

Mecanismos de neurotoxicidade e doenças neurológicas relacionadas à intoxicação por metais pesados



Neurotoxicity mechanisms and neurological disorders related to heavy metals intoxication

Resumo

Os metais pesados estão intimamente ligados à manutenção da homeostase celular e podem causar toxicidade se a exposição ocorrer de maneira exacerbada. Alumínio, arsênio, mercúrio, cobre e zinco têm capacidade de causar lesões no sistema nervoso central e têm sido relatados como gatilhos no aparecimento de doenças neurodegenerativas como Parkinson e Alzheimer. A exposição exacerbada a esses metais também está relacionada com depressão, problemas cognitivos, autismo, compulsão e transtorno de déficit de atenção com hiperatividade – TDAH. A ação de poluentes e de substâncias tóxicas ao meio ambiente e à saúde do homem torna-se cada vez mais um preocupante fator a ser estudado, especialmente no que se refere às doenças neurodegenerativas. Frente a esta realidade, a presente revisão foi desenvolvida com o objetivo de apresentar alguns dos principais fatores ambientais e nutricionais envolvidos na toxicidade e no aparecimento de danos ao sistema nervoso central.

Palavras-chave: metais pesados, sistema nervoso central, alumínio, arsênio, mercúrio, cobre e zinco.

Abstract

Heavy metals play an important role in the maintenance of cellular homeostasis and may cause toxicity due to overexposure. Aluminum, arsenic, mercury, copper and zinc have the ability to cause lesions in the central nervous system and have been reported to trigger neurodegenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer's. The heightened exposure to these metals is also related to depression, cognitive problems, autism, compulsion and attention deficit hyperactivity disorder – ADHD. The action of pollutants and toxic substances to the environment and to human health increasingly becomes a factor to be studied, especially with regard to neurodegenerative diseases. Faced to this reality, this review was developed with the aim of presenting major environmental and nutritional factors involved in toxicity and the appearance of central nervous system damage.

Keywords: heavy metals, central nervous system, aluminum, arsenic, mercury, copper and zinc.

Introdução

Os metais pesados podem ser definidos de diferentes maneiras: densidade, número ou peso atômico e propriedades químicas ou de toxicidade. As fontes potenciais de exposição a esses metais incluem fontes naturais como águas subterrâneas e minérios metálicos, processos industriais, produtos comerciais, remédios populares e alimentos contaminados. Entre os metais pesados que possuem sérias implicações para a saúde estão arsênio, alumínio, mercúrio, zinco e cobre¹.

Quando os metais pesados entram em contato com o organismo humano, através de alimentos, água potável ou ar, formam complexos celulares que inativam sistemas enzimáticos ou modificam estruturas de proteínas, conduzindo a disfunção e morte celular. Os sistemas mais afetados são sistema nervoso central, trato gastrointestinal (GI), sistema cardiovascular, hematopoiético, renal e sistema nervoso periférico. A natureza e gravidade da toxicidade variam de acordo com o metal pesado envolvido, os seus níveis de exposição química e estados de valência (inorgânicos contra orgânico), o modo de exposição (aguda contra crônica), a idade do indivíduo e o tempo de exposição².

A toxicidade induzida por metais pesados tem sido extensivamente estudada, assim como o aumento da produção de radicais livres quando há exposição a esses metais^{3,6}. Os metais pesados têm um potencial para a produção de partículas químicas altamente reativas, tais como radicais livres, que têm a capacidade de causar peroxidação lipídica, danos ao DNA e degradação proteica, fato que destaca o estresse oxidativo como um dos principais mecanismos subjacentes à toxicidade do metal pesado³⁻⁵.

O sistema nervoso central é um dos sistemas mais afetados pela exposição exacerbada a esses metais de elevado número atômico. A alteração na homeostase de metais no cérebro foi identificada como um dos fatores chave para a progressão de doenças neurodegenerativas. Metais como alumínio, arsênio, zinco, cobre e mercúrio foram observados como elementos envolvidos na patogênese de distúrbios neurológicos. Doenças neurodegenerativas, como Parkinson e Alzheimer,

assim como depressão, problemas cognitivos, autismo, compulsão e transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) têm sido amplamente relacionadas com os danos causados por metais pesados no sistema nervoso central^{1,2}.

Sendo tema de importância na nutrição humana, frente à alta toxicidade e capacidade que os metais pesados apresentam para induzir o desequilíbrio celular, e considerando a água e os alimentos importantes veículos para a contaminação, este artigo de revisão foi desenvolvido para demonstrar os mecanismos envolvidos na neurotoxicidade e associar a exposição a esses metais com o aparecimento de doenças neurológicas, a fim de auxiliar os profissionais da área na conduta nutricional do paciente que apresente níveis excessivos de metais no organismo

Alumínio

O alumínio é um dos metais pesados mais estudados, por estar relacionado com o desenvolvimento de muitas doenças e por ser encontrado de forma tóxica no ambiente, na indústria e em produtos alimentares. A contaminação com este metal pode causar alterações esqueléticas, hematológicas e/ou neurológicas⁷. É através da ruptura da homeostase de metais como magnésio, cálcio e ferro que o alumínio desencadeia muitas alterações bioquímicas⁸. A exposição humana ao alumínio é atribuída principalmente à sua ampla disponibilidade na natureza e às fontes artificiais existentes. A toxicidade pode ser causada de forma direta ou indireta: na forma direta, através da genotoxicidade em células neurais primárias⁹; e, de forma indireta, por meio do acúmulo de ferro e da produção de espécies reativas de oxigênio, EROs¹⁰.

Dano oxidativo ao DNA foi previamente associado com neurodegeneração em diferentes regiões do cérebro de rato¹¹. Vanduyne et al.¹² demonstraram, em 2013, que os transportadores mediados por alumínio possuem associação positiva com a degeneração de neurônios dopaminérgicos.

Estudos mostraram que o alumínio é o maior agente etiológico da doença de Alzheimer^{13,14}. Investigações bioquímicas microscópicas

elucidaram claramente a correlação entre alumínio e Alzheimer^{15,16}. O mecanismo exato pelo qual a interação molecular com alumínio desencadeia a progressão da doença ainda precisa ser totalmente elucidado.

Estudos também têm revelado que o acúmulo de alumínio no cérebro pode causar várias alterações neuropatológicas, comprometimento no sistema de neurotransmissão e, progressivamente, déficits de comportamento^{17,18}. Os cientistas também têm demonstrado que a exposição ao alumínio pode prejudicar o funcionamento normal do sistema antioxidante e desregular os mecanismos de apoptose celular, assim como o metabolismo de hidratos de carbono e de lipídeos no cérebro¹⁹⁻²¹.

Mais recentemente, pesquisadores descobriram que o alumínio pode interromper a homeostase do cálcio nos neurônios por meio da interação com os sítios de ligação de cálcio^{22,23}. Além disso, estudos também indicam que a alteração da concentração de cálcio no cérebro está associada com neurodegeneração, bem como com deficiência de memória e aprendizagem^{24,25}. Embora várias teorias tenham sido propostas para desvendar esse mecanismo, ainda não se sabe ao certo como esses danos são causados.

Arsênio

O arsênio é encontrado naturalmente no meio ambiente como produto de erosão geológica, mineração, resíduos industriais e adubos com arsênio. Além dessas fontes citadas, o consumo de alimentos contaminados, a inalação de ar poluído pela combustão de carvão e o fumo do tabaco têm sido relatados como fontes de contaminação por arsênio²⁶⁻²⁸. Os problemas relacionados à saúde causados pelo metal dependem da forma, da dose, da frequência e do tempo de absorção. Podem variar desde lesões na pele até problemas respiratórios, doenças cardiovasculares, distúrbios neurológicos e câncer. Com relação ao sistema nervoso central, observa-se que o arsênio parece ter efeitos tóxicos sobre os neurotransmissores envolvidos na sinalização celular^{28,29}.

Mejia et al.³⁰, em estudo com administração de arsênio e chumbo através de sonda gástrica em ratos adultos por 14 dias, demonstraram que o

arsênio induziu aumento dos níveis de dopamina, serotonina e seus metabólitos e também induziu um decréscimo nos níveis de norepinefrina. O consumo de arsênio por filhotes de ratos levou à diminuição da acetilcolinesterase (AChE), uma enzima importante para o metabolismo da acetilcolina. A diminuição de AChE foi encontrada mesmo após um período de recuperação sem exposição contínua ao arsênico, sugerindo a irreversibilidade dessa situação³¹.

Nagaraja et al.³² demonstraram, a partir do marcador glutamato descarboxilase GAD, que o arsênio pode causar alterações nos níveis de glutamato. Foi encontrada atividade diminuída no tronco cerebral, no cerebelo e no hipotálamo de ratos expostos a 5 mg/kg de arseniato de cálcio por 60 dias, enquanto o teor de glutamato estava aumentado no córtex motor e no hipocampo de ratos expostos à mesma quantidade de arsênio pelo período de 90 dias.

Em ratos expostos a uma mistura de arsênio, cádmio e chumbo desde o desenvolvimento uterino até 2 meses de idade, Rai et al.³³ observaram o aumento da apoptose e a má formação de astrócitos. A degeneração dos axônios e a desmielinização das fibras foram encontradas em exames histológicos após exposição ao arsênio³⁴.

O estresse oxidativo também tem sido relatado como possível mecanismo responsável pelo potencial carcinogênico do arsênio e pode, igualmente, desempenhar um papel na neurotoxicidade^{34,35}. Um estudo com foco no estresse oxidativo mostrou aumento da peroxidação lipídica, diminuição dos níveis de glutatona e redução da atividade das enzimas superóxido redutase e superóxido dismutase^{36,37}.

Não existe consenso absoluto no resultado das mudanças causadas pela exposição ao arsênio, porém acredita-se que a exposição pode levar a efeitos negativos na cognição²⁶.

Mercúrio

O mercúrio é um metal encontrado nas formas orgânica e inorgânica, utilizado em diferentes áreas como indústria, odontologia, farmacologia, mineração de ouro e agricultura³⁸.

Um dos exemplos do uso de mercúrio é na

indústria de papel, na eletrólise de solução de cloreto de sódio na produção de soda cáustica e de cloro gasoso. O mercúrio também é amplamente utilizado na indústria elétrica (lâmpadas, retificadores e células de bateria), em instrumentos comuns de casas e de indústrias (interruptores, termostatos, barômetros), em laboratórios (conservantes de vacinas) e em instrumentos médicos³⁹.

Um dos principais contaminantes crônicos desse metal são as amálgamas odontológicas, utilizadas para preenchimento de dentes, as quais contêm uma grande quantidade de mercúrio^{40,41}.

Devido ao seu alto potencial toxicológico, o mercúrio foi demonstrado como elemento causador de alterações pós-natais, como atraso do desenvolvimento ou outras alterações neurológicas, nos filhos de mulheres expostas ao mercúrio durante a gravidez. Por isso, é importante analisar como a intoxicação por esse metal está presente em grávidas e em indivíduos com exposição exacerbada, seja em função do trabalho ou da presença de amálgamas ao longo de anos⁴⁰.

Foi constatado que a exposição crônica ao mercúrio pode causar perdas na função renal e danos neurológicos⁴¹. Segundo Olivares⁴², são sintomas decorrentes da intoxicação por esse metal as lesões no sistema nervoso central, como: perda da coordenação motora; alteração da fala e do andar, com indicativos de tremores de extremidades; alterações no equilíbrio; diminuição do campo visual e cegueira. Síndrome neuropática, mudança de personalidade, delírio e danos mentais também foram relatados. O efeito neurotóxico do mercúrio se dá por sua capacidade de circular facilmente pelo organismo e devido à sua lipossolubilidade, que lhe permite atravessar a barreira hematoencefálica, acumulando-se, assim, no tecido nervoso e provocando danos⁴³. Isso porque o vapor de mercúrio sofre biotransformação no tecido neuronal para o cátion mercúrico (Hg^{+2}), que pode induzir alterações de proteínas estruturais, de enzimas e de neurotransmissores (como o glutamato). Tem sido relatado que o Hg^{+2} inibe seletivamente a captação sináptica de glutamato nos neurônios do cérebro, o que está associado ao dano⁴⁴.

Também o metilmercúrio, principal

fonte de mercúrio orgânico, é um potencial contaminante⁴⁵. Ele entra na cadeia alimentar por meio da bioacumulação no ambiente, atingindo concentrações elevadas entre as populações de algumas espécies. As espécies maiores de peixes, como o atum, geralmente são de maior preocupação do que as espécies menores, por isso é importante selecionar alimentos levando em conta seu nível de exposição a xenobióticos e risco de contaminação⁴⁶.

Cobre

O cobre é um metal de transição que, semelhante ao ferro, participa na cascata da geração de radicais livres como um catalisador na reação química de Fenton⁴⁷. Estudos mostraram que a exposição exacerbada ao cobre está intimamente ligada à degradação dos neurônios dopaminérgicos, uma vez que o cobre é catalisador da oxidação da dopamina⁴⁸. Isso é especialmente importante em áreas do cérebro que metabolizam aminas biológicas tais como a dopamina, porque o peróxido de hidrogênio é um subproduto do metabolismo da monoamina oxidase.

Alguns estudos têm relatado que concentrações de cobre no líquido cefalorraquidiano (LCR) são maiores em pacientes com doença de Parkinson do que no grupo controle^{49,50}. O cobre livre no LCR pode ser relacionado com variáveis clínicas, além de ser marcador bioquímico da doença de Parkinson⁵¹. A doença de Parkinson é uma desordem neurodegenerativa progressiva que é caracterizada clinicamente pela perda seletiva dos neurônios dopaminérgicos na substância negra e pela deposição de α -sinucleína em corpos de Lewy intracelulares em diversas regiões do cérebro. A presença de grande concentração de cobre e de dopamina na substância negra sugere que a interação entre essas espécies pode contribuir de maneira importante para a degradação dos neurônios dopaminérgicos e para a progressão da doença de Parkinson⁴⁸.

Em um interessante estudo *in vitro*, Spencer et al.⁵² demonstraram que os íons de cobre facilitam a oxidação da dopamina e outras catecolaminas, tais como L-DOPA e 6OH-dopamina. Observou-se, nesses estudos, que os complexos resultantes

de produtos de oxidação do cobre e da dopamina parecem causar danos intensos ao DNA.

Zinco

O excesso de zinco está ligado ao aparecimento da doença de Alzheimer e pode provocar danos e morte de neurônios por meio de três mecanismos não mutuamente excludentes: excitotoxicidade, indução de estresse oxidativo e prejuízo de geração de energia. Com relação à excitotoxicidade, acredita-se que o influxo de excesso de zinco resulta em danos excitotóxicos em neurônios pós-sinápticos, danos estes mediados pela ação do zinco sobre os receptores de glutamato e outros canais iônicos. O zinco se liga em locais alostéricos, impedindo a ligação do glutamato. Essa baixa regulação é seguida por uma regulação positiva da tirosina quinase, mediadora da atividade dos receptores de glutamato, o que parece causar citotoxicidade e lesão neuronal^{53,54}.

O excesso de zinco por meio de suplementação excessiva também tem sido demonstrado na geração de estresse oxidativo por radicais livres e espécies reativas de oxigênio (EROs), que conduzem a dano e morte neuronal. Verificou-se que a combinação de oxidação relacionada com a idade e acúmulo de zinco pode, sinergicamente, promover o envelhecimento e a neurodegeneração⁵⁵. O excesso de zinco leva à produção de EROs, através do mecanismo de regulação neuronal de proteína quinase C (PKC)⁵⁶. Observou-se que, quando estimulada com zinco, a PKC aumenta a expressão da enzima NADPH-oxidase. O zinco também facilita a translocação das subunidades da NADPH-oxidase p47phox e p67phox para a membrana neuronal, onde participam na geração de EROs⁵⁷. Além de estimular a NADPH-oxidase, o zinco pode também estimular as RNA polimerases PARP, que podem desencadear processos de apoptose⁵⁸.

O excesso de zinco pode prejudicar a produção de energia celular. Atualmente, acredita-se que seu papel na glicólise neuronal é que o excesso de zinco reduz rapidamente os níveis celulares de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NAD⁺)^{59,60}. Essa redução de NAD⁺ não é apenas

responsável pela atividade reduzida da enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH), levando ao acúmulo de fosfato de dihidroxiacetona (DHAP) e de frutose 1,6-bifosfato, como também é responsável pela redução dos níveis de ATP e morte neuronal subsequente⁵⁹. A redução de NAD⁺ reduz a produção de ATP celular não apenas porque inibe a atividade de enzimas glicolíticas, mas também pela inibição de enzimas resultantes da atividade respiratória mitocondrial. De fato, vários estudos relataram a redução do NAD⁺ e também das enzimas dependentes de NAD⁺, como a alfa-cetoglutarato desidrogenase e isocitrato desidrogenase, bem como de outras enzimas mitocondriais, incluindo succinato desidrogenase e aconitase^{61,62}.

É importante lembrar que, por outro lado, o zinco é comprovadamente um agente eficaz contra condições tóxicas induzidas por xenobióticos e metais no cérebro^{63,64}. Estudos *in vivo* e *in vitro* indicaram que o zinco possui ações antioxidante e antiapoptótica no sistema nervoso central^{65,66}. Dessa forma, verifica-se novamente a importância da homeostase dos metais para evitar danos celulares.

Conclusão

De acordo com os dados supracitados, percebe-se que os metais pesados participam diretamente nas lesões neurológicas e no aparecimento de doenças relacionadas ao sistema nervoso, principalmente Alzheimer e Parkinson. O potencial toxicológico e a irreversibilidade de muitas das lesões causadas servem de alerta para que os profissionais da área de saúde aconselhem e indiquem um estilo de vida em que seja evitada a exposição a contaminantes. Para comprovar a necessidade de diminuir a exposição dos indivíduos a metais pesados, pode-se citar as mudanças realizadas pela indústria, que vem diminuindo a utilização desses elementos como matérias-primas de produtos que estarão em contato com os seres humanos – um exemplo disso é a substituição da amálgama odontológica. Conhecer melhor os mecanismos bioquímicos envolvidos nos danos neurológicos também é importante para a adaptação da conduta nutricional do paciente. Uma vez que o estresse

oxidativo está intimamente ligado aos danos celulares, pode-se constatar que uma dieta rica em antioxidantes poderia auxiliar na manutenção da homeostase nesses indivíduos. Infere-se, assim, que é de extrema importância evitar a exposição

exacerbada a esses metais e manter um estilo de vida saudável, com uma alimentação equilibrada, para evitar danos neurológicos e o aparecimento de doenças neurológicas crônicas que tanto prejudicam a qualidade de vida dos indivíduos.

Referências

1. ATSDR - AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCE AND DISEASE REGISTRY. US Department of Health and Human Services. **CERCLA priority list of substances**, 2007.
2. BECHAN, S. et al. Biomedical Implications of Heavy Metals Induced Imbalances in Redox Systems. **BioMed Research International**; 2014.
3. LEONARD, S. S. et al. Metal-induced oxidative stress and signal transduction. **Free Radical Biology and Medicine**; 37 (12): 1921-1942, 2004.
4. VALKO, M. et al. Metals, toxicity and oxidative stress. **Current Medicinal Chemistry**; 12 (10): 1161-1208, 2005.
5. CHEN, F. et al. Carcinogenic metals and NF- κ B activation. **Molecular and Cellular Biochemistry**; 222 (1-2): 159-171, 2001.
6. FLORA, S. J. S. et al. Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. **Indian Journal of Medical Research**; 128 (4): 501-523, 2008.
7. HAN, S. et al. How aluminum, an intracellular ROS generator promotes hepatic and neurological diseases: the metabolic tale. **Cell Biology and Toxicology**; 29 (2): 75-84, 2013.
8. KAWAHARA, M.; NEGISHI, K. Link between aluminum and the pathogenesis of Alzheimer's disease: the integration of the aluminum and amyloid cascade hypotheses. **International Journal of Alzheimer's Disease**; ID 276393, 2011.
9. LUKIW, W. J.; POGUE, A. I. Induction of specific micro RNA (miRNA) species by ROS-generating metal sulfates in primary human brain cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**; 101 (9): 1265-1269, 2007.
10. WU, Z. et al. Aluminum induces neurodegeneration and its toxicity arises from increased iron accumulation and reactive oxygen species (ROS) production. **Neurobiology of Aging**; 33 (1): 199.e1-199.e12, 2012.
11. KUMAR, V. et al. Aluminium-induced oxidative DNA damage recognition and cell-cycle disruption in different regions of rat brain. **Toxicology**; 264 (3): 137-144, 2009.
12. VANDUYN, N. et al. The metal transporter SMF-3/DMT-1 mediates aluminum-induced dopamine neuron degeneration. **Journal of Neurochemistry**; 124 (1): 147-157, 2013.
13. MIU, A.C.; BENGHA O. Aluminum and Alzheimer's disease: a new look. **Journal of Alzheimer's Disease**; 10 (2-3): 179-201, 2006.
14. WALTON, J.R. Evidence for participation of aluminum in neurofibrillary tangle formation and growth in Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**; 22 (1): 65-72, 2010.
15. MOORE, P.B. et al. Absorption of aluminium-26 in Alzheimer's disease, measured using accelerator mass spectrometry. **Dement Geriatr Cogn Disord**; 11 (2): 66-69, 2000.
16. YUMOTO, S. et al. Demonstration of aluminum in amyloid fibers in the cores of senile plaques in the brains of patients with Alzheimer's disease. **Journal of Inorganic Biochemistry**; 103 (11): 1579-1584, 2009.
17. LI, X.P. et al. Effect of aluminum trichloride on dissociated Ca²⁺ in hippocampus neuron cell as well as learning and memory. **Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases**; 24 (3): 161-163, 2006.
18. ABU-TAWHEEL, G.M. et al. Neurobehavioral toxic effects of perinatal oral exposure to aluminum on the develop mental motor reflexes, learning, memory and brain neurotransmitters of mice offspring. **Pharmacol Biochemistry Behavior**; 101 (1): 49-56, 2012.
19. GHRIBI, O. et al. Lithium inhibits aluminum-induced apoptosis in rabbit hippocampus, by preventing cytochrome c translocation, Bcl-2 decrease, Bax elevation and caspase-3 activation. **Journal of Neurochemistry**; 82 (1): 137-145, 2002.
20. SINGLA, N.; DHAWAN, D.K. Regulatory role of zinc during aluminium induced altered carbohydrate metabolism in rat brain. **Journal Neuroscience Res**; 90 (3): 698-705, 2012.
21. ZATTA, P. et al. Effects of aluminum on activity of Krebs cycle enzymes and glutamate dehydrogenase in rat brain homogenate. **European Journal of Biochemistry**; 267 (10): 3049-3055, 2000.
22. KURITA, H. et al. Al(3+) interaction sites of calmodulin and the Al(3+) effect on target binding of calmodulin. **Biochemical and Biophysical Research Communications**; 333 (4): 1060-1065, 2005.
23. SILVA, V.S. et al. Comparative effects of aluminum and ouabain on synaptosomal choline uptake, acetylcholine release and (Na⁺/K⁺) ATPase. **Toxicology**; 236 (3): 158-177, 2007.
24. BOJARSKI, L. et al. Calcium dysregulation in Alzheimer's disease. **Neurochemistry Int**; 52 (4-5): 621-633, 2008.
25. BERRIDGE, M. J. Dysregulation of neural calcium signaling in Alzheimer disease, bipolar disorder and schizophrenia. **Prion**; 7 (1): 2-13, 2013.
26. TOLINS, M. et al. The Developmental Neurotoxicity of Arsenic: Cognitive and Behavioral Consequences of Early Life Exposure. **Annals of Global Health**; 80 (4): 303-314, 2014.
27. KAPAJ, S. et al. Human health effects from chronic arsenic poisoning - a review. **J Environ Sci Health**; 41 (10): 2399-428, 2006.
28. HWANG, Y. H. et al. Environmental arsenic exposure of children around a former copper smelter site. **Environ Res**; 72 (1): 72-81, 1997.
29. SANTOS, E. C. O. et al. Exposição ao mercúrio e ao arsênio em estados da Amazônia: síntese dos estudos do Instituto Evandro Chagas/FUNASA. **Rev Bras Epidemiol**; 6 (2): 171-185, 2003.
30. MEJIA, J. J. et al. Effects of lead-arsenic combined exposure on central monoaminergic systems. **Neurotoxicol Teratol**; 19 (6) 489-

97, 1997.

31. NAGAJARA, T. N.; DESIRAJU, T. Effects on operant learning and brain acetylcholine esterase activity in rats following chronic inorganic arsenic intake. **Hum Exp Toxicol**; 13 (5): 353-6, 1994.
32. NAGAJARA, T. N.; DESIRAJU, T. Regional alterations in the levels of brain biogenic amines, glutamate, GABA and GAD activity due to chronic consumption of inorganic arsenide in developing and adult rats. **Bull Environ Contam Toxicol**; 50 (1): 100-7, 1993.
33. RAI, A. et al. Characterization of developmental neurotoxicity of As, Cd, and Pb mixture: synergistic action of metal mixture in glial and neuronal functions. **Toxicol Sci**; 118 (2): 586-601, 2010.
34. GOEBEL, H.H. et al. Polyneuropathy due to acute arsenic intoxication: biopsy studies. **J Neuropathol Exp Neurol**; 49 (2): 137-149, 1990.
35. XI, S. et al. Prenatal and early life arsenic exposure induced oxidative damage and altered activities and mRNA expressions of neurotransmitter metabolic enzymes in offspring rat brain. **J Biochem Mol Toxicol**; 24 (6): 368-78, 2010.
36. CHATTOPADHYAY, S. et al. Arsenic induced changes in growth development and apoptosis in neonatal and adult brain cells in vivo and in tissue culture. **Toxicol Lett**; 128 (1-3): 73-84, 2002.
37. CHATTOPADHYAY, S. et al. Apoptosis and necrosis in developing brain cells due to arsenic toxicity and protection with antioxidants. **Toxicol Lett**; 136 (1): 65-76, 2002.
38. CRESPO-LÓPEZ, M.E. et al. Mercury and human genotoxicity: critical considerations and possible molecular mechanisms. **Pharmacol Res**; 60 (4): 212-220, 2009.
39. WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION LIBRARY. Inorganic Mercury. **Environmental Health Criteria**; 118: 1991.
40. CLIFTON, J. C. Mercury exposure and public health. **Pediatric Clinics of North America**; 54 (2): 237-269, 2007.
41. ATSDR – AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCE AND DISEASE REGISTRY. **Toxicological Profile for Mercury**. Atlanta: Division of Toxicology / Department of Health and Human Services, 1999.
42. OLIVARES, I. R. B. **Emissões antrópicas de mercúrio para atmosfera na região de Paulínia/SP**. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, SP. 2003.
43. LIMA, E. R. Z.; COLON, J. C.; SOUZA, M. T. Alterações auditivas em trabalhadores expostos ao mercúrio. **Rev CEFAC**; 11 (1): 62-67, 2009.
44. ETO, K. Pathology of Minamata Disease. **Toxicol Pathol**; 25 (6): 614-623, 1997.
45. ABELSON, P.H. Methyl Mercury. **Science**; 169 (3942): 1970.
46. YEE, S.; CHOI, B. H. Oxidative stress in neurotoxic effects of methylmercury poisoning. **Neuro Toxicology**; 17 (1): 17-26, 1996.
47. WANG, H. J. et al. The distribution profile and oxidation states of biomarkers in APP transgenic mouse brain: dyshomeostasis with age and as a function of the development of Alzheimer's disease. **Metallomics**; 4 (3): 289-296, 2012.
48. PHAM, A. N.; WAITE, T. D. Cu (II) catalyzed oxidation of dopamine in aqueous solutions: Mechanism and kinetics. **J Inorg Biochem**; 137: 74-84, 2014.
49. PALL H. S. et al. Raised cerebro-spinal-fluid copper concentration in Parkinson's disease. **The Lancet**; 2 (8553): 238-241, 1987.
50. HOZUMI, I. et al. Patterns of levels of biological metals in CSF differ among neurodegenerative diseases. **Journal of the Neurological Sciences**; 303 (1-2): 95-99, 2011.
51. BOLL, M. C. et al. Free copper, ferroxidase and SOD1 activities, lipid peroxidation and NOx content in the CSF. A different marker profile in four neurodegenerative diseases. **Neurochemical Research**; 33 (9): 1717-1723, 2008.
52. SPENCER, W. A. et al. Oxidatively generated DNA damage after Cu(II) catalysis of dopamine and related catecholamine neurotransmitters and neurotoxins: role of reactive oxygen species. **Free Radical Biology and Medicine**; 50 (1): 139-147, 2011.
53. CRADDOCK, T. J. A. et al. The Zinc Dyshomeostasis Hypothesis of Alzheimer's Disease. **PLoS ONE**; 7 (3): e33552, 2012.
54. MANZERRA, P. M. et al. Zinc induces a Src family kinase-mediated up-regulation of NMDA receptor activity and excitotoxicity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**; 98 (20): 11055-11061, 2001.
55. FRAZZINI, V. E. et al. Oxidative stress and brain aging: is zinc the link? **Biogerontology**; 7 (5-6): 307-314, 2006.
56. NOH, K. M. et al. Mediation by membrane protein kinase C of zinc-induced oxidative neuronal injury in mouse cortical cultures. **Journal of Neurochemistry**; 72 (4): 1609-1616, 1999.
57. NOH, K. M.; NOH, J. Y. Induction and activation by zinc of NADPH oxidase in cultured cortical neurons and astrocytes. **The Journal of Neuroscience**; 20 (23): , RC111, 2000.
58. KIM, Y. H.; KOH J. Y. The role of NADPH oxidase and neuronal nitric oxide synthase in zinc-induced poly (ADP-ribose) polymerase activation and cell death in cortical culture. **Experimental Neurology**; 177 (2): 407-418, 2002.
59. SHELIN, C. T. et al. Zinc-induced cortical neuronal death: contribution of energy failure attributable to loss of NAD+ and inhibition of glycolysis. **Journal of Neuroscience**; 20 (9): 3139-3146, 2000.
60. SHELIN, C. T. et al. Serum or target deprivation-induced neuronal death causes oxidative neuronal accumulation of Zn2+ and loss of NAD+. **European Journal of Neuroscience**; 32 (6): 894-904, 2010.
61. BROWN, A. M. et al. Zn2+ inhibits α -ketoglutarate-stimulated mitochondrial respiration and the isolated α -ketoglutarate dehydrogenase complex. **Journal of Biological Chemistry**; 275 (18): 13441-13447, 2000.
62. LEMIRE, J. et al. Zinc toxicity alters mitochondrial metabolism and leads to decreased ATP production in hepatocytes. **Journal of Applied Toxicology**; 28 (2): 175-182, 2008.
63. RUDOLF, E.; CERVINKA, M. The role of intracellular zinc in chromium (VI)-induced oxidative stress, DNA damage and apoptosis. **Chem Biol Interact**; 162 (3): 212-227, 2006.
64. JOSHI, D. et al. Therapeutic potential of N acetylcysteine with antioxidants (Zn and Se) supplementation against dimethylmercury toxicity in male albino rats. **Exp Toxicol Pathol**; 64 (1-2): 103-108, 2012.
65. FRANCO, J. L. et al. Zinc reverses malathion induced impairment in antioxidant defenses. **Toxicol Lett**; 187 (3): 137-143, 2009.
66. AN, W. L. et al. Zinc-induced anti-apoptotic effects in SH-SY5Y neuroblastoma cells via the extracellular signal-regulated kinase 1/2. **Brain Res Mol Brain Res**; 135 (1-2): 40-47, 2005.