

Mercurialismo metálico crônico ocupacional

Chronic occupational metallic mercurialism

Marcília de Araújo Medrado Faria

Serviço de Saúde Ocupacional do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Descritores

Intoxicação por mercúrio, prevenção.
Exposição ocupacional.
Neurotoxicologia. Nefrotoxicologia.
Imunotoxicologia. Testes neuropsicológicos.

Keywords

Mercury poisoning, prevention.
Occupational exposure.
Neurotoxicology. Nephrotoxicology.
Immunotoxicology.
Neuropsychological tests.

Resumo

Revisão que analisa os conhecimentos atuais das manifestações do mercurialismo crônico ocupacional. Avaliaram-se os principais estudos e revisões científicas concernentes às formas clínicas e fisiopatogenia desta intoxicação. Foram pesquisadas, entre outras fontes, as bases de dados Medline e Lilacs. O eretismo ou a síndrome neuropsíquica caracterizada por sintomas de irritabilidade, ansiedade, mudanças de comportamento, apatia, perda da auto-estima e de memória, depressão, insônia, delírio, cefaléia, dores musculares e tremores é observada após a exposição ao mercúrio metálico. Manifestações de hipertensão arterial, renais, imunológicas e alérgicas são freqüentes. A falta de medidas preventivas aumenta o risco da doença em indústrias, no garimpo e consultórios odontológicos. A legislação brasileira assinala 16 manifestações clínicas determinadas pela intoxicação, todavia ocorre subdiagnóstico. O diagnóstico clínico é importante e as novas tecnologias médicas podem detectar alterações do sistema nervoso central, renal e imunológico, proporcionando avanços no conhecimento neuro-imuno-toxicológico e nas medidas de prevenção do mercurialismo.

Abstract

This is a review on current knowledge of chronic occupational mercurialism syndrome. Major scientific studies and reviews on clinical manifestation and physiopathology of mercury poisoning were evaluated. The search was complemented using Medline and Lilacs data. Erethism or neuropsychological syndrome, characterized by irritability, personality change, loss of self-confidence, depression, delirium, insomnia, apathy, loss of memory, headaches, general pain, and tremors, is seen after exposure to metallic mercury. Hypertension, renal disturbances, allergies and immunological conditions are also common. Mercury is found in many different work processes: industries, gold mining, and dentistry. As prevention measures are not often adopted there is an increasing risk of mercury poisoning. The disease has been under diagnosed even though 16 clinical forms of mercury poisoning are described by Brazilian regulations. Clinical diagnosis is important, especially because abnormalities in the central nervous, renal and immunological systems can be detected using current medical technology, helping to develop the knowledge and control measures for mercurialism.

Correspondência para/ Correspondence to:

Marcília de Araújo Medrado Faria
Instituto Oscar Freire - FMUSP
R. Teodoro Sampaio, 115 Centro
05405-000 São Paulo, SP, Brasil
E-mail: marciliafaria@usp.br

Recebido em 5/9/2002. Aprovado em 9/10/2002.

INTRODUÇÃO

O mercúrio (Hg) é um metal líquido tóxico usado muitos anos antes de Cristo pelos egípcios, fenícios, gregos e chineses para extração de ouro. Dominou o mundo da alquimia e, por ser um metal prateado líquido, tinha um significado mágico, chegando a ser chamado de “mensageiro dos deuses”. A sua abreviatura vem do latim Hydrargyrum (prata líquida), estabelecida na tabela periódica dos elementos químicos.^{8,45}

A sua alta toxicidade decorre de suas várias formas químicas (metálica, iônicas Hg^+ Hg^{++} e compostos orgânicos), elevada volatilidade e solubilidade em água e lipídios – o que facilita a transposição através dos alvéolos pulmonares e da barreira hematoencefálica –, fixação e lesão do sistema nervoso, grande reatividade com os grupos sulfidril, inibição de várias enzimas e ação auto-imune.^{8,36,78,81}

A ação tóxica do mercúrio inorgânico na exposição ocupacional é conhecida desde a antiguidade, quando era usado na decoração e pintura de castelos e no trabalho de mineração, que foi intensificado durante o império romano.⁸

Na modernidade, a utilização de mercúrio inorgânico diversificou-se no setor industrial – metalurgia, produção de chapéus de feltro, equipamentos médicos e ambientais, química, refinarias de petróleo, nuclear, indústrias de cloroalcalis e de papel, etc. Além disso, tem sido usado como cosmético em ambiente médico-hospitalar e em amálgamas na odontologia. Aproximadamente 90 tipos de ocupações estão sujeitas à exposição ao mercúrio.³⁶

No Brasil, com a industrialização, o uso do metal difundiu-se nos centros urbano-industriais e têm sido detectadas situações de elevadas concentrações de Hg nos locais de trabalho;⁸³ no garimpo na região da Amazônia¹¹ e em águas e organismos aquáticos,¹⁸ no litoral Sudeste.

A exposição ao mercúrio em ambientes de trabalho deveria ser mínima ou inexistente, porque não se têm elementos para estabelecer limites seguros sanitários à exposição ao Hg. Não se conhece a vida média biológica do Hg no cérebro, e a sua acumulação na célula nervosa parece ocorrer por toda a vida. A Organização Mundial da Saúde⁷⁹ (1980) assinala ser difícil fixar limites seguros para a exposição ao mercúrio. Na legislação brasileira (NR 7, anexo 1),⁴⁹ o limite de referência da normalidade de mercúrio na urina (HgU) é de 5 µg por grama de creatinina para a população, de 35 µg de Hg/g creatinina para

o trabalhador e 40 µg de mercúrio/m³ no ar, os quais têm sido freqüentemente ultrapassados. Assim, o risco da doença é alto.

A presente revisão visa colaborar para o conhecimento do mercurialismo ocupacional que ocorre durante e após a exposição ao mercúrio metálico. Para isto, levantou-se a bibliografia mais importante no período de 1966 a 2001, selecionando-se os principais estudos e revisões científicas. Foram pesquisadas as bases de dados Medline e Lilacs, utilizando-se os seguintes descritores: chronic inorganic mercury poisoning; chronic metallic mercury; metallic mercury poisoning and occupational. Selecionaram-se aspectos relevantes das intoxicações pelo mercúrio em livros básicos franceses^{21,42} e americanos³⁶ e em relatórios científicos da Organização Mundial de Saúde.⁷⁸⁻⁸¹ Além dessas fontes, consultou-se relatório brasileiro sobre poluição ambiental,¹⁸ e a legislação pertinente à intoxicação pelo mercúrio e informações do Serviço de Saúde Ocupacional (SSO) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP).

O hidrargirismo ou mercurialismo metálico crônico ocupacional (MMCO) manifesta-se de forma aguda ou crônica após a exposição intensa ou prolongada a vapores de Hg no processo de trabalho.

FORMA AGUDA

A forma aguda do MMCO ocorre quando é muito elevada a concentração de vapores do Hg em locais confinados de trabalho. McFarland & Reigel⁴⁶ (1978) referem que trabalhadores têm desenvolvido formas agudas na presença de níveis de Hg de 1,1 a 44 mg/m³. Para Asano et al⁵ (2000), exposições acima de 1-2 mg/m³ por poucas horas causam alterações pulmonares e extensa fibrose pulmonar. Ocorre pneumonia bilateral com edema intersticial e com sintomas de dor torácica, dispnéia, tosse, hemoptise, podendo levar inclusive ao óbito. A doença pode evoluir para insuficiência renal aguda, alterações do sistema nervoso central (SNC), alérgicas e imunológicas.^{1,35,45}

Oliveira⁵⁷ (1996) descreveu um caso de intoxicação subaguda pelo mercúrio em um adolescente que, após trabalhar na extração de ouro, apresentou bronquite e gastroenterocolite. Um mês depois, desenvolveu uma hipertensão severa e sintomas compatíveis com o diagnóstico de feocromocitoma.

Solis et al⁷² (2000) relatam três casos graves de hidrargirismo agudo. Dois deles faleceram de pneumopatia, em decorrência de processamento de amálgama de ouro na residência da família, compos-

ta de sete pessoas. O sobrevivente evoluiu para um quadro de mercuralismo crônico.

Têm sido descritos muitos casos de hidrargirismo agudo e semi-agudo não ocupacionais. Cita-se aqui o episódio descrito por Fourtes et al²⁹ em 1995, em que três crianças, de uma mesma família, que tiveram contato com mercúrio proveniente da quebra de um termômetro usado como brinquedo na residência. Os vapores foram distribuídos no ambiente doméstico pelo aspirador de pó. Como o mercúrio é um metal líquido, a aspiração termina provocando elevação de temperatura e maior evaporação e difusão do mercúrio. Inicialmente, um menino, de 10 anos, e sua irmã, de 17 anos, desenvolveram púrpura trombocitopênica. A irmã de 12 anos, após dois meses, apresentou tosse, febre, fadiga, artralgia difusa, palpitações, insônia, ansiedade e tremores. Apresentou também hipertensão arterial, com elevação da excreção urinária de norepinefrina. Esta criança apresentou 306 µg/d de mercúrio urinário (HgU). Após dois meses, teve convulsão, alteração do eletroencefalograma (EEG) e discreta neuropatia periférica.

Grandes acidentes com vapores de mercúrio têm sido registrados, como o incêndio de Idria na Itália (1803), que levou à intoxicação 900 pessoas, e o vazamento de vapores de mercúrio do navio "Triumph", que causou três mortes e a intoxicação de duzentas pessoas.²¹

MERCURALISMO INORGÂNICO CRÔNICO OCUPACIONAL

As manifestações da intoxicação que ocorrem após algum tempo de exposição a vapores de Hg têm sido denominadas síndrome de eretismo, caracterizada por irritabilidade, ansiedade, labilidade de humor e alteração da sociabilidade, timidez, falta de interesse pela vida, e baixa auto-estima seguida de depressão, delírio, alucinações, cansaço e desânimo, perda de memória.^{36,77,81}

Pode-se dividir o MMCO em duas formas: no transcorrer da exposição ao Hg, e manifestações persistentes após cessada a exposição.

MERCURALISMO CRÔNICO DURANTE A EXPOSIÇÃO (MCDE)

A síndrome de eretismo vem associada à elevação do HgU, sangramento de gengiva, amolecimento dos dentes e tremores acentuados.^{36,66,81} Contudo, vários autores têm encontrado a síndrome mesmo em trabalhadores expostos a valores considerados seguros (World Health Organization),⁸¹ como 0,1 por m³ no ar

e abaixo de HgU de 50 µg/g creatinina.

Os tremores intencionais, inicialmente dos lábios e das extremidades, podem generalizar-se, variando de tremores estáticos, leves e moderados, até tremores exacerbados, que impedem a realização plena de quaisquer atividades, afetando a escrita e a fala e, em alguns casos, evoluindo para ataxia (Kark,³⁶ 1994).

Vários autores assinalam que os tremores estão relacionados a níveis elevados de exposição e, conseqüentemente, a altas taxas de HgU.^{28,64} Raramente são referidos aumento da tireóide, dermatografismo, taquicardia e alterações cardíacas.^{36,80}

As alterações sensoriais têm sido descritas principalmente na intoxicação pelo mercúrio orgânico. Entretanto, Cavalleri & Gobba¹⁶ (1998) verificaram perda de visão das cores em trabalhadores com exposição elevada a vapores de Hg, com média de 61,5 µg/g creatinina de Hg na urina, porém reversível com a diminuição da exposição para 10,0 µg/g creatinina.

Alguns autores têm assinalado manifestações do sistema nervoso periférico. Shapiro et al⁶⁷ (1982) verificaram manifestações subclínicas de polineurite sensitivomotora em dentistas. Angotzi et al⁴ (1981), Albers et al² (1982) também assinalaram a presença de polineuropatia. Para Vroom & Greer⁷⁷ (1972), as anormalidades eletromiográficas envolvem degeneração do corno anterior da medula e de nervos sensomotores.

Em cinco técnicos e um dentista que apresentavam manifestações de intoxicação crônica, Nadorfy-Lopez et al⁵² (2000) constataram, em estudo histoquímico e de microscopia eletrônica da biópsia do músculo quadríceps femoral, várias alterações, inclusive, atrofia das fibras musculares. Tais alterações poderiam ser secundárias a lesão dos nervos, isquemia por lesão capilar ou efeito direto do mercúrio sobre as proteínas das fibras musculares. Lille et al⁴³ (1988) não encontraram mudança da velocidade de condução periférica em indivíduos eventualmente expostos ao mercúrio.

Assennato et al⁶ (1989) registraram diferença significativa do tempo de reação e do estado de ansiedade em um grupo de trabalhadores de manufatura de lâmpadas fluorescentes, que tinham baixa concentração de Hg urinário em relação a um grupo de não expostos.

Piikivi & Tolonen⁵⁸ (1989) notaram significativa diminuição e atenuação do EEG, predominando na área occipital, secundariamente na região parietal e

quase ausente na frontal em 41 trabalhadores de indústria de cloroálcalis, que operaram aproximadamente 15.6 anos em baixa exposição ao Hg.

Angotzi et al⁴ (1981), avaliando os sintomas emocionais e de personalidade entre os grupos com alta e baixa exposição e não expostos, encontraram maior introspecção e "neurotismo" nos primeiros. Timidez era o traço de personalidade com maior diferença entre expostos e não expostos.

Os estudos epidemiológicos têm colaborado para melhorar a compreensão do desenvolvimento do hidrargirismo, principalmente após a utilização de bateria de testes neuropsicológicos. Bola¹¹ (1966) faz uma análise da interpretação e limitação dos principais testes neuropsicológicos usados em avaliações neurotoxicológicas.

Estes testes têm avaliado: a) domínios cognitivos - memória, atenção, concentração, raciocínio e abstração; b) funções motoras - coordenação e rapidez motora, habilidades visuo-espaciais e construtivas; c) estados afetivos.^{15,74,81} Na maioria das baterias têm sido incluídos os testes Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS) e Wechsler Memory Scale - Revised (WMS).

Soleo et al⁷⁰ (1990), usando os testes neuropsicológicos, encontraram diminuição da memória auditiva de curto prazo e depressão nos trabalhadores cronicamente expostos em relação aos esporadicamente expostos.

Smith et al⁶⁹ (1983) constataram em trabalhadores de indústria de cloroálcalis o déficit da memória de curto prazo associada à alta concentração de mercúrio urinário. Reaplicando o estudo, notaram que, mesmo em concentrações consideradas de baixa exposição, ocorria redução da capacidade de memória. Soleo et al⁷⁰ (1990), estudando trabalhadores em condições de baixa exposição, no período de 1979 a 1987, encontraram somente diminuição da memória auditiva de curto prazo.

Piikivi & Hänninen⁶⁰ (1989), em estudo caso-controle realizado entre os trabalhadores de uma indústria de cloroálcalis, visando caracterizar a performance psicológica e sintomas, observaram que o distúrbio de memória diferenciava significativamente os casos em relação aos controles. Além disso, Langolf et al⁴¹ (1981) referem que taxa de 100 µg/l de HgU durante um ano leva a uma perda de memória equivalente a 10 anos de envelhecimento.

toxicação entre os dentistas. Alterações dos testes neuropsicológicos são encontradas nesses profissionais, que trabalharam por longo tempo em ambientes com baixa exposição.⁵⁴ Contudo, em consultório odontológico, têm sido detectados até 170 µg/m³ no ar e 50 µg de Hg por grama de creatinina na urina de dentistas.⁸¹

MERCURALISMO CRÔNICO APÓS CESSADA A EXPOSIÇÃO (MCCE)

Numerosas publicações^{14,82} mostram a persistência do eretismo após o afastamento dos trabalhadores do contato com o mercúrio. Neste caso, os valores de mercúrio na urina são normais porque os mesmos funcionam apenas como um indicador de exposição. Reduzem-se as manifestações de tremores e gengivite, mas os sintomas ligados às funções cognitivas e emocionais podem permanecer ou até mesmo se intensificarem.

Zeglio⁸² (1958), acompanhando pacientes com intoxicação pelo mercúrio, após anos de cessada a exposição ao metal, observou o desaparecimento dos sintomas e sinais em metade dos casos; mas persistiam e se exacerbavam nos casos mais graves. Capellaro et al¹⁴ (1980) constatou a persistência do eretismo em trabalhadores de indústria de chapéu com longo tempo de exposição ao nitrato de mercúrio e muitos anos afastados do trabalho.

Verifica-se a permanência da irritabilidade, ansiedade, alteração do humor e cansaço. Intensificam-se a depressão, a perda de memória, cefaléia, fraqueza e dores generalizadas, alteração do sono.^{32,56,65,69,80} A sintomatologia do sistema neuromotor é leve, o tremor é discreto.

Hänninen³² (1982) fez a análise da evolução do mercuralismo a partir dos três grupos de alterações neuropsicológicas clássicas: a) distúrbios do sistema motor; b) deterioração da capacidade intelectual; c) alteração do estado emocional. Os estudos sobre os distúrbios psicomotores mostram parcial reversibilidade dos severos tremores ocorridos na exposição a elevadas concentrações de Hg. Contudo, permanecem o aumento do tempo de reação e dificuldade de coordenação em testes psicomotores em trabalhadores com baixas exposições. No que diz respeito à cognição, os trabalhos mostram ainda déficit moderado ou leve de memória a curto prazo nos testes de avaliação cognitiva. A sintomatologia mais diretamente relacionada com os aspectos emocionais continua sendo apresentada pelos indivíduos.

Estudos têm focalizado a exposição ao Hg e a in-

Anderson et al³ (1993) examinaram 77 trabalho-

res de uma indústria de cloroálcalis com média de 12,5 anos de afastamento da exposição e 53 controles; constataram elevadas freqüências de alterações neurológicas subclínicas através de testes neuropsicológicos. Kishi et al³⁸ (1993) reportam a deterioração da memória e da coordenação motora de mineiros afastados do trabalho há 18 anos, quando comparados com um grupo-controle.

Powell⁶¹ (2000), usando a bateria de testes neuropsicométricos em 16 trabalhadores químicos do Zulu, afastados há cinco anos da exposição a níveis neurotóxicos de Hg, detectou a diminuição da memória espacial e verbal de curto prazo, da atenção e velocidade motora, tremores, bem como a sintomatologia psiquiátrica de ansiedade, depressão e fobias.⁷⁰

Langauer et al⁴⁰ (1988) encontraram maior freqüência de alterações do EEG nos trabalhadores com aumento de HgU. As alterações corresponderam à tendência a atividade convulsiva, perda da habilidade de acompanhar o ritmo de "flashes" de luz, ausência de traços de baixa-voltagem e persistência de anormalidades nos registros após cessar o contato com o mercúrio. Alterações dos exames de imagem têm sido registradas na intoxicação pelo mercúrio e o exame de ressonância magnética tem sido usado para analisar o ferro no cérebro.^{22,36,56}

O'Carrol et al⁵⁶ (1995) em tomografia computadorizada a emissão de "Single-Photon Computed Tomography" – SPECT –, revelaram desregulação do hipermetabolismo na região direita posterior do cíngulo cerebral em um trabalhador rural com eretismo: - mudança de caráter, labilidade emocional, depressão, pensamento fixo de suicídio. Os autores assinalam que esta região do córtex não apresenta hipermetabolismo em indivíduos normais e que, por sua vez, o controle das funções emocionais relaciona-se à região do cíngulo anterior. O paciente se expôs a acetato de amônio fenil-mercúrio na preparação de produto agrícola, e tinha sido afastado há quatro anos da exposição quando apresentou um quadro agudo de mercurialismo.

MANIFESTAÇÕES RENAIIS E ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS

Estudos clínicos, epidemiológicos e experimentais têm mostrado que nas formas MCDE e MCCE as manifestações neuropsíquicas podem estar associadas a sintomas renais e alterações endócrinas e imunológicas.^{33,34,37,47,75} Contudo, vários resultados são contraditórios; por exemplo, alguns autores não observaram alterações imunológicas já registradas por outros.^{7,25,50,51,62} Supõe-se que isso decorra das dife-

renças metodológicas, genéticas e de características da exposição: intensidade, tempo, higiene, alimentação, características químicas do Hg, etc.

Alguns autores têm assinalado a existência de lesão renal pela constatação do aumento de excreção de proteínas de alto peso molecular na urina.^{13,35} Para Buchet et al¹³ (1988) as concentrações de mercúrio no sangue e na urina estariam relacionadas com excreção destas proteínas. Todavia, para Morgan⁵⁰ (1982) a lesão renal seria detectada pelo aumento na urina de proteínas de baixo peso molecular como a B2 microglobulina.

A forma crônica renal é caracterizada por uma glomerulonefrite membranosa secundária à produção de anticorpos, uma glomerulonefrite de depósito de imunocomplexos.¹⁰ Os sais de mercúrio e vapores de Hg têm sido usados como modelo de indução de glomerulonefrite em determinadas cepas de ratos, Brown Norway e Wistar rats.⁶⁸

Estudos sobre imunoglobulinas e outros parâmetros imunológicos têm sido realizados em trabalhadores expostos a altas e a baixas concentrações de mercúrio, comparando-os a um grupo-controle.

Mosczyński et al⁵¹ (1990) constataram níveis baixos de IgA e IgG em trabalhadores expostos há mais de 20 anos em indústria de cloroálcalis. Queiroz et al⁶² (1994) em estudo caso-controle encontraram aumento e não diminuição da concentração de IgG, IgM e IgA após 6 meses de redução das concentrações de HgU. Assinalaram, também, redução significativa do número de CD4⁺ e de B-linfócitos entre os expostos em relação aos não expostos.

Dantas & Queiroz¹⁹ (1997) observaram significativo aumento de imunoglobulina IgE em trabalhadores que apresentavam parâmetros de baixa exposição e sugerem que a resposta imunológica é indicador de mudança celular em trabalhadores cronicamente expostos ao mercúrio, mesmo em condições de trabalho consideradas seguras. Queiroz & Dantas⁶³ (1997) observaram também a redução do B-linfócitos entre os expostos em relação aos não expostos.

Bencko et al⁹ (1990), estudando o perfil imunológico de trabalhadores expostos a baixas concentrações de Hg, constataram que os valores de IgG e alfa1-antitripsina eram evidentemente maiores nos expostos do que no grupo dos não expostos, concluindo que o Hg inorgânico pode estimular algumas soroproteínas.

Barregård et al⁷ (1997) não observaram diferenças

estatísticas do nível de IgG e excreção de albumina urinária, e de títulos anormais de auto-anticorpos e complexos imunes circulantes entre grupos de expostos e não expostos. Ellingsen et al²³ (1994) também não encontraram diferenças significantes das imunoglobulinas entre trabalhadores de indústria cloroálcalis em relação a um grupo-controle.

Soleo et al⁷¹ (1997), em trabalhadores expostos a baixos níveis de Hg e sem manifestações agudas ou crônicas de intoxicação pelo Hg, encontraram redução de células de CD25 Tac antígeno e de concentração de alfa-fator de necrose tumoral (TNF-alfa). Para esse autor, a redução da concentração de TNF-alfa no soro pode indicar defeito funcional do sistema de macrófagos, monócitos em trabalhadores clinicamente assintomáticos.

Reações cutâneas ocorrem no mercurialismo crônico por inalação de mercúrio metálico. Matheson et al⁴⁴ (1980) referem que a acroдинia, forma de hipersensibilidade que ocorre em crianças, somente em condições excepcionais é registrada em adultos.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DO MCCE

As lesões determinadas pelo mercúrio têm sido explicadas, de um lado, pelo fato de o mercúrio depositar-se no SNC e permanecer causando danos toxicológicos e, de outro lado, em decorrência de alterações imunológicas e autoimunes.

A permanência do mercúrio nas estruturas do SNC por longos anos tem sido estudada por vários autores. Kosta et al³⁹ em 1975 reportaram a concentração de Hg nos órgãos críticos como o SNC e o rim em autópsias de trabalhadores de minas. Outros estudos anatomopatológicos têm detectado o mercúrio inorgânico em diferentes estruturas do SNC.^{36,55,81}

Mazeyrat⁴⁵ (1985) refere que Schiele et al (1981), analisando 51 autópsias, observaram a acumulação de Hg nos tecidos durante toda a vida. Cavanagh¹⁷ (1988) sugere que o mercúrio encontrado no cérebro, depois de muitos anos de exposição, estaria em forma inerte, formando um complexo insolúvel com o selênio.

Hargreaves et al³³ (1988) e Opitz et al⁵⁸ (1996) divulgaram casos de forma aguda que evoluíram para a forma crônica e que faleceram por outras patologias, nos quais o Hg foi identificado no cérebro, embora não fossem encontradas alterações histológicas.

Hargreaves et al³³ (1988) observaram a presença do mercúrio pela análise do raio X no material de autópsia

em um trabalhador que apresentou em 1968 sintomas psiconeuróticos que persistiram, embora não retornasse ao trabalho até o óbito, em 1984. No caso analisado por Opitz et al⁵⁸ (1996), a forma aguda deu-se em 1973 com Hg urinário de 1.850 mg/l, tendo sido tratado com quelante D-penicillamine. O indivíduo apresentou, em 1976, psico-síndrome orgânica e nunca retornou ao trabalho. Faleceu em consequência de câncer de pulmão, e a autópsia feita em 1990 revelou a presença de mercúrio em diferentes órgãos: cérebro, rim e pulmão. A análise de absorção atômica e exame histológico e RX do elemento mostrou uma alta positividade para células nervosas e de outros órgãos, com depósito de lipofuscina positiva autofluorescente.

Sorensen et al⁷³ (2000), realizando estudos experimentais em animais, sugerem que o mercúrio orgânico e os vapores de Hg têm diferentes comportamentos toxicológicos em ratos: enquanto a intoxicação pelo metilmercúrio induz degeneração do sistema nervoso periférico, poupando o cerebelo, os vapores de mercúrio afetam principalmente o SNC.

Eto et al²⁴ (1999), analisando autópsia de casos agudos de intoxicação pelo mercúrio orgânico em Minamata, encontraram perda de neurônios com proliferação reativa das células da glia, microcavitação, congestão vascular, petéquias, hemorragias e edema no córtex cerebral, predominando na região calcarina pré e pós-central, temporal e córtex cerebelar. A autópsia de três casos com intoxicação aguda pelo Hg inorgânico revelava pneumonia, necrose cortical dos rins, disseminada coagulopatia intravascular e infarto do cérebro e dos rins. Além disso, em dois casos de intoxicação crônica em mineiros, a histoquímica revelou presença do Hg no cérebro. As lesões do cérebro eram inespecíficas.

A ação tóxica do mercúrio relacionada com a carga de mercúrio acumulado no organismo ainda não é bem conhecida. Contudo, sabe-se que o metal inibe várias enzimas, particularmente aquelas que têm grupamentos SH, altera membranas intracelulares e a síntese de proteínas, reduz o transporte de aminoácidos e a incorporação dos mesmos no tecido nervoso, facilita a presença de radicais livres antioxidantes, e determina lesões vasculares.^{36,42}

Lauwerys⁴² (1992) observou in vitro que o mercúrio pode labilizar organelas intracelulares (lisossomas, mitocôndrias). Segundo esse autor, a afinidade do Hg por radicais sulfidríla interferiria na atividade das enzimas e coenzimas desse grupo na vigência de alta concentração do Hg no sangue e tecidos. Assim, a lesão tubular seria de tóxica e a glomeru-

lonefrite resultante de um processo imunológico. Para esse autor, quando a concentração fosse baixa, o Hg ativaria as proteinoquinases C, que atuam nos linfócitos T e na ativação policlonal do linfócito B, favorecendo a glomerulonefrite autoimune.

Os mecanismos de suscetibilidades individuais podem explicar variações do metabolismo do mercúrio, os quais proporcionariam lesões qualitativamente diferentes. A relação entre patogenia e suscetibilidade ao mercúrio é evidenciada: a) em estudos experimentais nos quais existem respostas diferentes de cepas e de espécies animais; b) diferenças clínicas em grupos expostos ao mesmo risco, em investigações epidemiológicas;⁵³ c) possíveis polimorfismos genéticos relacionados ao processo de biotransformação do mercúrio.

Kark³⁶ (1994) fez uma análise da suscetibilidade na intoxicação pelo mercúrio. A maior quantidade de mercúrio elemento Hg⁰ é ionizada para Hg⁺⁺ nos glóbulos vermelhos, mas é provável que uma menor quantidade seja ionizada no cérebro e em outros tecidos. Nos eritrócitos, a ionização origem envolve a redução da glutathione, pequena molécula com grupos sulfidril; mas em outros tecidos, como rim e encéfalo, outras enzimas devem atuar no processo de metabolização do mercúrio. Essas enzimas podem ter características polimorfas, propiciando maior ou menor suscetibilidade aos efeitos do mercúrio.

Os mecanismos de suscetibilidade podem ser condicionados por alterações de genes ou polimorfismos de enzimas que atuam no sistema nervoso. Estas manifestações genéticas levariam a desordens de neurônios do sistema límbico, do lobo temporal, cerebelo ou de outras estruturas do SNC atingidas pelo Hg (Kark,³⁶ 1994).

O selênio (Se) protege ratos dos efeitos do mercúrio.³⁶ Kosta et al³⁹ (1975), estudando a concentração de Se em autópsia de cinco casos de mineiros sem manifestações, mas com alta exposição ao Hg, e autópsia de indivíduos vivendo longe da mina observaram menor concentração de selênio nos órgãos em que era alta a presença de Hg. Para esse autor isso sugeriria que a suscetibilidade ao Hg poderia estar relacionada à inadequada metabolização do selênio.

No rim, a ligação do mercúrio com a proteína metalotioneína parece reduzir a ação tóxica do Hg. A suscetibilidade pode ocorrer na medida em que o indivíduo apresente dificuldade de estabelecer ligação com esta proteína devido a polimorfismos das enzimas ou por outros mecanismos ainda não conhecidos. Isso diminuiria a excreção de Hg e aumentaria

a retenção do metal. Neal et al⁵³ (1938) observaram que os indivíduos com formas clínicas severas apresentavam menor excreção de mercúrio.

TRATAMENTO COM AGENTES QUELANTES

Na prática, os pacientes com intoxicação crônica fazem tratamento sintomático usando drogas antidepressivas, tranquilizantes e analgésicos. Na literatura científica não existe avaliação dos resultados destes tratamentos. Rossini et al⁶⁵ (2000) observaram pouca eficiência da aplicação de uma técnica adaptativa usada na psicologia em pacientes com MCCE.

A remoção da carga de mercúrio depositada no organismo tem sido feita com agentes quelantes nas formas agudas e crônicas. Inicialmente, foram usados o Bal (2,3 dimercatopropanol), o Ca2 EDTA (Na2Ca-ethylenediaminetetraacetato) e a Penicilamina, os quais são tóxicos e podem determinar problemas de pele, hematológicos e renais.^{36,42}

Na última década, o tratamento com drogas menos tóxicas, como o DMSA (ácido 2,3 dimercaptosuccinato) e DMPS (2,3 dimercaptopropane1 sulfanato), tem sido realizado em dentistas e entre outros trabalhadores com formas crônicas.

Frumkin et al²⁷ (2001), após o uso do DMSA, não constataram aumento da excreção do mercúrio urinário em trabalhadores de indústrias de clo-roalcalis com história de exposição passada, concluindo que esta prova não seria um bom indicador de exposição passada.

Gonzalez-Ramirez et al³⁰ (1998) observaram elevação e acentuada redução de mercúrio urinário do primeiro para o terceiro ciclo de tratamento, seis dias de administração do DMPS. No primeiro ciclo o valor do HgU era de 1754 µg/24horas, enquanto no terceiro ciclo ocorreu redução para 173 µg/24. Nos períodos não tratados o HgU decresceu apenas de 106 para 53 µg/24 horas do primeiro para o terceiro ciclo. Este mesmo autor fez em 1995 uma revisão sobre o uso do DMPS.³¹

MERCURALISMO EM TRABALHADORES DA REGIÃO DA GRANDE SÃO PAULO

Desde 1997 foram atendidos mais de 120 casos com a síndrome de eretismo (MCDE/ MCCE) no (SSO do HC/FMUSP).⁶⁵ A análise da avaliação médica desses trabalhadores será objeto de futura publicação. Constatou-se que os problemas surgiram ora na vigência da exposição, ora muito tempo depois da exposição. Os indivíduos pertenciam, em sua grande maioria, à

faixa etária de 20 a 45 anos e têm a sua qualidade de vida comprometida. Na maioria deles o diagnóstico não foi feito pelo médico do trabalho e nem pelos neurologistas e psiquiatras que os examinaram, mas por serviços públicos de saúde do trabalhador do SUS (Sistema Único de Saúde).

Os dados ocupacionais indicam que os mesmos estiveram expostos a altas concentrações de mercúrio nos locais de trabalho com alta temperatura e com vapores e gotículas de mercúrio no ambiente. Referem ausência de medidas de Hg urinário em exames periódicos e muitos apresentaram valores elevados, quando o HgU foi realizado.

Os testes neuropsicológicos mostraram-se alterados em todos os casos. Além disso, vários apresentaram: a) distúrbios no exame de potencial evocado auditivo; b) alteração de imagem na avaliação do sistema nervoso central; c) medidas anormais de imunoglobulinas e; d) hipertensão, proteinúria e hematuria nos exames renais.

Destaca-se o caso de uma dentista contaminada em gabinete odontológico que apresentou tremores acentuados evoluindo para uma grave síndrome cerebelar global e óbito.

Vários desses trabalhadores tiveram o diagnóstico de mercurialismo reconhecidos e os seus direitos preservados pelo Instituto Nacional de Seguro Social (INSS), enquanto que outros, na mesma situação clínica, não foram enquadrados como portadores de doença profissional pelos peritos do INSS e não tiveram seus direitos assegurados.

CONCLUSÕES

Mercurialismo decorrente da intoxicação pela contaminação a vapores de mercúrio no trabalho constitui uma síndrome grave conhecida há séculos como Eretismo. Na modernidade, o eretismo continua sendo diagnosticado em muitos grupos de trabalhadores depois de cessada a exposição. Os indivíduos apresentam sintomas neuropsíquicos de ansiedade e mudanças de humor; desânimo, perda da auto-estima e depressão maior, perda de memória, insônia e distúrbios do sono, cefaléia, dores musculares, tremores e valores baixos de Hg urinário. Hipertensão arterial, alterações renais e alérgicas são frequentes.

Estudos sobre intoxicações causadas pela ingestão do mercúrio orgânico realizados na baía de Minamata e no Iraque, no século XX, têm contribuído para a compreensão de aspectos clínicos e anatomopatológicos da intoxicação causada pelos compostos

orgânicos do mercúrio, prevalentes na população geral, em gestantes e crianças.^{20,49,66,76} Contraditoriamente, no meio acadêmico e na prática médica têm-se extrapolado desses estudos conceitos equivocados em relação à intoxicação pelo mercúrio metálico.⁷⁷ Deste modo, os estudos dessas epidemias terminaram contribuindo pouco para o avanço do conhecimento da intoxicação ocupacional, que tem peculiaridades clínicas e toxicológicas diferentes.

Na última década, os estudos das alterações imunológicas e renais na evolução da intoxicação pelo Hg têm colaborado significativamente para a retomada da investigação sobre o hidrargirismo. E, por sua vez, a análise da síndrome neuropsíquica relacionada a atividades do cérebro, como a perda de memória, distúrbios do sono e a depressão, poderá contribuir para o conhecimento dos mecanismos destas funções do SNC.

A doença leva a uma acentuada diminuição da qualidade de vida e da atividade social e econômica de adultos jovens que trabalharam expostos ao mercúrio em diversos processos de trabalho. O risco pode ser alto de intoxicação, em indústrias e consultórios que não adotam rigorosas medidas de higiene e de controle nos locais de trabalho. Os órgãos públicos precisam desenvolver uma adequada fiscalização das empresas.^{26,81,83}

O leque de sintomas determinados pela contaminação pelo mercúrio mostra que nenhum outro metal apresenta tão grande diversidade de efeitos como o mercúrio. Esta é a razão pela qual os clínicos e médicos do trabalho devem conhecer a patogenia do Hidrargirismo e levá-la em consideração nos seus diagnósticos, em situações pertinentes.

A legislação do Ministério da Previdência Social nº. 224 de 1999,⁴⁸ que regulamenta as doenças profissionais, assinala as seguintes síndromes relacionadas ao mercurialismo, segundo os códigos do CID-10:

Síndromes neuropsiquiátricas

Transtornos de personalidade e comportamento (F07); episódios depressivos (F32); neurastenia (F48.0); transtorno mental orgânico não especificado (F090); outros transtornos mentais (F06); ataxia cerebelar (G11.1); outras formas especificadas de tremor (G25.2); transtornos extrapiramidais do movimento não especificados (25.9); encefalite tóxica crônica (G92.2); encefalopatia tóxica aguda (G92.1).

Outras síndromes

Arritmias cardíacas (I49); gengivite crônica (K05).

1); estomatite ulcerativa crônica (K12. 1); dermatite alérgica de contato (L23); doença glomerular crônica (N03); nefropatia túbulo-intersticial (N14. 3).

Apesar dessa legislação, ocorre o subdiagnóstico. Os dados da prática médica indicam que as manifestações da intoxicação são pouco conhecidas dos profissionais de saúde e o seu reconhecimento raramente é feito pelos médicos clínicos e especialistas, inclusive pelo médico do trabalho. O diagnóstico do hidrargirismo como doença profissional, estabelecido na prática pelos peritos do INSS, é contraditório, não se baseando freqüentemente na legislação e nem nos saberes já acumulados. Além disso, a análise dos currículos das escolas médicas mostra que as mesmas têm colaborado pouco para a divulgação do conhecimento das doenças ocupacionais e do mercurialismo em particular.

Conclui-se que no País o problema do mercurialismo ocupacional é sério, porque o diagnóstico raramente é feito e não existe um sistema adequado de controle e de monitorização dos vapores do Hg nos locais de

trabalho. Zavariz & Glina⁸³ (1993) constataram que uma indústria de lâmpadas fluorescentes apresentava valores negativos de mercúrio no ambiente, o que não seria compatível com o processo de produção das lâmpadas e com as suas condições de higiene.²⁶

Os avanços tecnológicos ocorridos na medicina, na psicologia e na reabilitação deveriam colaborar para aprofundar o conhecimento da fisiopatogenia das formas clínicas do mercurialismo e propiciar adequadas condições para prevenir, diagnosticar e tratar os intoxicados.

Espera-se que a presente revisão colabore para o desenvolvimento do conhecimento sobre os efeitos do mercúrio inorgânico, para que haja aumento do diagnóstico das formas crônicas do mercurialismo, a melhoria da assistência médica e cobertura previdenciária dos trabalhadores e para que medidas efetivas de prevenção sejam adotadas nos locais de trabalho. Se isso ocorrer, haverá avanços significativos na prática médica e na saúde pública, bem como na pesquisa da área de saúde ocupacional.

REFERÊNCIAS

1. Aguado S, Queiroz IF de, Marin R, Gago E, Gómez E, Fernandez-Veja F, Alvarez-Grande VJ. Acute mercury vapor intoxication. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:133-6.
2. Albers JW, Cavander GD, Levine SP, Langolf GD. Asymptomatic sensorimotor polyneuropathy in workers exposed to elemental mercury. *Neurology* 1982;32:1168-74.
3. Anderson A, Ellingsen DG, Morland T, Kjuus H. A neurological and neurophysiological study of chloralkali workers previously exposed to mercury vapour. *Acta Neurol Scand* 1993;88:427-33.
4. Angotzi GN, Battistini F, Garbonci F, Ciono R. Impairment of nervous system in workers exposed to inorganic mercury. *Toxicol Eur Res* 1981;3:275-8.
5. Asano S, Eto K, Kurisaki E, Gunji H, Hiraina K, Sato M et al. Review article: acute inorganic mercury vapour inhalation poisoning. *Pathol Int* 2000;50:169-74.
6. Assennato G, Porro A, Longo G, Longo F, Ambrosi. Valutazione degli effetti sul sistema nervoso dell'esposizione a basse concentrazioni di mercurio in addetti alla fabbricazione di lampade fluorescenti. *L Med Lav* 1989;80:307-15.
7. Barregård L, Enestrom S, Ljunghusen O, Wieslander J, Hultman P. A study of autoantibodies and circulating immune complexes in mercury-exposed chloralkali workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;70:101-6.
8. Battigelli MC. Mercury. In: Rom WN, editor. *Environmental and occupational medicine*. Boston: Little, Brown & Co; 1983. p. 449-63.
9. Bencko V, Wagner V, Wagnerova M, Ondrejcek V. Immunological profiles in workers occupationally exposed to inorganic mercury. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1990;34:9-15.
10. Bigazzi PE. Autoimmunity induced by chemicals. *Clin Toxicol* 1988;26:126-56.
11. Bola KI. Neuropsychological evaluation for detecting alterations in the nervous system after chemical exposure. *Regul Toxicol Pharmacol* 1966;24:48-51.
12. Branches FJP, Erickson TB, Aks SE, Hryhorczuk DO. The price of gold: mercury exposure in the Amazonian rain forest. *Clin Toxicol* 1993;31:295-306.
13. Buchet JP, Roels H, Bernard A, Lauwerys R. Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, cadmium or mercury vapor. *J Occup Med* 1988;22:741-50.

14. Capellaro E, Bonzanino A, Toscano G. Investigation of subjects exposed to mercury nitrate. *Arch Sci Med* 1980;137:515-24.
15. Cassito MG, Hänninen HO, Anger WK. *Advances in neurobehavioral toxicology*. Chelsea: Lewis Publishers; 1990.
16. Cavalleri A, Gobba F. Reversible color vision loss in occupational exposure to metallic mercury. *Environ Res* 1998;77:173-7.
17. Cavanagh JB. Long term persistence of mercury in the brain. *Br J Ind Med* 1988;45:649-51.
18. [CETESB] Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental. *Relatório técnico CETESB: Sistema Estuarino de Santos e São Vicente 2001*. São Paulo; 2001.
19. Dantas DC, Queiroz ML. Immunoglobulin E and autoantibodies in mercury-exposed workers. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1997;19:383-92.
20. Davis LE, Kornfeld M, Moorey HS, Fiedler KJ, Haaland KY, Orrison WW et al. Methylmercury poisoning: long term clinical, radiological, toxicological and pathological studies of an affected family. *Ann Neurol* 1994;35:680-8.
21. Desoille H, Scherrer J, Thruhaut R. *Mercurie in précis de médecine du travail*. Paris: Masson; 1975. Chap. 11. p. 908-10.
22. Drayer BP, Burger P, Darwin R, Riederer S, Herfkens R, Johnson GA. Magnetic resonance imaging of brain iron. *AJR Am J Roentgenol* 1986;147:103-10.
23. Ellingsen DG, Gaarder PI, Kjuus H. An immunological study of chloralkali workers previously exposed to mercury vapour. *APMIS* 1994;102:170-6.
24. Eto K, Tazikawa Y, Akagi H, Haraguchi K, Asano S, Takahata N, Jokunaga H. Differential diagnosis between organic and inorganic mercury poisoning in human cases: the pathologic point of view. *Toxicol Pathol* 1999;27:664-71.
25. Foa V, Caimi L, Amante L, Antonini C, Gattinoni A, Tettamanti G et al. Patterns of some lysosomal enzymes in the plasma and of proteins in the urine of workers exposed to inorganic mercury. *Int Arch Occup Environ Health* 1976;37:115-24.
26. Freeman TW, Oppold JA. Mercury hazard and its control during operation of fluorescent tube breakers. *Am Ind Hyg Assoc J* 1972;27:419-22.
27. Frumkin H, Manning CC, Willians PL, Sanders A, Taylor BB, Pierce M et al. Diagnostic chelation challenge with DMSA: A biomarker of long-term mercury exposure? *Environ Health Perspect* 2001;109:167-71.
28. Friberg L, Hammarstrom S, Nystrom A. Kidney injury after chronic exposure to inorganic mercury. *Arch Ind Hyg* 1953;8:149-53.
29. Fuortes LJ, Weisman DN, Graeff ML, Bale Jr JF, Tannors R, Peters C. Immune thrombocytopenia and elemental mercury poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33:449-55.
30. Gonzalez-Ramirez D, Zuniga-Charles M, Narro-Juarez A, Molina-Rocio Y, Hurlbut KM, Dart RC, Aposhian HV. DMP5 (2,3-Dimercaptopropane-1-sulfonate, dimaval) decreases the body burden of mercury in humans exposed to mercurous chloride. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;287:8-12.
31. Gonzalez-Ramirez D, Maiorino RM, Zuniga-Charles M, Xu Z, Hurlbut KM, Junco-Munoz P. Sodium 2,3-dimercaptopropane 1-sulfonate challenge test for mercury in humans. II. Urinary mercury, porphyrins and neurobehavioral changes of dental workers in Monterrey, Mexico. *J Pharm Exp Ther* 1995;272:264-74.
32. Hänninen H. Behavioral effects of occupational exposure to mercury and lead. *Acta Neurol Scand Suppl* 1982;92:167-75.
33. Hargreaves RJ, Evans JG, Janota I, Magos L, Cavanagh JB. Persistent mercury in nerve cells 16 years after metallic mercury poisoning. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1988;14:443-52.
34. Harrison DJ, Thomson D, MacDonald MK. Membranous glomerulonephritis. *J Clin Pathol* 1986;39:167-7.
35. Mantz JM. Acute accidental mercury vapor intoxication. *Intensive Care Med* 1979;5:205.
36. Kark RAP. Clinical and neurochemical aspects of inorganic mercury intoxication. In: Vinken PJ, Bruyn GW, de Wolff FA, editors. *Intoxications of the nervous system: Part I*. Amsterdam:Elsevier Science; 1994. Chap. 25. (Handbook of Clinical Neurology, 20).
37. Kazantzis G, Schiller KFR, Asscher AW, Drew RG. Albuminuria and the nephrotic syndrome following exposure to mercury and its compounds. *QJ Med* 1962;31:403-18.
38. Kishi R, Doi R, Fukuchi Y, Satoh T, Ono A, Moriwaka F et al. Subjective symptoms and neurobehavioral performances of ex mercury miners at an average of 18 years after the cessation of chronic exposure to mercury vapor. *Environ Res* 1993;62:289-302.
39. Kosta L, Byrne AR, Zelenko V. Correlation between selenium and mercury in man following to inorganic mercury. *Nature* 1975;254:238-9.
40. Langauer LH, Kurzbauer H, Zajac NM. Value of electroencephalographic studies for the evaluation of the neurotoxic effect of metallic mercury. *Neurol Neurochir Pol* 1988;22:489-94.
41. Langolf GD, Chaffin DB, Henderson R, Whittle HP. Evaluation of workers exposed to elemental mercury using quantitative tests of tremor and neuromuscular functions. *Ann Occup Hyg* 1981;24:293-6.
42. Lauwerys RR. *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*. Paris: Masson; 1992. Le mercure.
43. Lille F, Hazemann P, Garnier R, Ally S. Effects of lead and mercury intoxication on evoked potentials. *J Toxicol Clin Toxicol* 1988;26:103-16.

44. Matheson DS, Clarkson TW, Gelfand EW. Mercury toxicity (acrodynia) induced by longterm injection of gammaglobulin. *J Pediatr* 1980;97:153-5.
45. Mazeyrat A. *A propos du Mercure* [These de doctoral]. Paris: Université Pierre et Marie Curie; 1985.
46. McFarland RB, Reigel H. Chronic mercury poisoning from a single brief exposure. *J Occup Med* 1978;20:532-4.
47. Michaelson JH, McCoy JP, Hirszel P, Bigazzi PE. Mercury induced autoimmune glomerulonephritis imbred rats. I kinetics and species specificitu of autoimmune responses. *SURV Synth Pathol Res* 1985;4:401-11.
48. Ministério da Previdência Social. Decreto nº. 3.048 que discrimina dezessete doenças causadas pelo mercúrio. *Diário Oficial da União*, Brasília (DF), 12 maio 1999.
49. Ministério do Trabalho, Segurança e Medicina do Trabalho. *Lei 6.514 de 22/12/77; DOU 15/02/2001; 48ª edição*. São Paulo, Ed. Atlas, 2001. (NR 07anexo 1: 95 e NR 15 anexo11: 1999.)
50. Morgan D. Assessment of renal tubular function and damage and their clinical significance *Ann Clin Biochem* 1982;19:307-13.
51. Moszczynski P, Lisiewicz J, Bartus R, Bem S. The serum immunoglobulins in workers after prolonged occupational exposure to the mercury vapors. *Med Interne* 1990;28:25-30.
52. Nadorfy-Lopez E, Torres SH, Finol H, Mendez M, Bello B. Skeletal muscle abnormalities associated with occupational exposure to mercury vapours. *Histol Histopathol* 2000;15:673-82.
53. Neal PA, Jones PR. Chronic mercurialism in the hatter's furcutting industry. *J Am Wom Assoc* 1938;110:337-43.
54. Ngim CD, Foo SC, Boey KW, Jeyaratnam J. Chronic neurobehavioral effects of elemental mercury dentists. *Br J Ind Med* 1992;49:782-90.
55. Nylander M, Friberg I, Lind B. Mercury concentration in the human brain and kidneys in relation to exposure from dental amalgam fillings. *Swed Dent J* 1987;11:179-87.
56. O'Carrol RE, Masterton G, Dougall N, Ebmeier KP, Goodwin GM. The neuropsychiatric sequelae of mercury poisoning. The Mad Hatter's disease revisited. *Br J Psychiatry* 1995;167:95-8.
57. Oliveira JJ, Silva SR. Hipertensão arterial secundária a intoxicação por mercúrio com síndrome clínico-laboratorial simulando feocromocitoma. *Arq Bras Cardiol* 1996;66:29-31.
58. Opitz H, Schweinsberg F, Grossmann T, Wendt-Gallitelli MF, Meyerermann R. Demonstration of mercury in the human brain and other organs 17 years after metallic mercury exposure. *Clin Neuropathol* 1996;15:139-44.
59. Piikivi L, Tolonen U. EEG findings in Chlor-alkali workers subjected to low long term exposure to mercury vapour. *Br J Ind Med* 1989;46:370-5.
60. Piikivi L, Hänninen H. Subjects symtoms and psychological performance of chlororine alkali workers. *Scand J Work Environ Health* 1989;15:69-74.
61. Powell TJ. Chronic neurobehavioral effects of mercury poisoning on a group of Zulu chemical workers. *Brain Inj* 2000; 14(9):797-814.
62. Queiroz ML, Perligeiro RC, Dantas DC, Bizzacchi JM, De-Capitani EM. Immunoglobulin levels in workers exposed to inorganic mercury. *Pharmacol Toxicol* 1994;74:72-5.
63. Queiroz ML, Dantas DC. T lymphocytes in mercury-exposed workers. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1997;19:499-510.
64. Roels H, Abdeladim S, Braun M, Malchaire J, Lauwerys R. Detection od hand tremor in workers exposed to mercury vapor. *Environ Res* 1989;49:152-65.
65. Rossini SRG, Reimão R, Lefèvre BH, Medrado-Faria MA. Chronic insomnia in workers poisoned by inorganic mercury. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:33-8.
66. Satoh H. Occupational and environmental toxicology of mercury and its compounds. *Ind Health* 2000;38:153-64.
67. Shapiro IM, Cornflath DR, Sumner AJ, Uzzell B, Spitz LK, Ship II, Bloch P. Neurophysiological and neuropsychological function in mercury exposed dentists. *Lancet* 1982;1(8282):1147-50.
68. Smetana S, Khalef S, Zaidel L, Bar-Khayim Y, Birk-Y. Increased urinary trypsin-inhibitory activity in mercury chloride induced nephrotoxicity in Wistar rats. *Ren Fail* 1996;18:201-9.
69. Smith PJ, Langolf GD, Goldberg J. Effects of occupational exposure to elemental mercury on short term memory. *Br J Ind Med* 1983;40:413-9.
70. Soleo L, Vacca A, Vimercati L, Bruno S, Di Loreto M, Zocchetti C et al. Minimal immunological effects on workers with prolonged low exposure to inorganic mercury. *Occup Environ Med* 1997;54:437-42.
71. Soleo L, Urbano Ml, Petrava V, Ambresi L. Effects of low exposure to inorganic mercury on psychological performance. *Br J In Med* 1990;47:105-9.
72. Solis MT, Yuen E, Cortez PS, Goebel PJ. Family poisoned by mercury vapor inhalation. *Am J Emerg Med* 2000;18:599-602.
73. Sorensen FW, Larsen JO, Eide R, Schionning JD. Neuron loss in cerebellar cortex of rats exposed to mercury vapor: a stereological study. *Acta Neuropathol* 2000;100:95-100.
74. Tilson HA. Neurobehavioral methods used in neurotoxicological research. *Toxicol Lett* 1993;68:231-40.

75. Tubbs RR, Gephardt GN, McMahon JT, Pohl MC, Vidt DG, Barenberg SA, Valenzuela R. Membranous glomerulonephritis associated with industrial mercury exposure: Study of pathogenetic mechanisms. *Am J Clin Pathol* 1982;77:409-13.
76. Uchino M, Okajima T, Eto K, Kumamoto T, Mishima I, Ando M. Neurologic features of chronic disease (organic mercury poisoning) certified at autopsy. *Intern Med* 1995;34:744-7.
77. Vroom FQ, Greer M. Mercury vapour intoxication. *Brain* 1972;95:305-18.
78. [WHO] World Health Organization. *Mercury*. Geneva; 1976. (Environmental Health Criteria, 1).
79. [WHO] World Health Organization. *Recommended health-based limits in occupational exposure to heavy metals*. Geneva; 1980. (WHO – Technical Report Series, 647).
80. [WHO] World Health Organization. *Methylmercury*. Geneva; 1990. (Environmental Health Criteria, 101).
81. [WHO] World Health Organization. *Inorganic Mercury*. Geneva; 1991. (Environmental Health Criteria, 118).
82. Zeglio P. Long- term effects of mercurialism. *Lav Um* 1958;10:420-2.
83. Zavariz C, Glina DMR. Efeitos da exposição ocupacional ao mercúrio em trabalhadores de uma indústria de lâmpadas elétricas localizada em Santo Amaro, Brasil. *Cad Saúde Pública* 1993;9:117-29.