
Agentes protetores contra danos causados pelo mercúrio

Protective agents against damage caused by mercury

Lorena Araújo da Cunha

Professora de Ciências e Biologia da Secretaria de Estado de Educação do Pará (SEDUC). Doutora em Neurociência e Biologia Celular pela Universidade Federal do Pará. **Endereço:** Cidade Nova 5, WE 29, 951. Coqueiro. CEP: 67133-120. Ananindeua/PA. **E-mail:** cunhala.bio@gmail.com.

Carlos Alberto Machado

Professor Titular do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará (IFPA). Doutor em Neurociências e Biologia Celular pela Universidade Federal do Pará.

RESUMO

Metais pesados que poluem os ecossistemas, como o mercúrio, são importantes devido a sua toxicidade. O metilmercúrio, além de acumular em diversos tecidos do corpo de diferentes seres vivos, atua a partir de um mecanismo de mimetismo molecular, devido sua afinidade com o grupo sulfidrila de importantes enzimas, causando efeitos histopatológicos, citotóxicos e genotóxicos. Considerando seus efeitos deletérios, atualmente, muitos estudos investigam agentes que apresentem efeitos protetores capazes de eliminar ou diminuir os efeitos desse metal. O selênio, compostos bioativos como fenóis e flavonoides e o hormônio prolactina apresentam atividades protetoras, podendo atuar como antioxidantes, antimutagênicos e anticitotóxicos. Diferentes bioindicadores e biomarcadores são considerados, em variadas abordagens de pesquisa, na perspectiva de propor alternativas na proteção contra os danos causados pelo mercúrio.

Palavras-chave: Dano induzido por mercúrio; Proteção; Selênio; Flavonoides; Prolactina.

ABSTRACT

Heavy metals that pollute ecosystems, such as mercury, are important due to their toxicity. Methylmercury, in addition to accumulating in various tissues of the body of different living beings, acts through a mechanism of molecular mimicry, due to its affinity with the sulfhydryl group of important enzymes, causing histopathological, cytotoxic and genotoxic effects. Considering its harmful effects, many studies currently investigate agents that present protective effects capable of eliminating or reducing the effects of this metal. Selenium, bioactive compounds such as phenols and flavonoids and the hormone prolactin have protective activities and can act as antioxidants, antimutagens and anticytotoxic agents. Different bioindicators and biomarkers are considered, in different research approaches, with a view to proposing an alternative to protect against damage caused by mercury.

Keywords: Mercury-induced damage; Protection; Selenium; Flavonoids; Prolactin.

INTRODUÇÃO

A poluição dos ecossistemas com metais pesados, como o cromo, chumbo e mercúrio, é, atualmente, um dos desafios ambientais mais importantes devido à toxicidade, estabilidade e persistência no meio ambiente (SIRAJ et al., 2018).

O mercúrio, representado pelo símbolo Hg (derivado do latim *hydrargyrum*), é um metal inodoro e corresponde a um elemento químico de transição, de caráter metálico, com número atômico 80, número de massa 201 e alta densidade ($13,6 \text{ g/cm}^3$). Em sua forma elementar, apresenta-se como um líquido denso, prateado, nas condições normais de temperatura e pressão (SCHROEDER & MUNTHER, 1998).

Como ilustrado na Figura 1, o mercúrio ocorre nos vários compartimentos da natureza (hidrosfera, litosfera, atmosfera e biosfera) e entre os compartimentos há um contínuo fluxo desse metal. Normalmente o mercúrio encontra-se em baixas concentrações no ambiente e o aporte antrópico ocorre através de indústrias que queimam combustíveis fósseis, produção eletrolítica de cloro-soda, produção de acetaldeído, incineradores de lixo, polpa de papel, tintas, pesticidas, fungicidas, lâmpadas de vapor de mercúrio, baterias, produtos odontológicos, amalgamação de mercúrio em extração de ouro, entre outros (MICARONI, 2000).



Figura 1. Origem e ciclo global do mercúrio no ambiente.

Fonte: ROCHA, 2009.

O mercúrio pode ser considerado uma das toxinas mais importantes em relação à exposição humana. Essa exposição resulta de uma infinidade de atividades humanas, incluindo exposição ocupacional não intencional, ingestão de alimentos e obturações dentárias de amálgama. O mercúrio também é frequentemente usado como ingrediente em produtos para a pele e cosméticos e como componente industrial em vários produtos farmacêuticos e conservantes de vacinas (EL ASAR et al., 2019).

EFEITOS CAUSADOS PELO MERCÚRIO

O mercúrio orgânico, sobretudo o metilmercúrio (MeHg), quando ingerido, é absorvido quase em sua totalidade e

isso se deve à sua cinética relacionada à solubilidade lipídica. O Sistema Nervoso Central (SNC) é o principal alvo da ação tóxica do metal, porém outros sistemas também são atingidos e sofrem a ação do MeHg (BELÉM FILHO, 2015; ACHATZ *et al.*, 2021). Além dos órgãos do sistema nervoso, o fígado, os rins e o sangue acumulam mercúrio em níveis elevados. Cunha *et al.* (2022) observaram um aumento do nível sérico de mercúrio, além de danos histopatológicos e alterações nos parâmetros bioquímicos renais e hepáticos em camundongos, quando expostos ao MeHg. Em humanos, o mercúrio pode ser encontrado também no leite materno e no cabelo (BERGLUND *et al.*, 2005; ASCHNER *et al.*, 2007).

A ação e distribuição do MeHg ocorre através do mecanismo de mimetismo molecular, favorecido pela combinação deste metal com grupos de proteínas e aminoácidos, como a cisteína, formando o complexo metilmercúrio-cisteína, devido à sua afinidade com o grupo sulfidril das moléculas (NASCIMENTO *et al.*, 2008). Ao se ligar aos grupos sulfidrilas, o MeHg compromete a ação de mecanismos enzimáticos, podendo exercer função supressora sobre o crescimento celular (PATRICK, 2002).

O MeHg também atua na interrupção da homeostase do cálcio intracelular, alteração do potencial de membrana, alteração da síntese de proteínas, severo dano mitocondrial, apoptose, estresse oxidativo, rompimento ou comprometimento

da polimerização de microtúbulos e, em consequência, alterações cromossômicas (PATRICK, 2002; SILVA, 2014).

A ação genotóxica do MeHg pode ser caracterizada pelos efeitos na rede estrutural de microtúbulos, o que leva ao descontrole na distribuição de cromossomos, além da geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) que causam danos diretamente ao material genético (CANO, 2014). Biomarcadores de genotoxicidade como os rearranjos cromossômicos, a formação de micronúcleos e o aumento do índice de danos ao material genético, como demonstrado pelo ensaio cometa, revelam essa ação do metal em diferentes organismos e tipos celulares (ROCHA *et al.*, 2011a e 2011b; SILVA-PEREIRA *et al.*, 2014; CRESPO-LOPEZ *et al.*, 2016; GALEANO-PÁEZ *et al.*, 2020; CUNHA *et al.*, 2022).

Os micronúcleos provêm de fragmentos cromossômicos acêntricos ou cromossomos inteiros que se atrasaram e não foram incorporados ao núcleo principal da célula-filha durante a divisão celular. O ensaio cometa também conhecido como SCGE (*single cell gel electrophoresis*), é uma técnica sensível de análise e quantificação de danos primários ao DNA de células individuais (ROCHA *et al.*, 2023).

A ação neurotóxica do MeHg é descrita como teratogênica, imunotóxica, mutagênica e carcinogênica, podendo levar a um desenvolvimento deficiente, debilidade generalizada e morte prematura (CLARKSON, MAGOS & MYERS, 2003). A indução de morte

celular é um dos principais efeitos tóxicos do mercúrio no cerebelo, uma das regiões do encéfalo onde são mais observados os efeitos desse metal; entretanto, também já foram observadas alterações no córtex cerebral de organismos expostos (TU *et al.*, 2021; CUNHA *et al.*, 2022). A ação do MeHg em células do sistema nervoso também já foi avaliada *in vitro*; Santos (2008) observou em células gliais do córtex cerebral de ratos neonatos uma redução na viabilidade celular e o aumento de alterações morfológicas, como núcleos em picnose.

IMPORTÂNCIA E ALTERNATIVAS DE PROTEÇÃO

Além das numerosas análises sobre efeitos tóxicos do mercúrio

elementar e compostos mercuriais, em anos mais recentes passaram a ser comuns na literatura estudos com diferentes químicos (elementos, compostos ou misturas) capazes de eliminar ou, ao menos, minimizar tais efeitos nocivos (ROCHA *et al.*, 2023). Esses autores destacam, entre os agentes protetores, o selênio, diversos extratos vegetais e o hormônio prolactina (Tabela 1).

As principais atividades dos agentes protetores contra danos causados por mercúrio são como antioxidantes, antimutagênicos e anticitotóxicos. Por outro lado, a significativa capacidade antioxidante de numerosos extratos vegetais deve-se à presença de compostos bioativos, como fenóis e flavonoides.

Tabela 1. Principais agentes protetores contra efeitos tóxicos causados por mercúrio.

Agente protetor	Espécies	Células/Tecidos/Órgãos	Referências
Selênio	<i>Stenella plagiodon</i> (Golfinho)	Cultura de células renais	Wang <i>et al.</i> , 2001.
	<i>Mus musculus</i> (Camundongo)	Fígado, rim, cérebro e cerebelo	Freitas, <i>et al.</i> , 2009.
	<i>Rattus norvegicus</i> (Rato)	Fígado e cérebro	Corte, 2012.
	<i>Oreochromis niloticus</i> (Tilápia do Nilo)	Sangue	Cogun <i>et al.</i> , 2012.
	<i>Clarias gariepinus</i> (Catfish africano)	Gônadas	Ibrahim, <i>et al.</i> , 2019
	<i>Rattus norvegicus</i> (Rato)	Adenohipófise	El Asar <i>et al.</i> , 2019
	<i>Rattus norvegicus</i> (Rato)	Cerebelo	Tu <i>et al.</i> , 2021
	<i>Neophoca cinerea</i> (Leão marinho australiano)	Sangue	Taylor <i>et al.</i> , 2022
Flavonoides	<i>Homo sapiens</i> (Homem)	Linhagem celular HepG2	Barcelos <i>et al.</i> , 2011a
	<i>Rattus norvegicus</i> (Rato)	Sangue e fígado	Barcelos <i>et al.</i> , 2011b

	<i>Rattus norvegicus</i> (Rato)	Sangue e fígado	Manzolli et al., 2015
	<i>Homo sapiens</i> (Homem)	Cultura de células de cerebelo	Pamplona et al., 2015
	<i>Rattus norvegicus</i> (Rato)	Sangue e rim	Shin et al., 2015
	<i>Rattus norvegicus</i> (Rato)	Sangue e fígado	El-Hussieny et al., 2020
	<i>Allium cepa</i> (Cebola)	Bulbo e raiz	Çavuşoğlu et al., 2022
Prolactina	<i>Rattus norvegicus</i> (Rato)	Cultura glial de córtex cerebral	Santos, 2008
	<i>Saguinus oedipus</i> (Macaco sagui)	Linhagem celular B95-A	Jesus, 2012
	<i>Homo sapiens</i> (Homem)	Cultura de linfócitos e linhagem celular HL-60	Silva-pereira et al., 2014
	<i>Geophagus brasiliensis</i> (Acará)	Sangue	Conceição & Lima, 2020
	<i>Mus musculus</i> (Camundongo)	Sangue, fígado e rim	Cunha et al., 2022

SELÊNIO

Não metal do grupo dos calcogênios na classificação periódica dos elementos químicos, o selênio (Se) é um micronutriente essencial, que ganhou reconhecimento por suas propriedades antioxidantes. O ser humano geralmente ingere Se através da dieta e as fontes alimentares particularmente ricas em Se são espinafre, castanha do Pará e outras sementes, carnes, caranguejo, atum, cogumelos, ostras, mexilhões e ovos (HOSSAIN *et al.*, 2018).

O Se é um componente das chamadas proteínas do selênio, ou seja, das selenoenzimas antioxidantes, como a glutathione peroxidase. Provavelmente o Se pode neutralizar ou minimizar

a toxicidade do Hg através de dois processos distintos: um envolvendo alterações na distribuição e deposição de Hg e outro envolvendo a modulação de selenoenzimas antioxidantes (FREITAS, *et al.*, 2009).

Entre os estudos que avaliaram a capacidade do Se em proteger contra efeitos nocivos do mercúrio, merece ênfase o de Ibrahim et al. (2019), com o aparelho reprodutor masculino do bagre africano *Clarias gariepinus*. Foram utilizados diversos biomarcadores, com destaque para os parâmetros seminais, hormônios gonadais, as enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx), porcentagem de fragmentação do DNA, o óxido nítrico (ON) e alterações

histopatológicas nos testículos. Os resultados mostraram uma diminuição significativa na contagem e motilidade dos espermatozoides, bem como nos hormônios gonadais dos grupos expostos ao Hg. A exposição ao Hg também induziu um declínio em SOD, CAT e GPx, enquanto a fragmentação de DNA e óxido nítrico aumentaram significativamente nos testículos de *C. gariepinus* em relação ao grupo controle. Embora a exposição ao Se não tenha reduzido o grau de bioconcentração do mercúrio nos testículos, os parâmetros de qualidade espermática foram recuperados. Além disso, a atividade de GPx aumentou significativamente após a exposição dos peixes ao Se. Também foram parcialmente normalizados o ON, CAT e SOD quando comparados com os grupos expostos apenas ao Hg. Assim, a exposição ao Se teve efeito protetor, uma vez que restaurou parcialmente os valores dos parâmetros bioquímicos e da qualidade do esperma em peixes tratados com Hg.

FLAVONOIDES

Os polifenóis desempenham um papel importante nas plantas como mecanismos de defesa contra pragas e patógenos e possuem potentes propriedades antioxidantes. Em termos de aplicações na saúde, o interesse aumentou consideravelmente nas fontes antioxidantes naturais, uma vez que podem retardar o progresso de muitas doenças neurodegenerativas importantes (PAMPLONA *et al.*, 2015).

Os compostos fenólicos podem se dividir em flavonoides e não flavonoides (ácidos fenólicos). Os flavonoides são moléculas com uma estrutura benzopirano fenólica e estão presentes nas plantas predominantemente como glicosídeos. Os flavonoides podem ser divididos em seis subclasses: flavonóis, flavonas, isoflavonas, flavanonas, antocianidinas e flavanóis (EL GHARRAS, 2009).

Pamplona *et al.* (2015) utilizaram extrato de folhas de *Swietenia macrophylla* (mogno), rico em flavonoides, para investigar seu potencial efeito citoprotetor em um modelo *in vitro* de neurodegeneração, usando culturas cerebelares primárias expostas ao MeHg. A exposição concomitante das mesmas culturas ao MeHg e extrato de folhas de mogno resultou em um aumento significativo na viabilidade celular em todas as concentrações testadas, sugerindo fortemente que devido ao seu alto teor de compostos antioxidantes, o extrato de folhas de mogno proporciona citoproteção significativa contra a neurotoxicidade *in vitro* induzida por MeHg.

Um dos flavonóides dietéticos é a crisina (CR), encontrada principalmente no maracujá, mel e própolis. Um estudo de Manzolli *et al.* (2015) avaliou os efeitos antioxidantes da CR frente ao dano oxidativo induzido pelo MeHg em ratos Wistar. A glutatona (GSH) no sangue foi quantificada espectrofotometricamente e para monitoramento de danos ao DNA foi utilizado o ensaio cometa em leucócitos e hepatócitos. A exposição ao

MeHg levou a um aumento significativo na formação de cometas e diminuiu os níveis de GSH; quando os animais foram expostos ao metal na presença de CR, as maiores concentrações do flavonoide apresentaram efeitos protetores, reduzindo o índice de danos ao DNA e restaurando os níveis de GSH. Tais resultados indicam que o consumo de flavonoides como a CR pode proteger contra os efeitos adversos à saúde causados por MeHg.

Prolactina

A prolactina (PRL) é um hormônio proteico produzido e secretado principalmente pela glândula hipófise. Em humanos, a PRL é codificada por um gene no cromossomo 6, constituído por cinco éxons e cinco íntrons, tendo 10kb de comprimento. A PRL é uma proteína composta por 199 aminoácidos (CUNHA & ROCHA, 2021).

Além de estimular a produção de leite pelas glândulas mamárias (lactogênese), a PRL atua também na mamogênese, galactopoiese e angiogênese, bem como em numerosas outras atividades biológicas (ROCHA *et al.*, 2023). As diversas funções desempenhadas pela PRL e pelas vias de sinalização por ela ativadas, podem estar relacionadas aos efeitos protetores que esse hormônio exerce sobre diferentes tecidos e em diferentes situações experimentais (CUNHA & ROCHA, 2021).

Um dos primeiros experimentos, nesse contexto, foi realizado por SANTOS (2008) em cultura de astrócitos

(células da glia) de ratos neonatos. Como era de se esperar, a exposição de culturas ao MeHg promoveu diminuição da viabilidade (avaliada pelo ensaio do MTT) e da proliferação celular. Porém, ao receberem PRL essas células gliais tiveram aumento da viabilidade e do índice mitótico.

No experimento de SILVA-PEREIRA *et al.* (2014), o efeito citoprotetor da PRL contra a ação mercurial foi avaliado em cultura de linfócitos humanos e na linhagem HL-60 (leucemia) expostas ao MeHg. A PRL reduziu a indução de poliploidias causada pelo xenobiótico, evidenciando ação desse hormônio contra o efeito mutagênico do mercúrio; a partir da análise do índice mitótico, observou-se também uma redução na citotoxicidade causada pelo metal, revelando a ação do hormônio como fator co-mitogênico e inibidor de apoptose. Os resultados do experimento, somados do acesso à literatura sobre biologia molecular, permitiram propor o mecanismo mostrado na Figura 2 para a atividade protetora da prolactina em linfócitos humanos expostos ao MeHg.

Uma vez demonstrado o efeito protetor da prolactina contra os danos causados pelo mercúrio *in vitro*, nosso grupo de pesquisa passou às análises *in vivo*. A primeira intervenção foi no trabalho de Conceição & Lima (2020) com *Geophagus brasiliensis*. A exposição ao MeHg ocorreu por via hídrica e a PRL por injeção intraperitoneal. Utilizou-se o teste do micronúcleo em eritrócitos do peixe, evidenciando-se efeito altamente

significativo da PRL contra os danos mutagênicos induzidos por MeHg.

Finalmente, um estudo mais abrangente (CUNHA *et al.*, 2022) foi conduzido com camundongos (*Mus musculus*) de ambos os sexos. Após 45 dias de tratamentos, demonstrou-se de

maneira significativa uma redução nas alterações de parâmetros bioquímicos renais (ureia e creatinina) e hepáticos (AST e ALT) e de efeitos mutagênicos (micronúcleos) na presença da prolactina, em comparação com os efeitos isolados do metal.

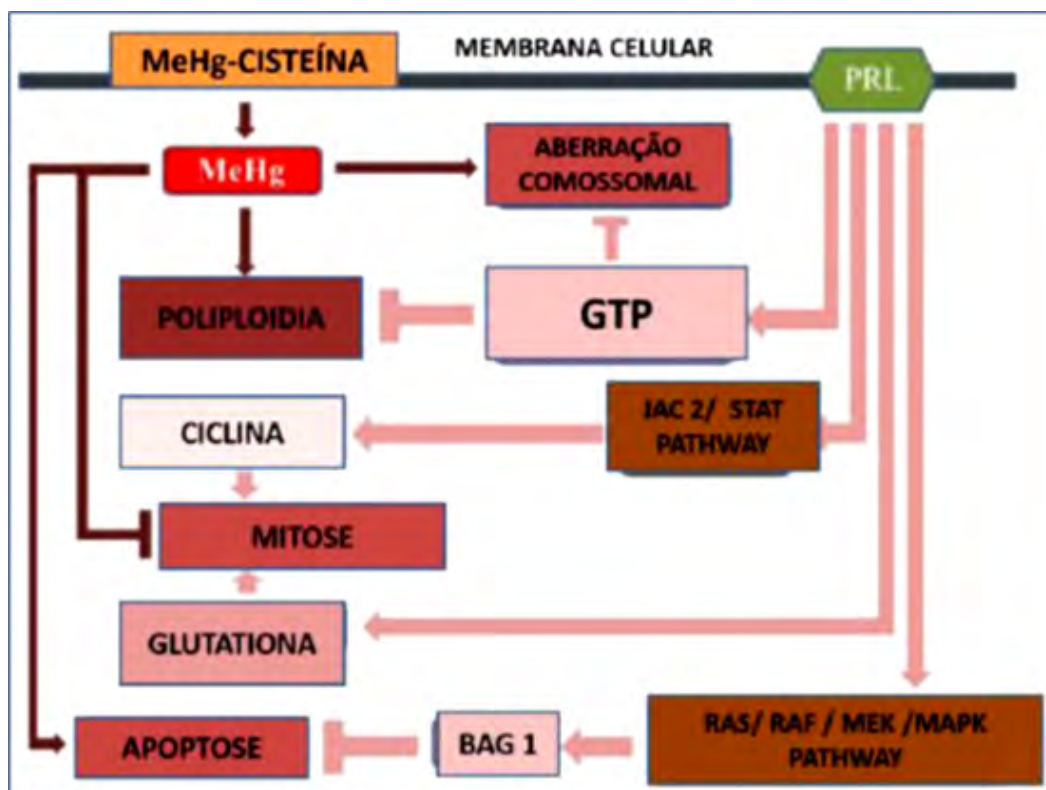


Figura 2. Mecanismo proposto para a atividade protetora da prolactina (PRL) contra os efeitos citotóxicos e mutagênicos do metilmercúrio (MeHg).

Fonte: SILVA-PEREIRA *et al.*, 2014.

CONCLUSÃO

Selênio, flavonoides e prolactina, além de outros produtos naturais (como melatonina, bixina e norbixina) e produtos sintéticos (como trimetazidina e *N*-acetilcisteína) vêm sendo pesquisados quanto às suas ações protetoras contra o mercúrio. Por meio de diferentes bioindicadores e biomarcadores, essas pesquisas

vêm fornecendo contribuições na perspectiva de propor, no futuro, opções de suplementação nutricional como alternativa para prevenir os prejuízos causados pelo mercúrio, principalmente em populações mais expostas ao metal.

REFERÊNCIAS

ACHATZ, R. W.; VASCONCELLOS,

A. C. S.; PEREIRA, L.; VIANA, P. V. S.; BASTA, P. C. Impacts of the Goldmining and Chronic Methylmercury Exposure on the Good-Living and Mental Health of Munduruku Native Communities in the Amazon Basin. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, 18(17), 8994. 2021.

ASCHNER, M.; SYVERSEN, T.; SOUZA, D. O.; ROCHA, J. B.; FARINA, M. Involvement of glutamate and reactive oxygen species in methylmercury neurotoxicity. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 40(3), 285-291. 2007.

BARCELOS, G. R. M.; GROTO, D.; ANGELI, J. P. F.; SERPELONI, J. M.; ROCHA, B. A.; BASTOS, J. K.; BARBOSA JR, F. Evaluation of antigenotoxic effects of plant flavonoids quercetin and rutin on HepG2 cells. **Phytotherapy Research**, 25(9), 1381-1388. 2011a.

BARCELOS, G. R. M.; GROTO, D.; SERPELONI, J. M.; ANGELI, J. P.; ROCHA, B. A.; OLIVEIRA-SOUZA, V. C.; VICENTINI, J. T.; EMANUELLI, T.; BASTOS, J. K.; ANTUNES, L. M.; KNASMÜLLER, S.; BARBOSA JR, F. Protective properties of quercetin against DNA damage and oxidative stress induced by methylmercury in rats. **Archives Toxicology**, 85(9), 1151-1157. 2011b.

BELÉM-FILHO, I. J. A. **Efeitos neurocomportamentais e no estresse oxidativo da exposição concomitante**

ao metilmercúrio e etanol em ratas da adolescência à fase adulta. 117 p. Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas), Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará. 2015.

BERGLUND, M.; LIND, B.; BJÖRNBERG, K. A.; PALM, B.; EINARSSON, O.; VAHTER, M. Inter-individual variations of human mercury exposure biomarkers: a cross-sectional assessment. **Environmental Health**, 4. 2005.

CANO, T. M. Efeitos deletérios e teratogênicos da exposição ao mercúrio. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, 3(3). 2014.

CLARKSON, T. W.; MAGOS, L.; MYERS, G. J. The toxicology of mercury - current exposures and clinical manifestations. **New England Journal of Medicine**, 349, 1731-1737. 2003.

COGUN, H. Y.; FIRAT, O.; FIRAT, O.; YÜZEREROĞLU, T. A.; GÖK, G.; KARGIN, F.; KÖTEMEN, Y. Protective effect of selenium against mercury-induced toxicity on hematological and biochemical parameters of *Oreochromis niloticus*. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, 26(3), 117-122. 2012.

CONCEIÇÃO, R. C. S.; LIMA, S. S. C. **Avaliação in vivo do potencial antimutagênico da prolactina contra os danos causados pelo mercúrio em *Geophagus brasiliensis* (Quoy &**

Gaimard, 1824). Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas), Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará. 2020.

CORTE, C. L. D. **Efeitos de compostos orgânicos de selênio frente à toxicidade induzida por glutamato e metilmercúrio.** 142 p. Tese (doutorado em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica), Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria. 2012.

CRESPO-LOPEZ, M. E.; COSTA-MALAQUIAS, A.; OLIVEIRA, E. H.; MIRANDA, M. S.; ARRIFANO, G. P.; SOUZA-MONTEIRO, J. R.; SAGICA, F. E.; FONTES-JUNIOR, E. A.; MAIA, C. S.; MACCHI, B. M.; NASCIMENTO, J. L. Is Low Non-Lethal Concentration of Methylmercury Really Safe? A Report on Genotoxicity with Delayed Cell Proliferation. **PLoS One**, 11(9), e0162822. 2016.

CUNHA, L. A. & ROCHA, C. A. M. Prolactin: a hormone of several protective effects. In: Luis Henrique Almeida Castro (Org.). **Ciências da saúde: pluralidade dos aspectos que interferem na saúde humana** 5. 1ed. Ponta Grossa: Atena Editora, 5, 106-121. 2021.

CUNHA, L.; BONFIM, L.; LIMA, G.; SILVA, R.; SILVA, L.; LIMA, P.; OLIVEIRA-BAHIA, V.; FREITAS, J.; BURBANO, R.; ROCHA, C. In vivo evaluation of the potential protective effects of prolactin against

damage caused by methylmercury. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 13, n. 55: e11976. 2022.

ÇAVUŞOĞLU, D.; MACAR, O.; MACAR, T. K.; ÇAVUŞOĞLU, K.; YALÇIN, E. Mitigative effect of green tea extract against mercury (II) chloride toxicity in *Allium cepa* L. model. **Environmental Science and Pollution Research**, 29, 27862-27874. 2022.

EL ASAR, H. M., MOHAMMED, E. A., ABOULHODA, B. E., EMAM, H. Y., IMAM, A. A. Selenium protection against mercury neurotoxicity: Modulation of apoptosis and autophagy in the anterior pituitary. **Life Sciences**, 15, (231), 116578. 2019

EL GHARRAS, H. Polyphenols: food sources, properties and applications – a review. **International Journal of Food Science and Technology**, 44, 2512-2518. 2009.

EL-HUSSEIN, E. A.; MATOUG, M. M.; EL-SAYED, W. M. The attenuation of mercuric chloride toxicity by flavonoids in male albino rats is independent on the number of hydroxyl groups on b-rings. **Egyptian Journal of Zoology**, 73, 1-15. 2020.

FREITAS, A.S.; FUNCK, V.R.; ROTA MDOS, S.; BOHRER, D.; MÖRSCHBÄCHER, V.; PUNTEL, R.L.; NOGUEIRA, C.W.; FARINA, M.; ASCHNER, M.; ROCHA, J.B. Diphenyl

diselenide, a simple organoselenium compound, decreases methylmercury-induced cerebral, hepatic and renal oxidative stress and mercury deposition in adult mice. **Brain Research Bulletin**, 79(1), 77-84. 2009.

GALEANO-PÁEZ, C.; ESPITIA-PÉREZ, P.; JIMENEZ-VIDAL, L.; PASTOR-SIERRA, K.; SALCEDO-ARTEAGA, S.; HOYOS-GIRALDO, L. S.; GIODA, A.; SAINT'PIERRE, T. D.; GARCÍA, S. C.; BRANGO, H.; ESPITIA-PÉREZ, L. Dietary exposure to mercury and its relation to cytogenetic instability in populations from "La Mojana" region, northern Colombia. **Chemosphere**, 265, 129066. 2020.

HOSSAIN, K. F. B.; RAHMAN, M. M.; SIKDER, M. T.; SAITO, T.; HOSOKAWA, T.; KURASAKI, M. Inhibitory effects of selenium on cadmium-induced cytotoxicity in PC12 cells via regulating oxidative stress and apoptosis. **Food and Chemical Toxicology**, 114, 180-189. 2018.

IBRAHIM, A. T. A.; BANAEI, M.; SUREDA, A. Selenium protection against mercury toxicity on the male reproductive system of *Clarias gariepinus*. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, 225:108583. 2019.

JESUS, M. I. **Avaliação do efeito protetor da Prolactina em Linfócitos expostos a ação do Metilmercúrio**. 57 p. Dissertação (mestrado em Neurociências e Biologia Celular), Instituto de Ciências Biológicas,

Universidade Federal do Pará. 2012.

MANZOLLI, E. S.; SERPELONI, J. M.; GROTTTO, D.; BASTOS, J. K.; ANTUNES, L. M.; BARBOSA JR, F.; BARCELOS, G. R. Protective effects of the flavonoid Chrysin against Methylmercury-induced genotoxicity and alterations of antioxidant status, in vivo. **Oxidative Medicine Cellular Longevity**, 2015: 602360. 2015.

MICARONI, R.; BUENO, M.; JARDIN, W. Compostos de Mercúrio: revisão de métodos de determinação, tratamento e descarte. **Química Nova**, 23, 487-495. 2000.

NASCIMENTO, J. L.; OLIVEIRA, K. R.; CRESPO-LOPEZ, M. E.; MACCHI, B. M.; MAUÉS, L. A.; PINHEIRO, M. C.; SILVEIRA, L. C.; HERCULANO, A. M. Methylmercury neurotoxicity and acclimatization defenses. **Indian Journal of Medical Research**, 128,373-382. 2008.

PAMPLONA, S.; SÁ, P.; LOPES, D.; COSTA, E.; YAMADA, E. E.; SILVA, C.; ARRUDA, M.; SOUZA, J.; SILVA, M. In Vitro Cytoprotective Effects and Antioxidant Capacity of Phenolic Compounds from the Leaves of *Swietenia macrophylla*. **Molecules**, 20(10), 18777-18788. 2015.

PATRICK, L. N. D. Mercury toxicity and antioxidants: part 1: role of glutathione and alpha-Lipoic acid in the treatment of mercury toxicity. **Alternative Medicine Review**, 7(6), 456-471. 2002.

ROCHA, C.A.M. **Avaliação da genotoxicidade do cloreto de metilmercúrio em duas espécies de peixes neotropicais**. Tese (Doutorado em Neurociências e Biologia Celular), Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará. 2009.

ROCHA, C. A. M.; CUNHA, L. A.; PINHEIRO, R. H. S.; BAHIA, M. O.; BURBANO, R. M. R. Studies of micronuclei and other nuclear abnormalities in red blood cells of *Colossoma macropomum* exposed to methylmercury. **Genetics and Molecular Biology**, 34(4), 694-697. 2011a.

ROCHA, C. A. M.; CAVALCANTI, B.; PESSOA, C.Ó.; CUNHA, L.A.; PINHEIRO, R. H. S.; BAHIA, M. O.; RIBEIRO, H.; CESTARI, M.; BURBANO, R. M. R. Comet Assay and Micronucleus Test in Circulating Erythrocytes of *Aequidens tetramerus* Exposed to Methylmercury. **In Vivo**, 25(6), 929-934. 2011b.

ROCHA, C. A. M.; MONTEIRO, J. A. N.; CUNHA, L. A.; REIS, H. S.; SÁ, P. R. C. Animais aquáticos como bioindicadores de mercúrio na Amazônia. In: Willian Carboni Viana; Danielle Mariam Araujo Santos. (Org.). **Amazônia: tópicos atuais em ambiente, saúde e educação**. 1ed. Guarujá (SP): Científica Digital, 2, 79-100. 2023.

SANTOS, A. C. M. **Efeitos protetores da Prolactina em cultivo glial de córtex de ratos expostos ao metilmercúrio**. 67 p.

Dissertação (mestrado em Neurociências e Biologia Celular) Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará. 2008.

SHIN, Y. J.; KIM, J. J.; KIM, Y. J.; KIM, W. H.; PARK, E. Y.; KIM, I. Y.; SHIN, H.; KIM, K. S.; LEE, E.; CHUNG, K. H.; LEE, B. M.; KIM, H. S. Protective Effects of Quercetin Against HgCl₂-Induced Nephrotoxicity in Sprague-Dawley Rats. **Journal of Medicinal Food**, 18(5), 1-11. 2015.

SILVA, D. A. **Efeitos citotóxicos da exposição ao mercúrio e à cisplatina: estudo hemodinâmico**. Dissertação (mestrado em Ciências Fisiológicas-Fisiologia Cardiovascular) Universidade Federal do Espírito Santo. 2014.

SILVA-PEREIRA, L. C.; ROCHA, C. A. M.; CUNHA, L. R.; COSTA, E. T.; GUIMARÃES, A. P.; PONTES, T. B.; DINIZ, D. L.; LEAL, M. F.; MOREIRA-NUNES, C. A.; BURBANO, R. R. Protective Effect of Prolactin against Methylmercury-Induced Mutagenicity and Cytotoxicity on Human Lymphocytes. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, 11, 9822-9834. 2014.

SIRAJ, N.; HAKAMI, Y.; KHAN, A. Medical Hypoparathyroidism. **Endocrinology and Metabolism Clinic of North America**, 47(4), 797-808. 2018.

SCHROEDER, W. H. & MUNTHER, J. Atmospheric Mercury – An overview. **Atmospheric Environment**, 32(5), 809-

822. 1998.

TAYLOR, S.; TERKILDSEN, M.; MCQUILTY, R.; LEE, D.; WING-SIMPSON, A.; GRAY, R. Non-essential heavy metals and protective effects of selenium against mercury toxicity in endangered Australian sea lion (*Neophoca cinerea*) pups with hookworm disease. **Environment International**, 169, 107521. 2022.

TU, R.; ZHANG, C.; FENG, L.; WANG, H.; WANG, W.; LI, P. Impact of selenium on cerebellar injury and mRNA expression in offspring of rat exposed to methylmercury. **Ecotoxicology and Environmental Safe**, 223, 112584. 2021.

WANG, A.; BARBER, D.; PFEIFFER, C. Protective Effects of Selenium Against Mercury Toxicity in Cultured Atlantic Spotted Dolphin (*Stenella plagiodon*) Renal Cells. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, 41, 403-409. 2001.