

**Impacto Toxicológico de Metais Pesados: Uma Análise de Efeitos
Bioquímicos e Celulares**

Impact of Heavy Metals: An Analysis of Biochemical and Cellular Effects

Jorge da Cruz Moschem¹, Paola Rocha Gonçalves²

¹Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências Agrárias e Biológicas, São Mateus, Espírito Santo, Brasil

²Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde, São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Autor para correspondência: Paola Rocha Gonçalves

Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde

Rodovia Governador Mário Covas Km 60, s/n, CEP 29.932-540, São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Tel: +55 27 3312-1985

Email: paola.goncalves@ufes.br

Submetido em 16/07/2020

Aceito em 7/08/2020

Resumo

Desde a antiguidade os metais geram fascínio e interesse pela humanidade não só por seu importante papel biológico, mas também por ser fundamental em diversas atividades industriais. Com aumento da extração e depósito dos rejeitos metálicos de maneira inadequada, surgiram prejuízos ambientais que colocaram em risco a saúde humana e de todo o ecossistema. Nesta temática, foi realizado um levantamento bibliográfico abordando aspectos relevantes da toxicologia de metais, especialmente dos metais pesados, presentes em resíduos de mineração. O lançamento destes resíduos tóxicos no ambiente é um problema antigo que vem se agravando no Brasil. Materiais contendo quantidades grandes de metais atingiram importantes cursos hídricos, levando à contaminação da água potável e dos alimentos ingeridos pela população, gerando grande perigo à saúde. Pelos dados encontrados, a exposição a altos teores de metais pesados pode promover inibição enzimática, oxidação de biomoléculas, alteração na estrutura e conformação de proteínas, alterações nos sistemas redox das células, danos irreversíveis no material genético e em processos de replicação celular; podendo desencadear mutação, induzir apoptose, levar a mutagênese e a carcinogênese. Os efeitos tóxicos descritos podem ser potencializados quando os metais estão combinados a outros e pela capacidade de sofrerem bioacumulação dentro dos diferentes níveis tróficos. O presente estudo traz efeitos bioquímicos e celulares, gerados pela exposição a metais pesados, visando despertar preocupação frente a um potencial problema de saúde humana e ambiental e, busca com isto, promover a diminuição dos impactos ocasionados pela exploração e descarte inadequados destes elementos no ambiente.

Palavras-chave: Intoxicação. Metais Pesados. Saúde Humana e Ambiental.

Abstract

Since antiquity metals have generated fascination and interest in humanity not only because of their important biological role, but also because they are fundamental in several industrial activities. With the increase in the extraction and deposit of metal waste inappropriately, environmental damage has arisen that has put human health and the ecosystem at risk. In this theme, a bibliographic search was made about metal toxicology, especially heavy metals, present in mining waste. The release of these toxic residues in the environment is an old problem that is worsening in Brazil. Materials containing large amounts of metals have reached important water courses, leading to contamination of drinking water and food intake by the population, creating a great danger to health. In the searched records, exposure to high levels of heavy metals can promote enzymatic inhibition, biomolecules oxidation, changes in the structure and conformation of proteins, changes in the cellular redox system, irreversible damage to the genetic material and in the cell replication; it can trigger mutation, induce apoptosis, lead to mutagenesis and carcinogenesis. The toxic effects described can be enhanced when the metals are combined with others and by the ability to undergo bioaccumulation within the different trophic levels. The present study brings biochemical and cellular effects, generated by exposure to heavy metals, aiming to arouse concern in face of a potential human and environmental health problem and, with this, seeks to promote the reduction of the impacts caused by the inappropriate exploration and discard of these elements in the environment.

Keywords: Intoxication. Heavy Metals. Human and Environmental Health.

INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade os metais sempre geraram fascínio e interesse dos seres humanos pelas suas diferentes aplicações, proporcionando maior comodidade e gerando benefícios para a sociedade; tendo um papel fundamental para diversas atividades industriais. Com o aumento destas atividades, a sua extração e depósito de rejeitos metálicos de maneira inadequada podem trazer uma série de prejuízos ambientais e põe em risco a saúde humana e de todo o ecossistema (CARVALHO et al., 2012).

Os metais ocorrem livres ou associados a outros elementos encontrados na natureza, desde a forma de depósitos minerais, até compondo moléculas biológicas importantes como a hemoglobina, a clorofila e os citocromos na cadeia respiratória. Alguns destes metais atuam como cofatores em diversas reações enzimáticas indispensáveis para o funcionamento celular (MONTEIRO & VANNUCCHI, 2010).

Dentro deste contexto, em condições fisiológicas, é incontestável o papel desempenhado pelos íons metálicos, sendo alguns imprescindíveis para a manutenção das atividades biológicas, tais como: cobre (Cu), magnésio (Mg), ferro (Fe), zinco (Zn), alumínio (Al), cálcio (Ca), potássio (K), sódio (Na), cobalto (Co), manganês (Mn), molibdênio (Mo) e cromo (Cr). Dada a sua importância, a deficiência destes elementos em humanos pode ocasionar anemias, diarreias, prejuízos no desenvolvimento e alterações de rotas metabólicas, como por exemplo a modificação do metabolismo da glicose mediante deficiência do magnésio (REIS; VELLOSO; REYES, 2002).

Nas espécies vegetais a presença destes nutrientes é indispensável, pois também participam da composição de biomoléculas, são cofatores enzimáticos e auxiliam na regulação osmótica e em mecanismos de sinalização celular. Níveis insuficientes de alguns íons metálicos nas plantas podem ocasionar interferências nas reações e ciclos bioquímicos, acarretando danos no desenvolvimento morfológico e fisiológico, trazendo inúmeros prejuízos para a cultura e ao próprio vegetal (TAIZ et al., 2017).

Embora tenham um importante papel biológico, doses de metais acima dos níveis fisiológicos podem provocar efeitos prejudiciais, alterando várias funções celulares, estruturas moleculares e teciduais, afetando e comprometendo todo o organismo. Estes efeitos tóxicos podem ser potencializados pela sua capacidade de bioacumulação em diversos organismos e cadeias tróficas, acumulando em diferentes tecidos vivos, sem que os indivíduos tenham sido diretamente expostos ao metal (BAIRD, 2002).

O desequilíbrio da concentração dos metais disponível no ambiente pode favorecer à contaminação dos organismos vivos, incluindo o homem, ocasionando quadros de intoxicação exógena, induzido pela exposição dos seres vivos aos locais contaminados. As principais causas de contaminação são as provocadas por desastres ambientais e em decorrência de acidentes, constituindo boa parte das notificações de contaminação no Brasil (AGUIAR et al., 2002).

Auxiliados pela intensa atividade extrativista e industrial das últimas décadas, vêm crescendo gradualmente os registros de desastres e de práticas que elevam os teores de metais pesados no ambiente. Seus efeitos podem ser notados pelo aumento do número de casos de intoxicação de organismos vivos e pela evidente poluição em ambientes terrestres e aquáticos, como a encontrada após o rompimento de barragens de rejeitos de minérios em Mariana/MG, levando à elevação brusca dos níveis destes elementos em vários cursos hídricos (DE CARVALHO et al., 2017).

Diante do exposto, com enfoque em efeitos bioquímicos causadores de danos celulares, o objetivo deste trabalho foi descrever aspectos importantes relacionados à toxicologia de metais, principalmente dos metais pesados mais comuns e abundantemente presentes em resíduos de mineração. Um problema antigo que vem se agravando nos últimos anos, pelo seu amplo descarte em diversas regiões do território brasileiro, atingindo importantes ambientes hídricos e gerando grande perigo à saúde ambiental e humana.

METODOLOGIA

Para o trabalho foi realizada pesquisa descritiva por meio de levantamento bibliográfico, utilizando como critério de inclusão do material bibliográfico, obtido nas bases de dados SciELO, LILACS e MEDLINE, aquele considerado relevante e pertinente para a elaboração do texto. Para o estudo foram pesquisados: 1 monografia, 2 dissertações de Mestrado, 4 livros, 1 site e 19 artigos científicos.

METAIS PESADOS

A acumulação dos metais no ambiente, especialmente dos metais pesados, ocorre por não sofrerem biodegradação. Isto favorece a permanência deles em diversos tecidos e órgãos dos animais expostos a esses ambientes, como cérebro, fígado, ossos e tecido adiposo. Em nível celular os efeitos cumulativos destes elementos são bastante danosos; tendo em visto as suas características químicas que os torna capazes de formar complexos com grupos funcionais de

proteínas e enzimas, por exemplo, alterando a sua funcionalidade. Nas membranas biológicas, os metais ocasionam vários distúrbios no transporte de substâncias essenciais à vida e na permeabilidade dos compartimentos biológicos (MUNIZ & OLIVEIRA-FILHO, 2006).

Normalmente os metais pesados apresentam boa afinidade com outros elementos presentes nos compartimentos celulares como o oxigênio, nitrogênio e o enxofre. Este último pode ser encontrado em forma de radicais sulfidríla, fundamentais para a conformação de proteínas. A capacidade redutora destes grupamentos tíois favorece à ligação com os metais, ocasionando alterações nas estruturas proteicas, levando, por exemplo, a modificações na função de enzimas e na estrutura de moléculas que compõem o sistema antioxidante celular, levando a depleção da glutatona (NELSON & COX, 2014; WU et al., 2016).

Devido essas afinidades e características supracitadas, estudos demonstram a capacidade destes metais pesados em ocasionar alterações nos processos de enovelamento de proteínas específicas, associando-se funcionalmente por exemplo a suas cadeias laterais e grupos funcionais livres como o tiol, além disso possui potencial para deslocarem íons essenciais à constituição de metaloproteínas. Essas ações podem ser prejudiciais às células, por causarem alterações e agregação em proteínas, nas quais dependem inteiramente de sua estrutura conformacional para realizar suas respectivas funções, e ainda proteínas com deformidades nos processos de dobramento podem apresentar caráter tóxico ao meio celular, pois podem se combinar ou relacionar de forma inadequada a substâncias presentes no ambiente celular (TCHOUNWOU et al., 2012; TAMÁS et al., 2014). Pela Figura 1 é demonstrada uma sequência de efeitos possíveis ocasionados em proteínas, pela interação com metais pesados, desencadeando eventos danosos às células.

Dentro deste contexto, destaca-se também a alta capacidade que têm os metais de sofrer oxirredução. Esta capacidade pode causar a quebra da homeostase das células, provocando alterações no sistema redox celular, levando ao estresse oxidativo pelo aumento da formação das espécies reativas de oxigênio (EROs), dentre elas destacam-se pela sua toxicidade: os radicais hidroxila (OH). O estresse oxidativo causado pode ser responsável por causar peroxidação lipídica, oxidação de proteínas, de aminoácidos e carboidratos e, também, alterações graves em ácidos nucleicos (FERREIRA & MATSUBARA, 1997), tendo relações diretas com à indução de mutagênese e carcinogênese (ZHU & COSTA, 2020). A Figura 2 esquematiza uma sequência de eventos relacionados ao estresse oxidativo gerado pela presença de metais e consequências em moléculas bioquímicas e alteração celular.

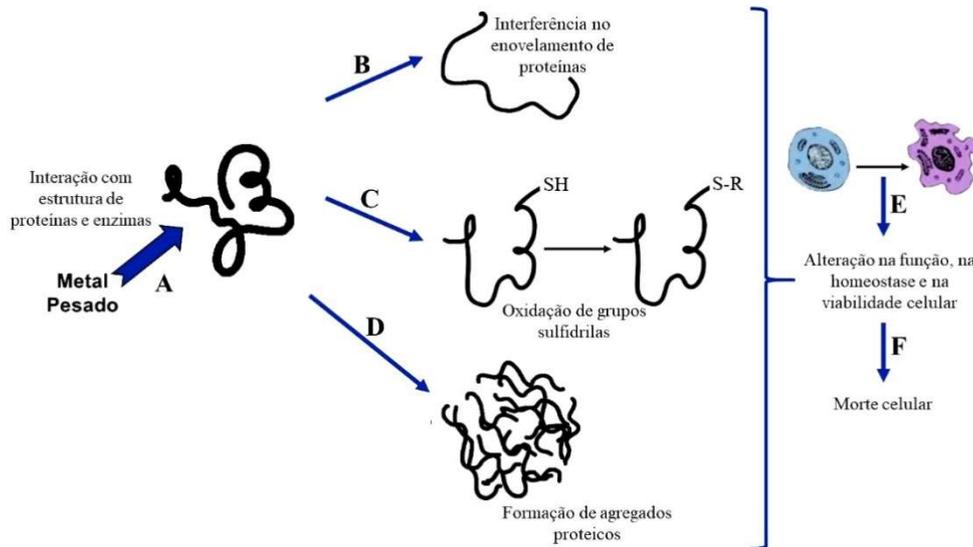


Figura 1. Sequência de efeitos possíveis ocasionados em proteínas, pela interação com metais pesados. Em A. Interação com as estruturas proteicas; B. O metal ligado à proteína interfere no seu enovelamento, modificando a sua estrutura e conformação, levando à perda da sua função; C. Metais podem levar à oxidação de grupamentos tióis; D. Processos oxidativos ou de interferência na estrutura de proteínas podem levar à formação de agregados proteicos não funcionais; E. Alterações em proteínas induzem alteração em funções vitais celulares, desencadeando eventos de F. Morte celular. Fonte: Moschem & Gonçalves (arquivo pessoal); Van Der Meer et al., 2010 (adaptado).

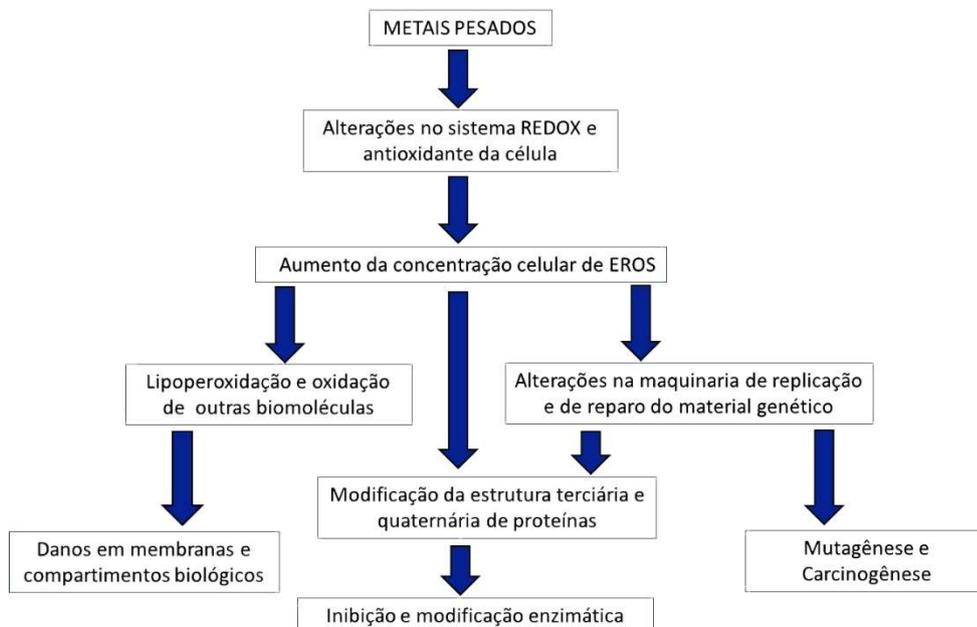


Figura 2. Esquema de uma sequência de eventos relacionados ao estresse oxidativo gerado pela presença de metais, capazes de induzir processos oxidativos em biomoléculas, levando a alterações importantes em células.

Os metais com importantes índices de notificações de intoxicação e de efeitos mais notáveis e conhecidos são: Chumbo (Pb), Mercúrio (Hg), Cádmiio (Cd), Alumínio (Al), Cobre (Cu), Manganês (Mn), Ferro (Fe), entre outros. Pode-se destacar também os metais não classificados como metais pesados, porém em altas dosagens tem efeitos prejudiciais ao organismo como o sódio (Na), além de diversos outros elementos, potencialmente perigosos à saúde humana e de animais. Cada metal apresenta um quadro clínico sintomático e funcional específico, diferindo em algumas particularidades, como descrito a seguir:

Chumbo

Metal de número atômico 82 da tabela periódica, o chumbo não apresenta nenhuma funcionalidade conhecida ligada aos processos fisiológicos e bioquímicos das células. No entanto, dependendo do tamanho da partícula e da forma como o composto é encontrado (seu estado orgânico ou não) esse elemento químico pode ser absorvido por meio das vias aéreas e cutânea e, pelo trato gastrointestinal. Após absorvidos, os íons de chumbo se associam a algumas proteínas plasmáticas e membranas dos eritrócitos, circulando na corrente sanguínea por 40 dias. Sendo assim, é facilmente distribuído em diferentes órgãos, podendo se depositar no cérebro, fígado, rins, músculos e principalmente em tecidos mineralizados, como ossos e dentes. Este metal, apresenta elevada ação tóxica, capaz de levar à inibição da biossíntese da hemoglobina, pela ação inibitória sobre a enzima ácido aminolevulínico desidratase (ALAD) que é integrante do anabolismo do grupo heme (DANTAS DE SOUZA, 2017).

Ainda, o chumbo pode competir com íons de cálcio e outros íons divalentes, essenciais à vida, causando danos irreparáveis ao desenvolvimento ósseo e do sistema nervoso; podendo ocasionar problemas no desenvolvimento cognitivo, alucinações, tremores musculares, paralisia, entre outros. Intoxicações por chumbo também podem provocar alterações no balanço redox das células, levando ao estresse oxidativo, induzindo a severos danos às membranas celulares e ao material genético celular, podendo ocasionar ainda mutações e alteração na divisão celular (MOREIRA & MOREIRA, 2004; SOUZA, 2017).

Mercúrio

O mercúrio (Hg), elemento de número atômico 80, apresenta características peculiares devido ao seu estado físico à temperatura ambiente. Muito utilizado na confecção de termômetros e na mineração de ouro, este metal pode representar uma grande ameaça também aos organismos aquáticos e cadeias tróficas do ambiente contaminado. Dependendo do seu estado físico, pode ser absorvido pelas mucosas, vias respiratórias, e ao longo do tubo digestivo.

Na forma de vapores, pode provocar uma pneumonia severa, irritação de vias áreas e após absorvido pode afetar o sistema nervoso central, além disto, pode alterar as funções renal, muscular, imune e endócrina.

Também, apresenta boa afinidade com grupamentos sulfidrilas, alterando a estrutura quaternária e terciária de várias proteínas. A sua forma orgânica, em que é encontrado associado a compostos de carbono, formando o metil-mercúrio - a mais tóxica do metal. Há estudos que apontam, que seus efeitos atuam também na replicação do DNA, na síntese e dobramento de algumas proteínas, e ainda é capaz de levar à destruição do retículo endoplasmático e dos ribossomos (MUNIZ & OLIVEIRA-FILHO, 2006; BERNHOFT, 2012; TAMÁS et al., 2014).

Alumínio

Fazendo parte da família III-A, o alumínio é um dos metais mais abundantes da crosta terrestre, sendo utilizado para a confecção de diversos utensílios domésticos e cabos. Em concentrações adequadas é fundamental para o desenvolvimento das plantas. Nos animais, em doses elevadas, este metal pode desencadear neurotoxicidade e embriotoxicidade. Sua neurotoxicidade pode afetar a síntese de acetilcolina, um importante neurotransmissor e, sua alta afinidade por proteínas e capacidade de gerar estresse oxidativo torna o alumínio um elemento capaz de induzir a severos efeitos deletérios celulares (KLOTZ et al., 2017).

Cobre

Metal de transição da família I-B e número atômico 29, apresenta elevada capacidade de condutibilidade, maleabilidade, dentre outras características é muito utilizado em fios e eletroeletrônicos. No organismo, em doses fisiológicas, os íons cúpricos e cuprosos são fundamentais para algumas reações bioquímicas. Entretanto, em dosagens acima dos níveis normais o cobre pode trazer prejuízos sérios aos mecanismos de oxirredução celular, levando à geração EROs, ocasionando, dentre outros efeitos, danos à membrana celular e ao material nuclear. Ainda, este metal pode diminuir a disponibilidade de zinco no cérebro, favorecer a oxidação da vitamina A e interferir no funcionamento de diferentes sistemas bioquímicos. Existem estudos que apontam intoxicação por cobre, também, em vários cultivos vegetais, capazes de alterar importantes funções fisiológicas vegetal, prejudicando severamente o desenvolvimento da planta, o ganho de biomassa e produtividade (LUCHESE et al., 2004; SOUZA, 2017).

Ferro

O Ferro é um dos primeiros metais a ser utilizado pelo ser humano e até hoje ocupa uma vantajada posição entre os mais utilizados, estando presente em diversos segmentos industriais. Na natureza pode ser encontrado associado a outros minerais, dentre eles muitos óxidos. Nos seres vivos tem papel fundamental, como constituinte de biomoléculas como a hemoglobina, a qual função determinante no transporte do oxigênio e, sua deficiência pode causar uma anemia severa e ineficiência no transporte de oxigênio pelas hemácias. Em doses elevadas, o ferro apresenta caráter tóxico ao meio celular, reagem facilmente com o peróxido de hidrogênio, originando radicais hidroxila por exemplo, o que desencadeia processos oxidativos capazes de danificar membranas e outras estruturas celulares (SOUZA, 2017).

Cádmio, Cromo e Manganês

Com números atômicos 48, 24 e 25, respectivamente, o cádmio, cromo e manganês são metais localizados nos elementos de transição da tabela periódica e, são utilizados para os mais diversos fins industriais. Em condições fisiológicas, o cromo e o manganês participam de algumas reações bioquímicas celulares. Entretanto, em dosagens elevadas assumem características tóxicas à célula, principalmente, pela produção de EROs. O cádmio pode se ligar a albumina, uma proteína plasmática, sendo transportado ao fígado onde é convertido em metalotioneína. Possui alta capacidade de competir e deslocar outros íons necessários aos organismos alterando sua funcionalidade, como o Cálcio e o Zinco em metaloproteínas, também é capaz de causar danos oxidativos, inibição das tiol transferases, alterações e danos no DNA e apoptose. Dos três o cromo apresenta maior toxicidade em seu estado hexavalente, no meio celular sofre reações de redução e geração de radicais livres, levando a lesões no material genético, danos oxidativos a proteínas e sua agregação devido a problemas na tradução do RNAm, podendo induzir por exemplo à carcinogênese (TAMÁS et al., 2014; CHEN; DESMARAIS; COSTA, 2019; LOZI, 2019).

IMPACTOS POR METAIS RECENTES NO BRASIL

Buscando acompanhar os avanços da globalização e com o aumento da industrialização, a procura por matérias primas aumentou freneticamente. Por isto, nos últimos anos, impactos ambientais importantes e de proporções enormes vem ocorrendo, impactando fortemente em todo o meio ambiente, a fauna, a flora e à saúde da população. Como exemplo destes fatos, pode-se citar o rompimento da barragem de rejeitos de mineração ocorrido no ano de 2015, em

Mariana/MG, que levou à destruição total de vários leitos de rios, pastagens, áreas cultivadas e casas, provocando a morte de várias pessoas, animais e vegetação. Um desastre de extensão incalculável causou danos severos aos ecossistemas terrestre e aquático ao longo de toda a bacia do rio Doce, afetando cidades de Minas Gerais e do Espírito Santo, além das regiões próximas a foz deste rio, impactando diversos bancos de corais e vidas associadas a eles (MIRANDA et al., 2017).

Neste contexto, em 2019, também em Minas Gerais, outro desastre ambiental aconteceu. Uma nova barragem de rejeitos ricos em metais foi rompida, desta vez no município de Brumadinho, contaminando centenas de quilômetros de rios muito importantes deste estado, atingindo inclusive, a bacia do rio São Francisco, a mais importante do sertão mineiro. Vários cursos hídricos foram considerados impróprios para o consumo humano e animal, além de impossibilitar sua utilização para a agricultura (IBAMA, 2019).

Na região norte também houve vários episódios trágicos, como os ocorridos no Pará em 2017, onde aconteceu o transbordamento de barragens de refinaria, contaminando lençóis freáticos e diversos rios da região. Os processos industriais também contribuem como um meio de contaminação por metais pesados, onde análises mais detalhadas das regiões ao redor podem indicar o aumento da concentração destes elementos em rios, córregos, até mesmo na vegetação próxima (BARROS & ROCHA, 2019; COSTA; BORGES; SOTO-BLANCO, 2020).

A frequente contaminação por metais pesados tem sido amplamente distribuída por todo o território brasileiro. De acordo com Wu et al. (2016) emissões de metais que levam à poluição de todos os ecossistemas é algo bastante preocupante e a toxicidade destes elementos depende de vários fatores e, o seu impacto nos diferentes sistemas biológicos é definido por uma série de variáveis, como por exemplo, a biologia de cada tipo de organismo. Além disto, um fato que precisa ser considerado são os mecanismos toxicológicos relacionados aos metais, de forma individual e, também quando combinados a outros metais, cuja combinação desencadeia efeitos que ainda são subestimados. Tais misturas metálicas são encontradas na forma da lama de rejeitos de mineração que tem levado à destruição da vida em diversas regiões do Brasil.

CONCLUSÃO

Os metais são necessários para os mais diversos segmentos da economia, tanto aplicados na indústria, na agricultura, em áreas de inovação dentre outros. Nos organismos vivos, seu papel é inquestionável, tanto para a manutenção das atividades biológicas, como na estruturação de biomoléculas. Balanços negativos ou positivos dos metais alterando as doses fisiológicas

podem trazer perigos sérios para a saúde humana e de todo o ecossistema exposto. O aumento da disponibilidade a altos teores de metais pesados pode levar à inibição enzimática, à oxidação e alteração da estrutura e conformação de proteínas, a alterações nos sistemas redox celular, a danos irreversíveis no material genético e nos processos de replicação celular; o que pode desencadear mutação, induzir apoptose e levar à carcinogenicidade.

Desastres ambientais envolvendo a contaminação por metais são extremamente perigosos à saúde humana e ao meio ambiente. Esta periculosidade é potencializada pela capacidade deles de sofrerem bioacumulação nos tecidos biológicos, sendo a exposição ao ar poluído e ingestão de água potável ou ao alimento contaminados responsáveis por resultar em graves problemas de saúde, como o câncer, por exemplo. Por isto, investigações sobre os mecanismos de toxicidade envolvidos pela exposição aos metais livres ou combinados a outros, com suas respostas bioquímicas e celulares, em curto, médio e longo prazo precisam ser mais considerados.

Dentro deste contexto, faz-se necessário um incremento aos estudos sobre a toxicidade relacionada à exposição aos resíduos industriais, especialmente, aqueles contendo metais pesados; visando despertar preocupação frente a um potencial problema de saúde humana e ambiental e, busca promover a diminuição dos possíveis impactos ocasionados pela exploração e descarte inadequados destes elementos no ambiente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGUIAR MRMP, NOVAES AC, GUARINO AWS. Remoção de metais pesados de efluentes industriais por aluminossilicatos. *Quim Nova*, 25: 1145-1154, 2002.
2. BAIRD C. Química Ambiental, 2.ed., Porto Alegre: Bookman, 2002, 622p.
3. BARROS AT, ROCHA IJ. Comunicando riscos ambientais e tecnológicos na região Amazônica: uma análise de caso do vazamento da mineradora Hydro Alunorte. *Temática* 15(1): 143-160, 2019.
4. BERNHOFT RA. Mercury toxicity and treatment: A review of the literature. *J Environ Public Health*, 1-10, doi:10.1155/2012/460508, 2012.
5. CARVALHO CG, SILVA JM, CURI A, FLORES JCC. A dependência da arrecadação do município de Ouro Preto do setor mineral. *Rev Esc de Minas*, 65(3): 385-392, 2012.
6. COSTA AG, BORGES AM, SOTO-BLANCO B. Metais tóxicos e seus efeitos sobre a

- reprodução dos animais. *Rev Bras Hig San Animal* 14(1): 108-124, 2020.
7. CHEN QY, DESMARAIS T, COSTA M. Metals and Mechanisms of Carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 59: 537-554, 2019.
 8. DANTAS DE SOUZA I. Mapa Metabólico da Intoxicação por Chumbo. Dissertação (Mestrado em Bioinformática), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2017, 83f.
 9. DE CARVALHO M, MOREIRA RM, RIBEIRO KD, ALMEIDA AM. Concentração de metais no rio Doce em Mariana, Minas Gerais, Brasil. *Acta Bras* 1(3): 37-41, 2017.
 10. FERREIRA ALA, MATSUBARA LS. Radicais livres: conceito, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Rev Ass Med Brasil* 43(1): 61-68, 1997.
 11. IBAMA. Rompimento de barragem da Vale em Brumadinho (MG) destruiu 269,84 hectares. Disponível em: <http://www.ibama.gov.br/noticias/730-2019/1881-rompimento-de-barragem-da-vale-em-brumadinho-mg-destruiu-269-84-hectares>. Acesso em 04/7/2020.
 12. KLOTZ K, WEISTENHÖFER W, FRAUKE N, HARTWIG A, VAN THRIEL C, DREXLER H. The Health Effects of Aluminum Exposure. *Dtsch arztebl Int* 114: 653-659, 2017.
 13. LOZI AA. Toxicidade comparada dos metais pesados, arsênio, cádmio, chumbo, cromo e níquel, sobre parâmetros reprodutivos de camundongos machos adultos após exposição aguda. Dissertação (Mestrado em Biologia Animal), Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2019, 77f.
 14. LUCHESE AV, JUNIOR ACG, LUCHESE EB, BRACCINI MCL. Emergência e absorção do cobre por plantas de milho (*Zea mays*) em resposta ao tratamento de sementes com cobre. *Cienc Rural* 34(6): 1949-1952, 2004.
 15. MIRANDA MG, FRIEDE R, RODRIGUES AC, ALMEIDA DS. Cadê a minha cidade, ou o impacto da tragédia da Samarco na vida dos moradores de Bento Rodrigues. *Interações* 18(2): 3-12, 2017.
 16. MONTEIRO TH, VANNUCCHI H. Funções plenamente conhecidas de nutrientes: Magnésio, São Paulo: ISLI Brasil-International Life Sciences Institute do Brasil 2010, 20p.
 17. MOREIRA FR, MOREIRA JC. Os efeitos do chumbo sobre o organismo e seu significado para a saúde. *Rev Parnam Salud Publica* 15(2): 119-129, 2004.

18. MUNIZ DHF, OLIVEIRA-FILHO EC. Metais pesados provenientes de rejeitos de mineração e seus efeitos sobre a saúde e o meio ambiente. *Universitárias: Ciênc Saúde* 4(1/2): 83-100, 2006.
19. NELSON DL, COX MM. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*, 6.ed., Porto Alegre: Artmed, 2014, 1220p.
20. REIS MAB, VELLOSO LA, REYES FG. Alterações do metabolismo da glicose na deficiência de magnésio. *Rev. Nutr* 15(3): 333-340, 2002.
21. SOUZA FS. Avaliação do teor de metais em acerolas (*Malpighia emarginata*) cultivadas no entorno de áreas industriais da Vila Maranhão em São Luiz-MA provenientes da poluição atmosférica. Monografia (Graduação em Química), Universidade Federal do Maranhão, São Luiz, 2017, 54f.
22. TAIZ L, ZEIGER E, MOLLER IM, MURPHY A. *Fisiologia e Desenvolvimento Vegetal*. 6.ed., Porto Alegre: Artmed, 2017, 858f.
23. TAMÁS MJ, SHARMA SK, IBSTEDT S, JACOBSON T, CHRISTEN P. Heavy Metals and Metalloids as a Cause for Protein Misfolding and Aggregation. *Biomol* 4: 252-267, 2014.
24. TCHOUNWOU PB, YEDJOU CG, PATLOLLA AK, SUTTON DJ. Heavy Metals and Toxicity and the Environment. *EXS* 101: 133-164, 2012.
25. VAN DER MEER FJ, FABER DJ, AALDERS MCG, POOT AA, VERMES I, VAN LEEUWEN TG. Apoptosis- and necrosis-induced changes in light attenuation measured by optical coherence tomography. *Lasers Med Sci* 25, 259-267, 2010.
25. WU X, COBBINA SJ, MAO G, XU H, ZHANG Z, YANG L. A review of toxicity and mechanisms of individual and mixtures of heavy metals in the environment. *Environ Sci Pollut Res* 23: 8244-8259, 2016.
26. ZHU Y, COSTA M. Metals and molecular carcinogenesis. *Carcinog*, doi: 10.1093/carcin/bgaa076, 2020.