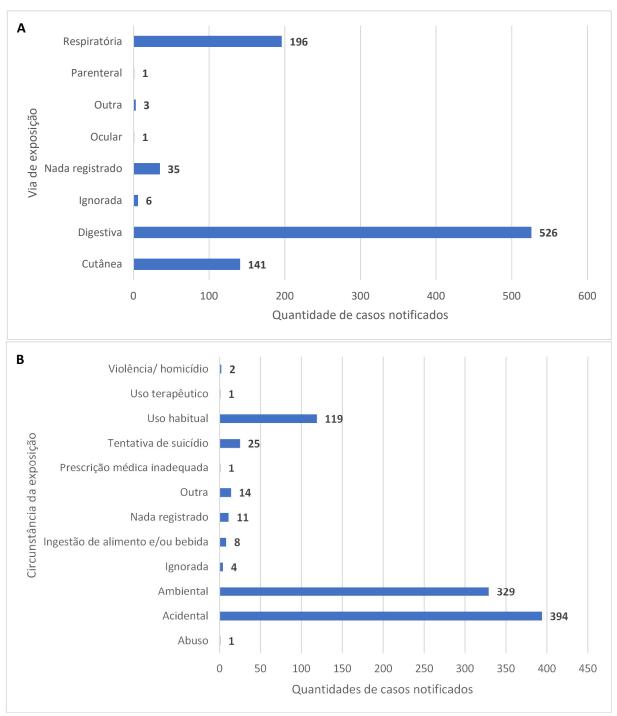


Figura 5. Quantidade de casos notificados: A - por via de exposição; B - por circunstância de exposição.

Em 335 casos o tipo de exposição identificada foi aguda e única, entanto que 210 casos foram registrados como crônica e em 3 casos, aguda/crônica (Figura 4). Em um total de 83 casos, o tipo de exposição foi registrada como "ignorado".

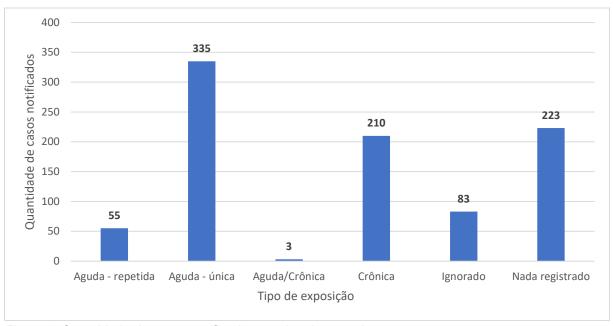


Figura 6. Quantidade de casos notificados por tipo de exposição.

Vale ressaltar que, em muitos casos, dados importantes deixaram de ser preenchidos, ou foram preenchidos com códigos que não constavam no dicionário de dados. Por exemplo, os casos identificados como "intoxicação confirmada" (Figura 5, A) não apresentam os dados sobre os níveis de mercúrio encontrados nos exames laboratoriais.

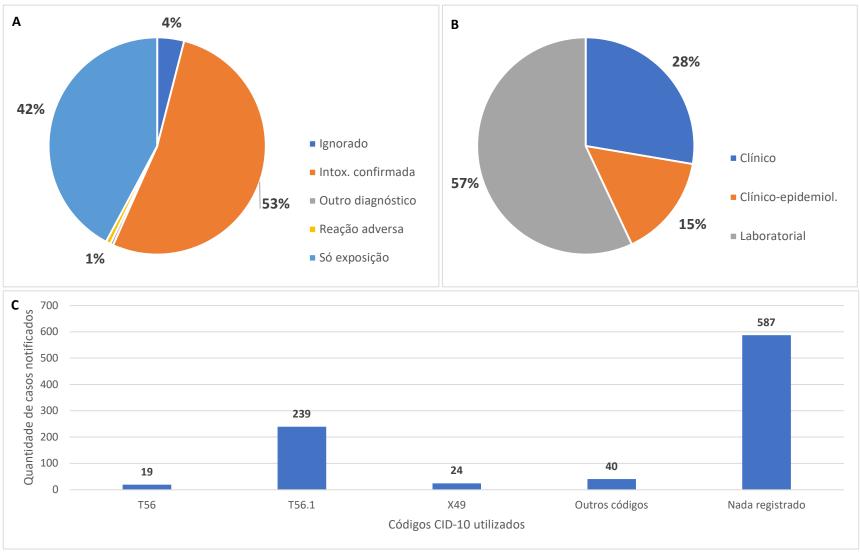


Figura 7. Proporções de casos notificados: **A** - por tipo de classificação; **B** - por critério de confirmação; **C** — Quantidade de casos notificados por código CID-10, sendo: T56 = efeito tóxico do mercúrio e seus compostos; X49 = intoxicação acidental por e exposição a outras substâncias químicas nocivas e às não especificadas.

Os casos diagnosticados e notificados de intoxicação ou suspeita de intoxicação tiveram uma evolução registrada como "cura sem sequela" em 51% dos casos. Os casos que evoluíram para "cura com sequela" (Figura 6) entretanto, não descreveram estas sequelas no campo "Informações complementares e observações", sendo este mais um exemplo de dados importantes que deixaram de ser preenchidos. O tempo de espera entre o aparecimento do primeiro sinal/sintoma e a procura por atendimento médico (Figura 7) mostra que, embora 72% dos pacientes tenham recorrido à assistência médica imediatamente, alguns demoraram vários meses e até anos para buscarem atendimento.

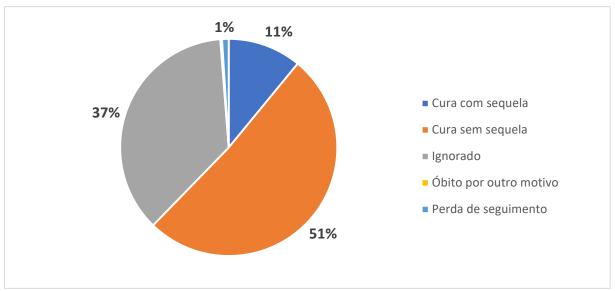


Figura 9. Proporções de casos notificados por evolução do caso.

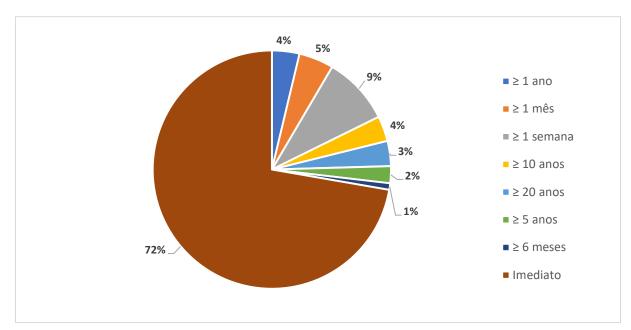


Figura 10. Proporções de casos notificados por tempo do primeiro sintoma até o atendimento.

Quanto à distribuição geográfica dos casos (Figura 8), os Estados brasileiros com maiores números de casos notificados foram São Paulo e Pará. Entretanto, o Estado de Amapá não notificou nenhum caso relacionado com mercúrio nos 16 anos analisados (de 2007 a 2022).

Embora as regiões Sudeste e Norte liderem o número de notificações relacionadas com mercúrio em termos absolutos, vale ressaltar a diferente distribuição populacional em ambas as regiões. Sendo assim, ao realizar a mesma análise mas considerando o número total de habitantes em cada região, as notificações na região Norte são as mais expressivas em todo o país (Tabela 1).

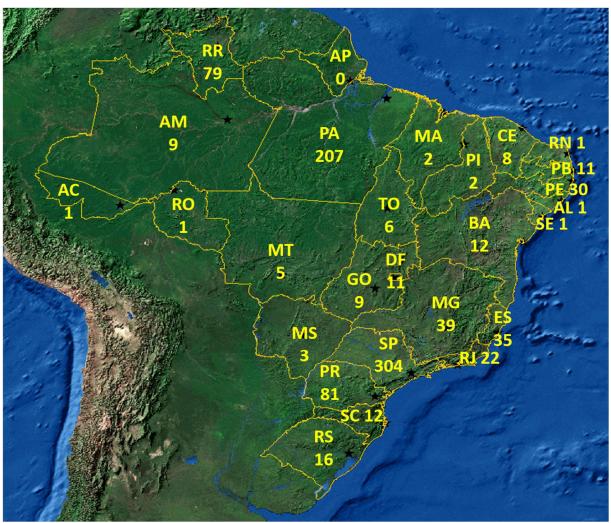


Figura 11. Distribuição geográfica dos casos de intoxicação por mercúrio no Brasil. Os dados do mapa somam 908 casos, pois em um caso, o estado de residência do paciente não foi registrado.

Região	Número de habitantes*	Número de casos	Proporção (para cada 1.000.000 de habitantes)				
NI		000					
Norte	17,354,884	303	17.45				
Nordeste	54,658,515	68	1.24				
Centro-Oeste	16,289,538	28	1.71				
Sudeste	84,840,113	400	4.71				
Sul	29,937,706	109	3,64				
Brasil	203,080,756	909**	4.47				

Tabela 1. Proporções de casos notificados em relação ao número total de habitantes de cada região

Uma análise interessante foi comparar os resultados obtidos a partir dos dados baixados em 28/01/2024, quando comparados a uma análise preliminar realizada em 21/07/2023 pela nossa equipe, com o mesmo protocolo e critérios de inclusão e exclusão, onde foram identificados 668 casos suspeitos/confirmados de exposição/intoxicação por mercúrio (Crespo-Lopez et al., 2024).

Com o mesmo protocolo, casos pregressos adicionais já tinham sido registrados no sistema totalizando 909 casos de intoxicação por mercúrio. Nas análises realizadas pela série histórica e regional, pode ser identificado que casos pregressos foram registrados nesses poucos meses, maioritariamente referentes a casos que aconteceram em 2019 na Região Norte (Figuras 9 e 10).

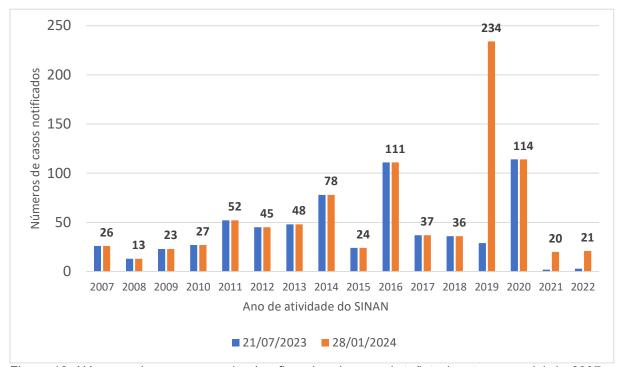


Figura 12. Números de casos suspeitos/confirmados de exposição/intoxicação mercurial de 2007 a 2022, registrados no SINAN conforme dados obtidos em 21/07/2023 (azul), e em 28/01/2024 (laranja).

^{*} Dados do IBGE, 2022.

^{**} O número total de casos encontrados neste estudo foi 909. Porém, nesta tabela, a soma equivale a 908 pois em um dos casos, o estado de residência do paciente não foi registrado.

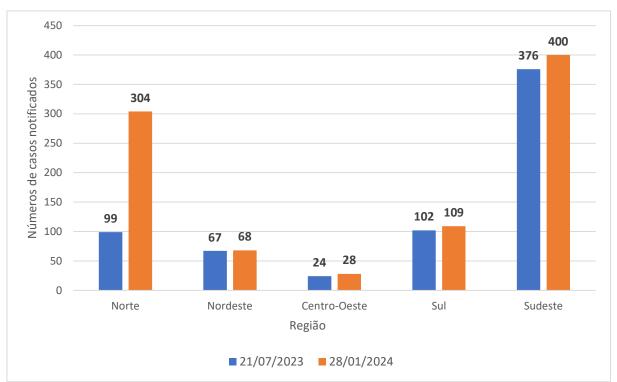


Figura 13. Números de casos suspeitos/confirmados de exposição/intoxicação mercurial de 2007 a 2022, registrados no SINAN conforme dados obtidos em 21/07/2023 (azul) e em 28/01/2024 (laranja), por região do Brasil.

6 DISCUSSÃO

Este estudo mostra, pela primeira vez, o cenário detalhado das notificações de casos suspeitos/confirmados de exposição/intoxicação por mercúrio no Brasil, usando um protocolo reprodutível, e trazendo análises para a melhora da vigilância em saúde. Dentre os 909 casos notificados, a ocorrência em grupos vulneráveis é expressiva: 52% das notificações envolveram mulheres, sendo 260 em idade fértil, e 43% em crianças de 0 a 12 anos, 35 destas com menos de um ano de vida no momento da notificação.

Apenas dois casos foram registrados em gestantes, ambos no município de Itaituba (PA), epicentro do garimpo no país, indicando uma preocupante subnotificação neste grupo prioritário. Ainda, 36,2% dos casos estão associados à exposição ambiental, e mais da metade (57,8%) das vias de contaminação ocorreram por ingestão, corroborando o risco relacionado ao consumo de peixes contaminados, principal fonte de proteína de comunidades tradicionais e indígenas amazônicas.

6.1 Sobre o cenário da notificação de casos suspeitos/confirmados de exposição/intoxicação por mercúrio no Brasil

Dos 909 casos notificados, 52% ocorreram em mulheres (Figura 2A), e dentro desta porcentagem, 260 mulheres se enquadram na faixa etária de 10 a 49 anos, considerada "idade fértil" pelo Ministério da Saúde (SBIBAE, 2019). Mulheres em idade fértil são consideradas mais vulneráveis e sensíveis aos efeitos de longo prazo da exposição ao mercúrio. Uma vez absorvido pelo corpo da mulher, o mercúrio é capaz de interferir no funcionamento do sistema endócrino, diminuindo a liberação de hormônios como a prolactina, o estrógeno e o hormônio luteinizante, alterando também o ciclo menstrual e, consequentemente, outras funções reprodutivas (revisado por Henriques et al., 2019; Bello et al., 2023).

Outros fatores afetados pela exposição ao mercúrio em mulheres são a gestação e a lactação. Estudo anteriores já demonstraram que a exposição pré-natal é perigosa tanto para a mãe quanto para o feto, pela capacidade que o mercúrio tem de atravessar barreiras biológicas como a placenta. Entre os casos registrados pelo SINAN, foram notificados apenas 2 casos em mulheres gestantes, ambos ocorridos no 2º trimestre da gestação (Figura 2C), no estado do Pará, estado mais populoso da

região Norte, com cerca de 8.120.131 habitantes (IBGE, 2022). Curiosamente, os 2 casos ocorridos em gestantes foram registrados no município de Itaituba, no Estado do Pará, que ocupa mais de 70 mil hectares da área minerada do Brasil (MAPBIOMAS, 2022), sendo considerada o epicentro do garimpo no país.

Houve também 34 casos em que o estado de gravidez foi registrado como "ignorado" e um caso identificado como grávida com "idade gestacional ignorada" (Figura 2C). Esses fatos, unidos aos nossos resultados, demonstram que pode estar existindo uma importante subnotificação nesse grupo vulnerável e apoia a necessidade urgente de incluir nos programas de acompanhamento pré-natal, a avaliação do teor de mercúrio nas gestantes, ao menos nas regiões mais afetadas do nosso país.

Estes tipos de informações são de extrema importância pois, quanto antes identificada a exposição e possível intoxicação de uma gestante, mais rápido podem ser iniciadas as mudanças de hábitos e de alimentação a fim de evitar ou diminuir os efeitos a longo prazo na mãe e no feto.

Além dos riscos de nascimento prematuro e de aborto, sintomas neurológicos nos recém-nascidos também são apontados como efeitos tóxicos do mercúrio, desde os casos ocorridos em Minamata (Harada, 1978). Estudos anteriores, feitos a partir do cordão umbilical de crianças cujas mães foram expostas ao mercúrio, identificaram sintomas como paralisia cerebral, distúrbios motores e deformidades nos membros das crianças, entre vários outros sintomas (Harada, 1978; Yorifuji et al., 2009), indicando a passagem de metilmercúrio por meio da placenta. No Brasil, 43% dos casos de intoxicação mercurial ocorreram em crianças de 0 a 12 anos (Figura 2B), sendo que 35 destas crianças tinham idade inferior a um ano completo no momento da notificação. De acordo com Harada (1978), a partir do sexto mês de vida já é possível identificar os primeiros sintomas causados pela contaminação por mercúrio, mostrando a importância do acompanhamento pré-natal, especialmente em áreas de maior exposição, como a região amazônica.

Vale lembrar que, além das atividades de mineração artesanal em pequena escala, a Amazônia também abriga diversas usinas hidrelétricas (UHEs) (Fearnside, 2019). Grandes construções como as usinas provocam diversos impactos ambientais, sendo um deles a erosão do solo da área utilizada nos projetos. Pestana et al. (2019) relataram em sua pesquisa que a metilação do mercúrio é mais evidente em profundidades maiores, como a das áreas represadas. A elevada concentração de

metilmercúrio (MeHg) abaixo das barragens é decorrente da estratificação dos reservatórios, resultando em baixo teor de oxigênio nas camadas mais profundas do rio e proporcionando um ambiente favorável para a metilação do mercúrio, além da bioacumulação de MeHg. A liberação de águas provenientes das camadas mais profundas, conduzida pelas turbinas localizadas abaixo das barragens, aumenta a presença de metilmercúrio no fluxo do rio e estimula sua acumulação biológica, permitindo também a biomagnificação do metilmercúrio ao longo da cadeia alimentar (Kasper et al., 2014). A presente pesquisa identificou que 36,2% dos casos ocorreram por exposição ambiental (Figura 3B), o que torna o biomonitoramento do mercúrio no ambiente ainda mais necessário.

A preocupação é que as espécies aquáticas envolvidas na biomagnificação do metilmercúrio sejam consumidas pelas populações locais das regiões próximas aos pontos de mineração e de grandes projetos, como os povos e comunidades tradicionais. O peixe é a principal proteína consumida por estas populações (Crespo-Lopez et al., 2021), devido à distância dos grandes centros urbanos. Consumindo peixe contaminado, os moradores destas regiões colocam em risco a própria saúde e a de seus descendentes (Hacon et al., 2020; Vasconcellos et al., 2022; Ferreira et al., 2023). O SINAN registrou 526 casos ocorridos por via digestiva (Figura 3A), valor que representa 57,8% do total de casos, reforçando este risco.

Por este motivo, seria importante que o SINAN disponibilizasse os níveis de mercúrio encontrados nos exames laboratoriais. Os limites de metilmercúrio (MeHg) estabelecidos pela US EPA em peixes são de 0,5 μg/g para peixes não piscívoros e de 1,0 μg/g para peixes piscívoros (Milhomem-Filho et al., 2016). Considerando que populações como a da região Amazônica se alimentam basicamente de peixe todos os dias, em mais de uma refeição por dia, a ingestão de peixe contaminado representa um grande risco de intoxicação para a população, visto que os limites determinados pela *Food and Agriculture Organization/ World Health Organization* (FAO/WHO, 2007) de 1,6 μg/kg semanais para crianças, mulheres em idade fértil e mulheres gestantes e adultos em geral.

Outra maneira de enxergar a subnotificação evidente na região Norte é através do número de notificações de intoxicações aguda/crônicas. De acordo com documentos de secretarias de saúde brasileiras que orientam acerca do preenchimento dos dados no SINAN, a intoxicação aguda/crônica pode ser entendida como a ocorrência de uma exposição aguda em um paciente que já vem sofrendo

exposição de forma crônica à determinada substância (SESAB, 2009; SETOX/SP, 2017). Este conceito reflete a situação das populações ribeirinhas que vivem próximas às regiões de garimpo, por exemplo. Além da exposição aguda por meio do vapor de mercúrio proveniente do processamento das amálgamas de ouro, os ribeirinhos também são expostos cronicamente por meio da alimentação baseada em peixes contaminados. No entanto, em 16 anos de dados computados, somente 3 casos de intoxicação aguda/crônica foram identificados pelo SINAN (Figura 4), e nenhum deles ocorreu na região Norte. Isto evidencia também a importância de um treinamento de pessoal direcionado para as intoxicações exógenas causadas por mercúrio, a fim de melhorar a acurácia das coletas de dados.

Em 335 casos o tipo de exposição identificada foi aguda e única (Figura 4), configurando situações em que é relativamente simples estabelecer a associação causa-efeito. Quanto à exposição crônica, apesar de ser mais difícil estabelecer essa associação, houve também o registro de 210 casos desse tipo.

Quanto à confirmação/classificação do diagnóstico final (Figura 5), cabe destacar a importância da avaliação do conteúdo corporal de mercúrio para o diagnóstico, considerando que: i) em mais da metade dos casos notificados, essa avaliação laboratório foi o critério de confirmação (Figura 5B), e ii) em 42% a classificação foi registrada apenas como exposição (Figura 5A) (provavelmente indicando a ausência de identificação de sintomatologia clínica evidente por diferentes motivos: latência entre exposição e intoxicação, ausência de neurologistas etc.). A intoxicação por mercúrio pode abranger mais de 250 sintomas neurológicos diferentes, além de estar associada a condições como hipertensão e desfechos cardiovasculares, entre outras consequências não-neurológicas, evidenciando a dificuldade para realizar um diagnóstico acurado baseado apenas na sintomatologia (Crespo-Lopez et al., 2023a).

Outra grande dificuldade que deve ser destacada é a escassa visibilidade dos casos dentro do SINAN. Além da dificuldade já relatada para encontrar os casos, apenas 35% dos casos notificados incluíram um código adicional mais específico que pudesse ajudar na identificação (Figura 5C). E apenas 258 casos (28,4%) foram identificados adequadamente com o código T56 ou T56.1. De acordo à OMS, o CID T56.1 identifica o "efeito tóxico de metais: mercúrio e seus compostos" (https://icd.who.int/browse10/2010/en/GetConcept?ConceptId=T56.1). Entretanto, o SINAN não permite esse código específico na identificação do Agravo/Doença no

campo 2 da ficha (Figura 1), o que facilitaria identificar os casos e permitiria estratégias realistas de política em saúde baseada em evidências.

Outra ausência importante pode ser encontrada no registro da evolução dos casos (Figura 6). Os casos que evoluíram para cura com sequela deveriam ser descritos mais detalhadamente. O metilmercúrio por exemplo, tem como principal alvo o sistema nervoso central, por ser capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e a barreira placentária. Assim, casos de intoxicação apresentam distúrbios motores e cognitivos, danos progressivos no campo visual e no tato, entre outros (Santos-Sacramento et al., 2021; Grandjean et al., 1997; Crespo-Lopez et al., 2022), que podem ser irreversíveis. Apesar da maioria dos casos ter sido notificada em data próxima ou imediata da identificação do primeiro sintoma de intoxicação, alguns casos relataram tempo de espera de 20 anos ou mais até a procura do atendimento médico (Figura 7), indicando que as pessoas intoxicadas podem não saber identificar os sintomas que levantam a suspeita da intoxicação, e ainda, que não saibam dos riscos do contato com o mercúrio. Ainda, em uma quantidade significativa de casos (37%) a evolução do caso foi registrada como "ignorada" (Figura 6), sendo um alerta sobre a necessidade de melhora da vigilância em saúde.

Alguns pontos são particularmente preocupantes em relação aos dados encontrados. Existe uma clara subnotificação de notificações por mercúrio, de modo geral. O Brasil possui mais de 212 milhões de habitantes (Brasil, 2024), no entanto, somente 909 casos foram notificados desde a implantação do SINAN Online. Destas notificações, apenas 310 (34,1%) foram registradas na região Amazônica (Figura 8), o que chama atenção pelo fato desta região abrigar cerca de 300 pontos de mineração ilegal (AISG, 2020), sendo responsável por 80% da emissão total referente à América do Sul (Crespo-Lopez et al., 2021). O Estado do Pará, por exemplo, tem sido um dos estados mais ativos na mineração de ouro nos últimos 50 anos (Costa e Rios, 2022), não obstante, apenas 207 casos de intoxicação por mercúrio foram registrados pelo SINAN neste estado, em um período de 16 anos.

Curiosamente, o estado do Amapá não teve nenhum caso notificado de intoxicação por mercúrio em 16 anos, embora seja uma região sob influência do garimpo de ouro desde o fim do século 19 (IEPA, 2010). No período de 2020 a 2023, a atividade garimpeira ilegal teve um aumento de 174% na região do garimpo do Lourenço, localizada na zona rural do Amapá (Silveira e Lameira, 2024). Já em 2025, o rompimento de uma barragem de garimpo ilegal dispersou rejeitos da atividade no

rio Cupixi (MPAP, 2025), também localizado no Amapá, podendo afetar tanto a saúde ambiental quanto a dos moradores da região. Além dos pontos de garimpo, o estado também hospeda 4 hidrelétricas, que podem vir a contribuir para as emissões de mercúrio no ambiente. Considerando este cenário, é de extrema importância que o sistema de saúde forneça à população as informações necessárias sobre o risco da exposição ao mercúrio, para que as notificações possam refletir a real situação dos moradores da região em relação aos efeitos da intoxicação por mercúrio.

Quando comparados os números de notificações por região do Brasil, identificamos que a região Sudeste apresentou maior número de casos, seguida pela região Norte. No entanto, a região Sudeste possui uma população quase 5 vezes maior que a região Norte (IBGE, 2022) e assim, ao olhar para esses dados corrigidos pela população total de cada região (Tabela 1), é evidente a elevada incidência do problema na região Norte quando comparada às outras regiões. Ainda, é importante ressaltar que a maioria dos casos do Sudeste ocorreu no Estado de São Paulo (Figura 8), tendo como fonte de exposição o trabalho industrial.

Além disso, a desigualdade socioeconômica pode influenciar diretamente na gestão de agravos de notificação compulsória pois, comparada à região Norte, a região Sudeste possui assistência médica mais bem estruturada, maior rapidez nos atendimentos e maior possibilidade de acompanhamento dos casos de intoxicação. Em contrapartida, a região Norte recebe menos investimento em saúde pública, e ainda conta com a dificuldade de acesso para assistência em saúde (Guimarães et al., 2020; Dantas et al., 2021), principalmente nas zonas rurais onde vivem os ribeirinhos. Se os casos de intoxicação mercurial não são notificados, seja por dificuldade de acesso ou por falta de recursos, os pacientes acabam não recebendo o devido tratamento, o que pode agravar os efeitos de longo prazo da intoxicação.

Apesar disso, os esforços do atual Poder Executivo por melhorar a notificação puderam ser evidenciados ao comparar os registros com uma diferença de 6 meses. Ao comparar os dados deste trabalho, coletados em 28/01/2024, com a análise prévia realizada com dados coletados em 21/07/2023, foi possível identificar uma atualização nos dados, que de 668 casos registrados passaram a ser 909 casos, sendo uma melhora significativa no sistema em poucos meses. Esses casos não foram casos acontecidos no ano 2023, já que a planilha desse não se encontrava disponível, como já relatado, mas sim casos pregressos acontecidos em anos anteriores. O ano de 2019 apresentou 234 casos nesta atualização (Figura 9), número quase 8 vezes maior

que aquele existente 6 meses antes, que demonstra um atraso preocupante na alimentação do SINAN. A partir desta atualização, constatamos ainda que mais de 200 casos adicionados ocorreram na região Norte (Figura 10) especificamente em comunidades indígenas, um dos povos que mais sofrem com as exposições ao mercúrio.

Por uma questão cultural e de dificuldade de acesso a outras proteínas, os povos indígenas se alimentam majoritariamente de peixe, que muitas vezes, pode estar contaminado por mercúrio. A falta de informação sobre os riscos da alimentação baseada nestes peixes contaminados, somada à precariedade de assistência médica e à insegurança alimentar provocada por secas mais extremas devido às mudanças climáticas, podem piorar a saúde destas populações vulneráveis, que se tornam ainda mais vulnerabilizadas pelas diversas circunstâncias ambientais que aumentam as emissões de mercúrio.

6.2 Considerações sobre o SINAN

Alguns problemas metodológicos e operacionais do SINAN já foram apontados pela literatura. Os profissionais de saúde preenchem as fichas de notificação individual até o diagnóstico final de código T56.1, referente ao "efeito tóxico do mercúrio e seus compostos". Porém, é sabido que os efeitos deste tipo de intoxicação podem ser de longo prazo. É importante que haja uma investigação específica tão logo forem identificados os casos de intoxicação por mercúrio, a partir de uma ficha direcionada para este fim. Informações importantes como a concentração de mercúrio encontrada nos exames laboratoriais, o estilo de vida e de alimentação adotado pelo paciente, a proximidade de sua moradia de áreas de exposição ao mercúrio, entre outras, podem fazer parte desta ficha específica. Outro fator importante é a publicidade destes dados, para que possam ser feitas outras investigações, científicas e epidemiológicas, a partir do cenário que os dados específicos revelam.

Em relação ao sistema operacional, as versões disponíveis do sistema seguem sem atualizações desde 2019 (Brasil, 2022a), portanto a linguagem de programação ultrapassada e a falta de integração entre as versões dificultam a precisão das análises. Já foi apontada também a mistura de tipos diferentes de dados, como por exemplo, de doenças agudas e crônicas transmissíveis e não-transmissíveis

(Laguardia et al., 2004). Vale ressaltar que, além das limitações de software, existem também problemas de gestão no sistema.

Em 2012, um estudo demonstrou a baixa sensibilidade do sistema em identificar os casos de intoxicação que evoluíram a óbito (De Jesus et al., 2012), além de apontar problemas como recursos humanos insuficientes, revelados pela baixa permanência dos técnicos em saúde em atividade. Neste mesmo estudo, foi identificado que apenas alguns estados elaboram boletins epidemiológicos e material educativo de apoio com base nas notificações de intoxicação exógena (De Jesus et al., 2012), o que limita ainda mais a divulgação dos casos de intoxicação por mercúrio no Brasil.

O atraso na alimentação regular e atualização dos dados no SINAN foi perceptível durante a realização deste trabalho. As planilhas utilizadas na extração de dados foram previamente analisadas em julho de 2023, no entanto, em janeiro de 2024, houve atualizações nas planilhas de 2019, 2020, 2021 e 2022. Alguns casos de intoxicação por mercúrio identificados em indígenas do povo Munduruku em 2019 só foram inseridos no sistema no segundo semestre de 2023 (Crespo-Lopez et al., 2024), e a planilha de 2023 ainda não estava disponível para consulta no DATASUS até a data da última pesquisa (28/01/2024). Esta demora na atualização dos dados pode inviabilizar uma análise epidemiológica segura, omitindo casos de intoxicação por mercúrio que precisam da atenção dos órgãos governamentais responsáveis pela vigilância em saúde e pelo meio ambiente no Brasil.

A intoxicação por mercúrio é um problema de saúde pública e não deve ser negligenciado. Faz-se necessária a implantação de um protocolo de biomonitoramento do mercúrio e de políticas públicas que regulamentem o uso deste metal no Brasil, a fim de proteger o ambiente e a população exposta dos seus efeitos nocivos. Embora o SINAN se mostre uma ferramenta extremamente útil na vigilância epidemiológica de doenças e agravos de notificação compulsória, como as intoxicações por mercúrio, ainda apresenta alguns pontos para melhoria.

Deve ser considerada a melhora no sistema operacional e nos métodos de coleta de dados para a base do SINAN, além do investimento no treinamento adequado de recursos humanos para trabalhar nestas coletas, de maneira frequente, para que o atraso nas atualizações de dados não afete as análises que dão origem aos boletins epidemiológicos. Recomenda-se também que seja dada maior atenção à divulgação de informações a respeito dos riscos do contato com o mercúrio, que possa

ser utilizado na formação profissional dos agentes comunitários de saúde e distribuído para a população, para que as eventuais dúvidas a respeito das intoxicações por mercúrio sejam esclarecidas.

7 PRODUTOS GERADOS DURANTE O CURSO E VINCULADOS À DISSERTAÇÃO

No Anexo II, pode ser consultada a primeira página dos artigos publicados em coautoria até agora. Ainda, o Anexo III compila os produtos técnicos e extensionistas realizados até agora durante o período do meu Mestrado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AISG (Amazon Georeferenced Social and Environmental Information Network). Mineria Ilegal. RAISG - Rede Amazonica de Informação Socioambiental Georreferenciada. 2020. Disponível em: https://mineria.amazoniasocioambiental.org/. Acesso em: 05 de janeiro de 2024.

AKITO, M., SHINICHIRO, Y., AKIHIRO, H., MICHIAKI, K., IKUKO, S., AKIHIDE, T., HIROKATSU A. Reevaluation of Minamata Bay, 25 years after the dredging of mercury-polluted sediments. *Marine Pollution Bulletin* 89, 2014, 112–120. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.marpolbul.2014.10.019.

BAIA-DA-SILVA, D.C., et al. What does scientometry tell us about mercury toxicology and its biological impairments? *Heliyon*, v. 10, n. 7, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27526.

BASTA, P.C., VIANA, P.V.D.S., VASCONCELLOS, A.C.S.D., PÉRISSÉ, A.R.S., HOFER, C.B., PAIVA, N.S., KEMPTON, J.W., CIAMPI DE ANDRADE, D., OLIVEIRA, R.A.A.D., ACHATZ, R.W. et al. Mercury Exposure in Munduruku Indigenous Communities from Brazilian Amazon: Methodological Background and an Overview of the Principal Results. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, *18*, 9222. DOI: https://doi.org/10.3390/ijerph18179222.

BELLO, T.C.S. et al. Mercury exposure in women of reproductive age in Rondônia state, Amazon Region, Brazil. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 20, n. 6, p. 5225, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/ijerph20065225.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 777, de 28 de Abril de 2004**. Dispõe sobre os procedimentos técnicos para notificação compulsória de agravos à saúde do trabalhador em rede de serviços sentinela específica, no Sistema Único de Saúde SUS. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2004/prt0777 28 04 2004.html.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de
Vigilância Epidemiológica. Sistema de Informação de Agravos de Notificação -
Sinan : normas e rotinas, 2. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007. 68 p.
ISBN 978-85-334-1331-3. Disponível em: https://portalsinan.saude.gov.br/images/
documentos/Aplicativos/sinan net/Manual Normas e Rotinas 2 edicao.pdf.
Acesso em: 20 de outubro de 2023.
Ministério da Saúde. Portaria Nº 2.472, de 31 de agosto de 2010 . Define
as terminologias adotadas em legislação nacional, conforme disposto no Regulamento
Sanitário Internacional 2005 (RSI 2005), a relação de doenças, agravos e eventos em
saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional e estabelecer
fluxo, critérios, responsabilidades e atribuições aos profissionais e serviços de saúde.
Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt2472_31
<u>08_2010.html</u> .
. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro
de 2017. Consolida as normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único
de Saúde. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 3 out. 2017. Disponível em:
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/MatrizesConsolidacao/Matriz-4-
<u>Sistemas.html</u> .
Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. Instruções para
preenchimento da Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena Sinan -
Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Ministério da Saúde, Secretaria
de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde
do Trabalhador. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. ISBN 978-85-334-2674-0.
Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/intoxicacao_exogena
<u>sinan.pdf</u> .
Ministério de Caúde Casastaria de Vinilância da Caúda Danast
. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de
Saúde Ambiental, do Trabalhador e Vigilância das Emergências em Saúde Pública.
Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento de intoxicação por agrotóxicos. Brasília, DF: MS, 2020. 125 p., il. Disponível em:
agreement bisoms, bit into, bobb, into pi, iii biopoliivoi olli.

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes brasileiras diagnostico trata mento intoxicacao.pdf. Acesso em: 18 de dezembro de 2023. __. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Saúde Ambiental, do Trabalhador e de Vigilância das Emergências em Saúde Pública. Orientações Para a Notificação de Intoxicações por Mercúrio / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. - Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartilha notificacao intoxicacoes mercuri o pdf. . Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. e-SUS Sinan: manual de instruções. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2022a. 77 p. ISBN 978-65-5993-349-5. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/ esus sinan manual instrucoes.pdf. Acesso em: 20 de outubro de 2023. . Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde – 5. ed. rev. e atual. - Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2022b. 1.126 p. ISBN 978-65-5993-102-6. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia vigilancia saude 5ed rev atual.pdf. Acesso em: 20 de outubro de 2023. ____. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS Nº 217, de 1º de Março de 2023. Altera o Anexo 1 do Anexo V à Portaria de Consolidação GM/MS nº 4, de 28 de setembro de 2017, para substituir o agravo "Acidente de trabalho: grave, fatal e em crianças e adolescentes" por "Acidente de Trabalho" na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos em saúde pública, nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. 2023a. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2023/prt0217 02 03 2023.html. _. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Dados para Vigilância: perfis das bases de dados produzidas

pela Vigilância em Saúde no Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2023b. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dados vigilancia perfis bases produzida s.pdf.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). **Thimerosal and Vaccines**. Atlanta, GA: CDC, 2024a. Disponível em: https://www.cdc.gov/vaccine-safety/about/thimerosal.html. Acesso em: 29 abr. 2024.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). **National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS).** Atlanta, 2024b. Disponível em: https://www.cdc.gov/nndss. Acesso em: 16 maio 2025.

CHÉTELAT, J. et al. Climate change and mercury in the Arctic: Abiotic interactions. Science of the Total Environment, v. 824, p. 153715, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153715.

CORTINHAS FERREIRA NETO, L. et al. **Uncontrolled Illegal Mining and Garimpo in the Brazilian Amazon.** *Nature communications*, v. 15, n. 1, p. 9847, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-024-54220-2.

COSTA, M.A., RIOS, F.J. **The gold mining industry in Brazil: A historical overview**. *Ore Geology Reviews*, 2022; 148. DOI: https://doi.org/10.1016/j.oregeorev.2022.105005.

CRESPO-LOPEZ, M.E., AUGUSTO-OLIVEIRA, M., LOPES-ARAÚJO, A., SANTOS-SACRAMENTO, L., TAKEDA, P.Y., MACCHI, B.M., DO NASCIMENTO, J.L.M., MAIA, C.S.F., LIMA, R.R., ARRIFANO, G.P. **Mercury: What can we learn from the Amazon?** *Environment International*, 2021, 146. DOI: https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106223.

CRESPO-LOPEZ, M.E. et al. **Mercury neurotoxicity in gold miners**. In: *Advances in neurotoxicology*. Academic Press, 2022. p. 283-314. DOI: https://doi.org/10.1016/bs.ant.2022.04.003.

CRESPO-LOPEZ, M.E., ARRIFANO, G.P., AUGUSTO-OLIVEIRA, M. et al. Mineração e mercúrio na Amazônia: principais perguntas e respostas. In: Mineração de Ouro Artesanal e em Pequena Escala na Amazônia: Grandes Impactos Socioambientais e Violações Multidimensionais de Direitos Humanos. UEA – Manaus; 2023a:15–70. ISBN: 978-85-7883- 620-7 Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/377307378 Mineracao e mercurio na Amazonia principais perguntas e respostas.

CRESPO-LOPEZ, M.E. et al. **Mercury in the Amazon: The danger of a single story.** *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 256, p. 114895, 2023b. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114895.

CRESPO-LOPEZ, M.E. **Por quê precisamos falar de mercúrio na Cop-30?** In: *Ciência e Vozes da Amazônia*. Universidade Federal do Pará, 2025.

DACK, K., WOOTTON, R.E., TAYLOR, C.M., LEWIS, S.J. Prenatal Mercury Exposure and Infant Weight Trajectories in a UK Observational Birth Cohort. *Toxics*, 2023, 11, 10. https://doi.org/10.3390/toxics11010010.

DANTAS, M.N.P. et al. **Fatores associados ao acesso precário aos serviços de saúde no Brasil.** *Revista Brasileira de Epidemiologia*, São Paulo, v. 24, e210004, 2021. DOI: https://doi.org/10.1590/1980-549720210004.

DASTOOR, A. et al. **Arctic atmospheric mercury: Sources and changes**. *Science of The Total Environment*, v. 839, p. 156213, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.156213.

DE SOUZA, W.V., DOMINGUES, C.M.A.S. Notificação Compulsória de Doenças e Agravos no Brasil: Um Breve Histórico sobre a Criação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan. In: Brasil. Ministério da Saúde. *A*

experiência brasileira em sistemas de informação em saúde / Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2009. ISBN 978-85-334-1545-4.

DE JESUS, H.S., BELTRÃO, R.B.M., ASSIS, D.M. Avaliação do sistema de vigilância das intoxicações exógenas no âmbito da saúde do trabalhador no Brasil entre 2007 e 2009. *Cad. Saúde Colet.*, 2012, 20 (4): 515-24. Disponível em: https://www.scielo.br/j/cadsc/a/tbw4CJrx3KGs3mkctPxg8rm/abstract/?lang=pt#.

DONKOR, A.K., GHOVEISI, H., BONZONGO, J.C.J. Use of metallic mercury in artisanal gold mining by amalgamation: a review of temporal and spatial trends and environmental pollution. *Minerals*, v. 14, n. 6, p. 555, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/min14060555.

ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). **The European Surveillance System (TESSy).** Estocolmo, 2024. Disponível em: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-surveillance-system-tessy. Acesso em: 16 maio 2025.

FARINA, M., AVILA, D.S., DA ROCHA, J.B., ASCHNER, M. Metals, oxidative stress and neurodegeneration: a focus on iron, manganese and mercury. *Neurochem Int.*, 38 62(5):575-594, 2013. DOI: https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.12.006.

FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Meeting, & World Health Organization. Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants: Sixty First Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Rome 10, 19 June 2003. 2003. Disponível em: ftp://ftp.org/es/esn/jecfa/jecfa61sc.pdf.

FEARNSIDE, P.M. Impactos das hidrelétricas na Amazônia e a tomada de decisão. *Novos Cadernos NAEA*, 2019, V. 2, N. 3, 69-96. ISSN 1516-6481/ 2179-7536.

GUIMARÃES, A.F. et al. Access to health services for riverside residents in a municipality in Amazonas State, Brazil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, Belém, v. 11, e202000178, 2020. DOI: http://dx.doi.org/10.5123/S2176-6223202000178.

GRANDJEAN, P., WEIHE, P., WHITE, R.F., DEBES, F., ARAKI, S., YOKOYAMA, K., MURATA, K., SORENSEN, N., DAHL, R., JORGENSEN, P.J., 1997. **Cognitive deficit** in **7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury**. *Neurotoxicol. Teratol.* 19 (6), 417–428. DOI: https://doi.org/10.1016/S0892-0362(97)00097-4.

HARADA, M. Congenital Minamata disease: intrauterine methylmercury poisoning. *Teratology*, v. 18, n. 2, p. 285-288, 1978. DOI: https://doi.org/10.1002/tera.1420180216.

HENRIQUES, M.C. et al. Exposure to mercury and human reproductive health: A systematic review. *Reproductive toxicology*, v. 85, p. 93-103, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.02.012.

HONG, Y.S., KIM, Y.M., LEE, K.E. **Methylmercury Exposure and Health Effects.** *J Prev Med Public Health* 2012; 45: 353-363. DOI: http://dx.doi.org/10.3961/jpmph.2012.45.6.353.

IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) **Censo Demográfico 2022**. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/22827-censo-demografico-2022.html. Acesso em: 2 fev. 2025.

IEPA (Instituto de Pesquisas Científicas e Tecnológicas do Estado do Amapá). Diagnóstico do setor mineral do Estado do Amapá. Coordenação de Marcelo José de Oliveira. Macapá: IEPA, 2010. 148 p. ISBN 978-85-87794-6-1. Disponível em: https://www.gov.br/mme/pt-br/arquivos/diagnostico-do-setor-mineral-do-estado-do-amapa.pdf

KASPER, D., FORSBERG, B.R., AMARAL, J.H.F., LEITÃO, R.P., PY-DANIEL, S.S., BASTOS, W.R., MALM, O. Reservoir Stratification Affects Methylmercury Levels in River Water, Plankton, and Fish Downstream from Balbina Hydroelectric Dam,

Amazonas, Brazil. *Environ. Sci. Technol.* 2014, 48, 1032-1040. DOI: https://doi.org/10.1021/es4042644.

LACERDA, L.D. **Evolution of mercury contamination in Brazil**. *Water, Air, and Soil Pollution*, v. 97, p. 247-255, 1997. Disponível em: https://link.springer.com/article/ 10.1007/BF02407463.

LAGUARDIA, J., DOMINGUES, C.M.A., CARVALHO, C., LAUERMAN, C.R., MACÁRIO, E., GLATT, R. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2004; 13(3): 135 - 147. DOI: http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742004000300002.

Lopes-Araújo, Amanda et al. Hair mercury is associated with dyslipidemia and cardiovascular risk: An anthropometric, biochemical and genetic cross-sectional study of Amazonian vulnerable populations. *Environmental Research*, v. 229, p. 115971, 2023.

MAPBIOMAS. **Amazônia concentra mais de 90% do garimpo no Brasil**. Disponível em: https://brasil.mapbiomas.org/2023/09/22/amazonia-concentra-mais-de-90-dogarimpo-no-brasil/. Acesso em: 2 fev. 2025.

MILHOMEM-FILHO, E.O., OLIVEIRA, C.S.B., SILVEIRA, L.C.L., CRUZ, T.M., SOUZA, G.S., COSTA-JUNIOR, J.M.F., PINHEIRO, M.C.N. **A ingestão de pescado e as concentrações de mercúrio em famílias de pescadores de Imperatriz (MA).** *Rev Bras Epidemiol*, Jan-Mar 2016; 19(1): 14-25. DOI: https://10.1590/1980-5497201600010002.

MPAP (Ministério Público Do Estado Do Amapá). MP-AP realiza inspeção e instaura inquéritos para apurar danos ambientais causados por barragem de garimpo ilegal. Macapá: MP-AP, 12 fev. 2025. Disponível em: https://www.mpap.mp.br/ noticia/mp-ap-realiza-inspecao-e-instaura-inqueritos-para-apurar-danos-ambientais-causados-por-barragem-de-garimpo-ilegal-. Acesso em 16 fev. 2025.

NORDBERG, G.F., FOWLER, B.A., NORDBERG, M., FRIBERG, L.T. **Handbook on the toxicology of metals.** Third Edition. *Elsevier*, 2007. ISBN: 978-0-12-369413-3

Disponível em: https://cetesb.sp.gov.br/aguasinteriores/wp-content/uploads/sites/33/2017/04/Handbook-on-the-Toxicology-of-Metals.pdf.

OLSON, K.R., ANDERSON, I.B., BENOWITZ, N.L., BLANC, P.D., CLARK, R.F., KEARNEY, T.E., KIM-KATZ, S.Y., WU, A.H.B. **Manual de Toxicologia Clínica**. 6ª Ed. Porto Alegre: *AMGH*, 2014. ISBN 978-85-8055-266-9.

PAVLOGEORGATOS, G., KIKILIAS, V. The importance of mercury determination and speciation to the health of the general population. *Global Nest: the Int. Journal*, 2003. Vol 4, No 2-3, pp 107 -125. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/200166980 The importance of mercury determination and speciation to the health of the general population.

PESTANA, I.A., AZEVEDO, L.S., BASTOS, W.R., DE SOUZA, C.M.M. The impact of hydroelectric dams on mercury dynamics in South America: A review. *Chemosphere*, 2019, 546-556. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.12.035.

Roque, C.R. et al. Methylmercury chronic exposure affects the expression of DNA single-strand break repair genes, induces oxidative stress, and chromosomal abnormalities in young dyslipidemic ApoE knockout mice. *Toxicology*, v. 464, 2021.

SANNA, G., PILO, M.I., PIU, P.C., SPANO, N., TAPPARO, A., CAMPUS, G.G., SEEBER, R. Study of the short-term release of the ionic fraction of heavy metals from dental amalgam into synthetic saliva, using anodic stripping voltammetry with microelectrodes. *Talanta*, 2002, 58, 979-985. DOI: https://doi.org/10.1016/S0039-9140(02)00454-X.

SANTOS-SACRAMENTO, L., ARRIFANO, G.P., LOPES-ARAÚJO, A., AUGUSTO-OLIVEIRA, M., ALBUQUERQUE-SANTOS, R., TAKEDA, P.Y., SOUZA-MONTEIRO, J.R., MACCHI, B.M., DO NASCIMENTO, J.L., LIMA, R.R., CRESPO-LÓPEZ, M.E. Human neurotoxicity of mercury in the Amazon: A scoping review with insights and critical considerations. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111686.

SCHAEFER, K. et al. **Potential impacts of mercury released from thawing permafrost.** *Nature communications*, v. 11, n. 1, p. 4650, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-020-18398-5.

SBIBAE (Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein). Nota técnica para organização da rede de atenção à saúde com foco na atenção primária à saúde e na atenção ambulatorial especializada – Saúde da mulher na gestação, parto e puerpério. São Paulo: Hospital Israelita Albert Einstein, Ministério da Saúde, 2019.

SESAB (Secretaria Estadual de Saúde da Bahia). Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. Centro Estadual de Referência em Saúde do Trabalhador. Manual de normas e rotinas do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN – Saúde do Trabalhador. Salvador: CESAT, 2009. 58 f. Disponível em: https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2017/12/Manual-do-SINAN-Sa%C3%BAde-do-Trabalhador.pdf.

SETOX (Sistema Estadual de Toxicovigilância). Centro de Vigilância Sanitária. Núcleo de Toxicovigilância. Caderno de Toxicovigilância: volume II – Intoxicação: orientações para notificação no SINAN. São Paulo: CVS/SES-SP, 2017. 187 f. Disponível em: https://cvs.saude.sp.gov.br/zip/Caderno%20de%20Toxicovigil%C3% A2ncia%20II%20-%20SINAN%20-%20internet.pdf.

SILVEIRA, M., LAMEIRA, A. Garimpo ilegal destrói área equivalente a 170 campos de futebol em unidade de conservação do Amapá. Instituto lepé, 19 fev. 2024. Disponível em: https://institutoiepe.org.br/ 2024/02/garimpo-ilegal-destroi-area-equivalente-a-170-campos-de-futebol-em-unidade-de-conservação-do-amapa/. Acesso em: 30 jan. 2025.

SONKE, J.E. et al. **Global change effects on biogeochemical mercury cycling**. *Ambio*, v. 52, n. 5, p. 853-876, 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/s13280-023-01855-y.

STERN, G.A. et al. **How does climate change influence arctic mercury?** *Science of the total environment*, v. 414, p. 22-42, 2012. DOI: https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.10.039.

UNEP (United Nations Environment Programme). **Global Mercury Assessment 2018**. Geneva: UNEP, 2019. Disponível em: https://www.unep.org/resources/publication/global-mercury-assessment-2018. Acesso em: 22 jan. 2025.

VIEIRA, D.S., OLIVEIRA, F.T., SUAREZ, J.A.G., SILVA, D.P., BERNARDO, T.H.L., BASTOS, M.L.A. **Atividades biológicas: anti-infecciosa, antioxidante e cicatrizante da espécie vegetal** *Jatropha multifida*. *Rev Bras Enferm*. 2021; 74 (2): e20200451. DOI: https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0451.

WWF (World Wide Fund). **Relatório Anual 2022**. Disponível em: https://wwfbrnew.awsassets.panda.org/downloads/ra 2022 completo pt.pdf.

WHO (World Health Organization). **Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure**. Genebra: WHO; 2008. Disponível em: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/chemical-safety/mercuryexposure.pdf? sfvrsn=e827b153 1&download=true.

<u>5141311-C0276100_10400411040-1140</u> .
Mercury - environmental aspects, Environmental Health Criteria 86.
Genebra, 1989. Disponível em: https://wedocs.unep.org/handle/20.500.11822/29404 .
Acesso em: 12 dez. 2024.
Mercury and health. 2017. Disponível em: https://www.who.int/news-
room/fact-sheets/detail/mercury-and-health Acesso em: 13 jan. 2024.
International Classification of Diseases (ICD). Genebra: WHO, 2024a.
Disponível em: https://www.who.int/standards/classifications/ classification-of-
<u>diseases</u> . Acesso em: 3 abr. 2025.
. Global Health Observatory (GHO) data. Genebra, 2024b. Disponível em:

https://www.who.int/data/gho. Acesso em: 16 mai. 2025.

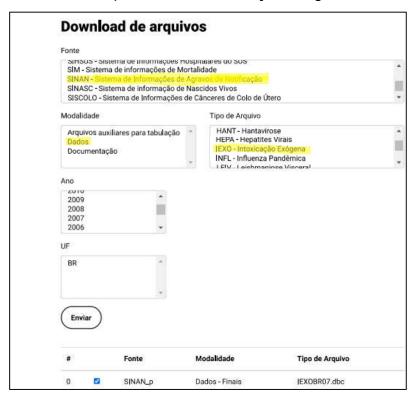
YORIFUJI, T. et al. What has methylmercury in umbilical cords told us? — Minamata disease. Science of the Total Environment, v. 408, n. 2, p. 272-276, 2009. DOI: https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.10.011.

ZAMBOLIM, C.M., OLIVEIRA, T.P., HOFFMANN, A.N., VILELA, C.E.B., NEVES, D., ANJOS, F.R. et al. **Perfil das intoxicações exógenas em um hospital universitário**. *Rev Med Minas Gerais*. 2008; 18(1):5-10. ISSN (on-line): 2238-3182.

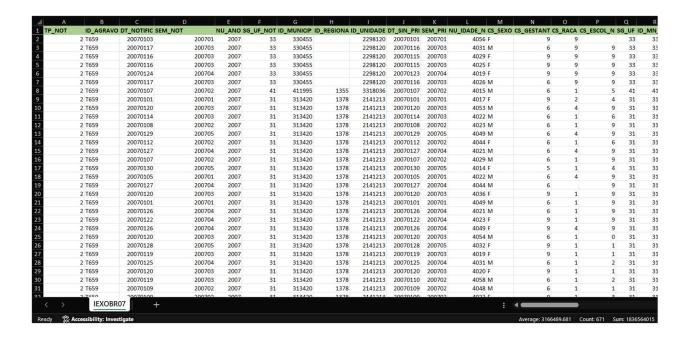
8 ANEXOS

Anexo I – Extração dos dados do SINAN da página do DATASUS:

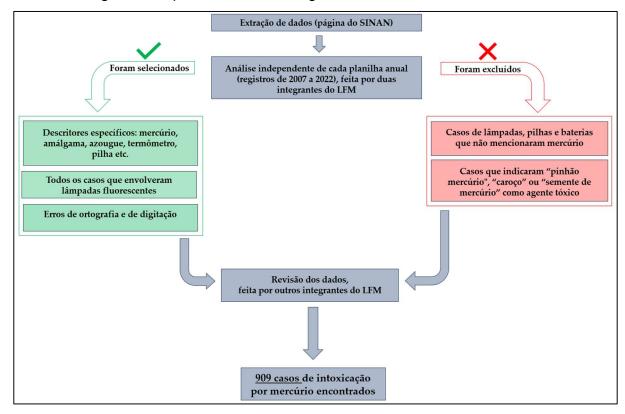
1. Página de download das planilhas de intoxicação exógena:



2. Planilha codificada com os dados de intoxicação exógena:



3. Fluxograma do processo metodológico utilizado:



Anexo II - Publicações de artigos realizadas até o momento:

Crespo-Lopez et al, 2023 (DOI: https://doi.org/10.3390/toxics11120967)





Review

Revisiting Genetic Influence on Mercury Exposure and Intoxication in Humans: A Scoping Review

Maria Elena Crespo-Lopez ^{1,s,†}, Jean Ludger Barthelemy ^{1,†}, Amanda Lopes-Araújo ¹, Leticia Santos-Sacramento ¹, Caio Gustavo Leal-Nazaré ¹, Isabela Soares-Silva ¹, Barbarella M. Macchi ², José Luiz M. do Nascimento ², Gabriela de Paula Arrifano ^{1,s} and Marcus Augusto-Oliveira ^{1,s}

- Laboratório de Farmacologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém 66075-110, PA, Brazil; letisacramentolfm@gmail.com (L.S.-S.); caiologustavo@gmail.com (C.G.L.-N.)
- ² Laboratório de Neuroquímica Molecular e Celular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém 66075-110, PA, Brazil; jlmn@ufpa.br (J.L.M.d.N.)
- Correspondence: maria.elena.crespo.lopez@gmail.com (M.E.C.-L.); garrifano@ufpa.br (G.d.P.A.); marcusoliveira@globo.com (M.A.-O.)
- * These authors contributed equally to this work.

Abstract: Human intoxication to mercury is a worldwide health problem. In addition to the type and length of exposure, the genetic background plays an important role in mercury poisoning. However, reviews on the genetic influence in mercury toxicity are scarce and not systematic. Therefore, this review aimed to systematically overview the most recent evidence on the genetic influence (using single nucleotide polymorphisms, SNPs) on human mercury poisoning. Three different databases (PubMed/Medline, Web of Science and Scopus) were searched, and 380 studies were found that were published from 2015 to 2022. After applying inclusion/exclusion criteria, 29 studies were selected and data on characteristics (year, country, profile of participants) and results (mercury biomarkers and quantitation, SNPs, main findings) were extracted and analyzed. The largest number of studies was performed in Brazil, mainly involving traditional populations of the Tapajós River basin. Most studies evaluated the influence of the SNPs related to genes of the glutathione system (GST, GPx, etc.), the ATP-binding cassette transporters and the metallothionein proteins. The recent findings regarding other SNPs, such as those of apolipoprotein E and brain-derived neurotrophic factor genes, are also highlighted. The importance of the exposure level is discussed considering the possible biphasic behavior of the genetic modulation phenomena that could explain some SNP associations Overall, recommendations are provided for future studies based on the analysis obtained in this

Keywords: methylmercury; susceptibility; SNP; polymorphism; Amazon; health



check for updates

Citation: Crospo-Lopez, M.E.;
Barthelemy, J.L.; Lopes-Aratijo, A.;
Sontos-Sacramento, L.; Leal-Nazaré,
C.G.; Scures-Silva, I.; Macchi, B.M.;
do Nascimento, J.L.M.; Arrifano,
G.d.P.; Augusto-Oliveira, M.
Revisiting Genetic Influence on
Mercury Exposure and Intoxication
in Humans: A Scoping Review. Toxics
2023, 11, 967. https://doi.org/
10.3390/toxics11120967

Academic Editors: Paulo Cesar Basta

2. Leal-Nazaré et al, 2024 (DOI: https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170939)

Science of the Total Environment 920 (2024) 170939



Contents lists available at ScienceDirect

Science of the Total Environment

journal homepage: www.elsevier.com/locate/scitotenv



Review

Methylmercury neurotoxicity: Beyond the neurocentric view

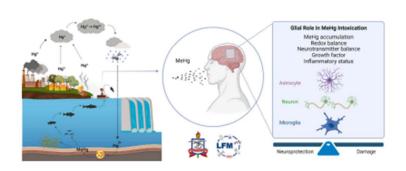
Caio Gustavo Leal-Nazaré, Gabriela P. Arrifano, Amanda Lopes-Araújo, Leticia Santos-Sacramento, Jean Ludger Barthelemy, Isabela Soares-Silva, Maria Elena Crespo-Lopez , Marcus Augusto-Oliveira

Laboratório de Farmacologia Molecular, Instituto de Ciencias Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brazil

HIGHLIGHTS

- MeHg is a highly neurotoxic global pollutant.
- Besides neuron, glial cells are critical in MeHg neurotoxicity.
- Glia modulate MeHg-induced glutamatergic, oxidative, and immunological dysfunction.
- Glial roles in MeHg neurotoxicity depend on the context.
- Future studies must consider key aspects including dose, exposure and brain area.

GRAPHICAL ABSTRACT



ARTICLE INFO

Editor: Dagiang Yin

Keywords: Glia Intoxication Pollutant MeHg Astrocyte

Microglia

ABSTRACT

Mercury is a highly toxic metal widely used in human activities worldwide, therefore considered a global public health problem. Many cases of mercury intoxication have occurred in history and represent a huge challenge nowadays. Of particular importance is its methylated form, methylmercury (MeHg). This mercurial species induces damage to several organs in the human body, especially to the central nervous system. Neurological impairments such as executive, memory, motor and visual deficits are associated with MeHg neurotoxicity. Molecular mechanisms involved in MeHg-induced neurotoxicity include excitotoxicity due to glutamatergic imbalance, disturbance in calcium homeostasis and oxidative balance, failure in synaptic support, and inflammatory response. Although neurons are largely affected by MeHg intoxication, they only represent half of the brain cells. Glial cells represent roughly 50 % of the brain cells and are key elements in the functioning of the central nervous system. Particularly, astrocytes and microglia are deeply involved in MeHg-induced neurotoxicity, resulting in distinct neurological outcomes depending on the context. In this review, we discuss the main findings on astroglial and microglial involvement as mediators of neuroprotective and neurotoxic responses to MeHg intoxication. The literature shows that these responses depend on chemical and morphophysiological features, thus, we present some insights for future investigations, considering the particularities of the context, including time and dose of exposure, brain region, and species of study.

3. Crespo-Lopez et al, 2024 (DOI: https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100880)



Anexo III – Produtos técnicos e extensionistas realizados até agora

1. Cartilha desenvolvida em parceria com o Ministério dos Povos Indígenas (https://www.gov.br/povosindigenas/pt-br/assuntos/noticias/2023/10/ministerio-dos-povos-indigenas-participa-da-5a-conferencia-das-partes-da-convencao-de-minamata-em-genebra/cartilha mercurio mpi.pdf)



2. Parecer técnico realizado para o Ministério de Relações Exteriores



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS LABORATÓRIO DE FARMACOLOGIA MOLECULAR



OFÍCIO № 12/2023 - LFM/ICB/UFPA

Belém, 07/09/2023

Ao Ilmo. Sr. Embaixador VITOR PUECH BAHIA DINIZ Divisão de Política Ambiental Ministério das Relações Exteriores

Assunto: Retorno sobre a solicitação de manifestação encaminhada pela Divisão de Política Ambiental (DIPA) sobre as propostas de Emendas nº MC/COP5/2023/53, MC/COP5/2023/54 e MC/COP5/2023/55, enviadas pelo Secretariado da Convenção de Minamata, e encaminhamento de Parecer Técnico.

Ilmo, Senhor Embaixador,

Cumprimentando-lhe, vimos, por meio do presente, responder à solicitação de manifestação encaminhada pela Divisão de Política Ambiental (DIPA) via e-mail no dia 1 de agosto de 2023, sobre as propostas de Emendas nº MC/COP5/2023/53, MC/COP5/2023/54 e MC/COP5/2023/55, enviadas pelo Secretariado da Convenção de Minamata.

Após recebimento da solicitação, nossa equipe se debruçou sobre o conteúdo das três Emendas, realizando um levantamento da literatura científica mais recente relacionada especificamente aos alvos das emendas (cosméticos, lâmpadas fluorescentes e amálgamas dentários), assim como compilamos toda a normativa atualmente vigente no Brasil e outros pareceres oficiais relacionados. Após compilada toda essa informação, realizamos a análise criteriosa e objetiva das informações e emitimos pareceres e recomendações, embasadas nessas análises e informações, para cada uma das três Emendas. Finalmente, elaboramos o presente Parecer Técnico que estamos agora lhe encaminhando em anexo.

Oportunamente, informamos que esse Parecer Técnico foi dividido em três partes: uma primeira parte que apresenta as análises, pareceres e recomendações sobre as propostas de emendas em questão, uma segunda parte que descreve mais detalhadamente o reconhecimento internacional do LFM-UFPA como especialistas na temática, para fins de validação das recomendações, e uma última parte, onde incluímos alguns anexos importantes para embasamento das análises realizadas.

Ficamos à disposição para quaisquer esclarecimentos que se façam necessários e agradecemos o acuse de recebimento do Parecer.

Respeitosamente,



Profa. Dra. Maria Elena Crespo López

Coordenadora do Laboratório de Farmacologia Molecular Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará Tef.: (91) 98701 5544; e-mail: <u>ecrespo@ufpa.br</u>

Laboratório de Farmacologia Molecular. Rua Augusto Correa, 01. Campus Universitário do Guamá. Universidade Federal do Pará. Instituto de Ciências Biológicas. CEP: 66075-110. Belém, Pará, Brasil. Tel/Fax: (91)3201-8212.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS LABORATÓRIO DE FARMACOLOGIA MOLECULAR



PARECER TÉCNICO

ANÁLISE E RECOMENDAÇÕES SOBRE AS PROPOSTAS DE EMENDAS APRESENTADAS POR BOTSUANA E BURKINA FASO, EM NOME DA REGIÃO AFRICANA, COM RELAÇÃO AO ANEXO A DA CONVENÇÃO DE MINAMATA

Profa. Tit. Maria Elena Crespo López

Laboratório de Farmacologia Molecular Instituto de Ciências Biológica: Universidade Federal do Pará E-mail: ecrespo@ufpa.br

Setembro 2023

Parecer Técnico - LFM-UFPA

AUTORIAS DO PRESENTE PARECER

Propostas de Emendas ao Anexo A

Profa. Dra. Maria Elena Crespo López — Professora Titular da UFPA, Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Farmacologia e Bioquímica e do Laboratório de Farmacologia Molecular do Instituto de Ciências Biológicas.

Profa. Dra. Gabriela de Paula Arrifano – Professora Visitante da UFPA Prof. Dr. Marcus Augusto de Oliveira – Professor Visitante da UFPA

Bióloga Isabela Soares da Silva - Mestranda em Ciências Farmacêuticas da UFPA

MSc. Amanda Lópes Araújo – Doutoranda em Farmacologia e Bioquímica da UFPA MSc. Jean Ludger Barthelemy – Doutorando em Genética e Biologia Molecular da UFPA MSc. Letícia dos Santos Sacramento - Doutoranda em Farmacologia e Bioquímica da UFPA Biólogo Caio Gustavo Leal de Nazaré – Mestrando em Farmacologia e Bioqu

BREVE APRESENTAÇÃO DO LABORATÓRIO DE FARMACOLOGIA MOLECULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ (LFM-UFPA)

Criado em 2006, o Laboratório de Farmacologia Molecular da Universidade Federal do Pará (LFM-UFPA), sob a Coordenação da Profa. Dra. Maria Elena Crespo Lopez, acompanha as populações ribeirinhas da região amazônica desde sua criação e tem sido pioneiro no mundo em avanços científicos relacionados à toxicidade do mercúrio, com mais de uma centena de urigos científicos publicados em periódicos científicos internacionais¹. A expertise do LFM-UFPA é reconhecida internacionalmente, manifestando-se em fatos como a procura recorrente de editores científicos internacionais para que avaliemos os trabalhos de pesquisadores no mundo todo, a demanda internacional para palestrar em eventos internacionais e convites para colaborar com grupos de outros países ou as posições de destaque nos rankings internacionais entre outros. A relevância do trubalho desenvolvido durante esses anos tem sido reconhecida com a aprovação como membro integrante do Global Mercury Partnership do United Nations Environment Programme², órgão das Nações Unidas para o estabelecimento de guidelines o a contaminação mercurial, e que trabalha diretamente para a implementação da Convenção de Minamata em muitos países. Cabe destacar que atualmente somos o único laboratório de pesquisa humana em todo o Brasil que integra esse órgão. Dados mais específicos sobre a projeção internacional da nossa equipe e o reconhecimento internacional da nossa expertise podem ser encontrados no interior do presente documento.

Recentemente, em parceria com as Clínicas de Direitos Humanos da UFPA, UFOPA, UNIFAP e UEA, também estamos sendo pioneiros na Amazônia no apoio ao desenvolvimento de politicas públicas de âmbito nacional com o Projeto de Lei nº 1011/2023 recentemente apadrinhado pelo Senador Randolfe Rodrigues e protocolado no Senado (https://www.25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/156091) para implementação de uma Política Nacional de Prevenção da Exposição ao Mercúrio.

¹ A lista completa de publicações científicas internacionais da Coordenadora do LFM-UFPA pode ser consultada em: http://lattes.cnpq.br/9900144256348265

ttps://www.unep.org/globalmercurypartnership/partners?title=1.aboratório+de+Farmacologia+Molecular

ᅽ Profa. Dra. Maria Elena Crespo Lopez

3. Consultorias realizadas para a World Wide Fund – Brasil:

Relatório 1



RELATÓRIO

Atualização da Base de dados do Observatório do Mercúrio na Amazônia e versão

Profa. Tit. Maria Elena Crespo López

Universidade Federal do Pará E-mail: ecrespo@ufpa.br

15 de junho de 2024



Relatório: Atualização de Observatório e Revisão de Valores de Referência

AUTORIAS DO PRESENTE RELATÓRIO

Profa. Dra. María Elena Crespo López – Professora Titular da Universidade Federal do Pará (UFPA), Coordenadora do Programa de Pôs-graduação em Farmacologia e Bioquímica e do Laboratório de Farmacologia Molecular do Instituto de Ciências Biológicas, Coordenadora o Instituto Amazônico do Mercúrio (IAMER)

Profa. Dra. Gabriela de Paula Arrifano – Professora Adjunto A da UFPA e integrante do IAMER

Prof. Dr. Marcus Augusto de Oliveira - Professor Visitante da UFPA e integrante do IAMER MSc. Letícia dos Santos Sacramento – Biomédica, Mestre em Ciências Farmacêuticas e Doutoranda em Farmacologia e Bioquímica da UFPA e integrante do IAMER

Biólogo Caio Gustavo Leal de Nazaré – Biológo e Mestrando em Farmacologia e Bioquímica da UFPA e integrante do IAMER

Bióloga Camila Lago Pinheiro – Bióloga e Mestranda em Genética e Biologia Celu UFPA e integrante do IAMER

Bióloga Isabela Soares da Silva – Bióloga e Mestranda em Ciências Farmacêuticas da UFPA e integrante do IAMER

Graduanda Fernanda de Paula Arrifano Ferreira – Graduanda em Psicologia pela UFPA Graduando Gabriel Paiva Canelas - Graduando em Direito pela UFPA

🚨 Lab. Farmacologia Molecular – Universidade Federal do Pará

Relatório 2



SERVICO PÚBLICO FEDERAL DO PARÁ
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
LABORATÓRIO DE FARRACOLOGIA MOLECULAR
PARQUE DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO GUAMÁ
CENTRO DE VALORIZAÇÃO DE COMPOSTOS
BIOATIVOS DA AMAZÔNIA

RELATÓRIO

VALORES DE REFERÊNCIA PARA MERCÚRIO EM AMOSTRAS AMBIENTAIS (SOLO, AR E ÁGUA) ESTABELECIDAS POR AGÊNCIAS REGULADORAS DO MUNDO

Profa. Tit. Maria Elena Crespo López

Universidade Federal do Pará E-mail: ecrespo@ufpa.br

31 de julho de 2024



Relatório: Revisão de Valores de Referência

AUTORIAS DO PRESENTE RELATÓRIO

Profa. Dra. Maria Elena Crespo López – Professora Titular da Universidade Federal do Pará (UFPA), Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Farmacologia e Bioquímica e do Laboratório de Farmacologia Molecular do Instituto de Ciências Biológicas, Coordenadora o Instituto Amazônico do Mercúrio (IAMER)

Profa. Dra. Gabriela de Paula Arrifano — Professora Adjunto A da UFPA e integrante do IAMER

Dr. Marcus Augusto de Oliveira – Pesquisador da UFPA e integrante do IAMER

MSc. Leticla dos Santos Sacramento — Biomédica, Mestre em Ciências Farmacéuticas e Doutoranda em Farmacologia e Bioquímica da UFPA e integrante do IAMER Biólogo Calo Gustavo Leal de Nazaré — Biológo e Mestrando em Farmacologia e Bioquímica

da UFPA e integrante do IAMER

Bióloga Camila Lago Pinheiro — Bióloga e Mestranda em Genética e Biologia Celular da UFPA e integrante do IAMER Bióloga Isabela Soares da Silva — Bióloga e Mestranda em Ciências Farmacêuticas da UFPA e integrante do IAMER

 ${\bf Graduanda\ Fernanda\ de\ Paula\ Arrifano\ Ferreira}-{\bf Graduanda\ em\ Psicologia\ pela\ UFPA\ e\ integrante\ do\ IAMER$

 ${\bf Graduando}$ ${\bf Gabriel}$ ${\bf Paiva}$ ${\bf Canelas}$ – Graduando em Direito pela UFPA e integrante do IAMER

Lab. Farmacologia Molecular – Universidade Federal do Pará