



UEPB

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM LICENCIATURA EM QUÍMICA**

GERMANA JOYCE BEZERRA LEÔNIO

**UMA AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE METAIS ESSENCIAIS E NÃO
ESSENCIAIS NA PROGRESSÃO DAS DOENÇAS DE ALZHEIMER E DE
PARKINSON**

**CAMPINA GRANDE
2024**

GERMANA JOYCE BEZERRA LEÔNIO

**UMA AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE METAIS ESSENCIAIS E NÃO
ESSENCIAIS NA PROGRESSÃO DAS DOENÇAS DE ALZHEIMER E DE
PARKINSON**

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo) apresentado Departamento do Curso de Licenciatura em Química da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de graduada em Licenciatura em Química.

Área de concentração: Química Inorgânica.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Vandeci Dias dos Santos

**CAMPINA GRANDE
2024**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

L582a Leôncio, Germana Joyce Bezerra.

Uma avaliação da influência de metais essenciais e não essenciais na progressão das doenças de Alzheimer e de Parkinson [manuscrito] / Germana Joyce Bezerra Leôncio. - 2024.

43 p. : il. colorido.

Digitado. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências e Tecnologia, 2024. "Orientação : Profa. Dra. Vandeci Dias dos Santos, Coordenação do Curso de Licenciatura em Química - CCT. "

1. Doenças neurodegenerativas. 2. Metais essenciais. 3. Metais pesados. 4. Alzheimer. 5. Parkinson. I. Título

21. ed. CDD 540

GERMANA JOYCE BEZERRA LEÔNIO

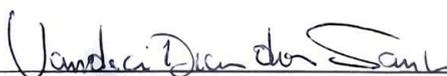
**UMA AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE METAIS ESSENCIAIS E
NÃO ESSENCIAIS NA PROGRESSÃO DAS DOENÇAS DE ALZHEIMER E DE
PARKINSON**

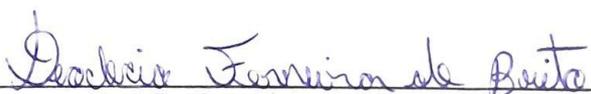
Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo)
apresentado Departamento do Curso de
Licenciatura em Química da Universidade
Estadual da Paraíba, como requisito
parcial à obtenção do título de graduada
em Licenciatura em Química.

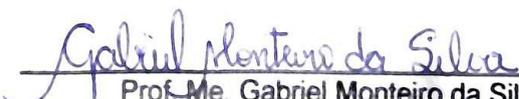
Área de concentração: Química
Inorgânica.

Aprovada em: 27/06/2024.

BANCA EXAMINADORA


Prof.^a Dr.^a Vandeci Dias dos Santos (Orientadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)


Prof. Dr. Deoclécio Ferreira de Brito
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)


Prof. Me. Gabriel Monteiro da Silva
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Ao meu grande amor Maurício, por todo incentivo, apoio, carinho, pela parceria, paciência e amizade, DEDICO.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma representativo da metodologia adotada para seleção dos artigos.....	22
Figura 2 – Diagrama representando a abordagem temática dos artigos.....	25
Figura 3 – Complexo cátion-DAQ com grupo amino não protonado com pontos críticos (1 e 2) de ligação marcados. Os átomos de carbono são representados em cinza, oxigênio em vermelho, hidrogênio em branco, nitrogênio em azul e os cátions metálicos em amarelo.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Aspectos gerais dos estudos revisados.....	23
Tabela 2 – Energias livres de reação (ΔG) e ativação (E_a) para a reação de ciclização de dopamina o-quinona (DAQ) iniciada por um ataque de íon hidróxido (OH^-) e para reações de ciclização espontânea de complexos cátion metálico-dopamina o-quinona em meio aquoso.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DA	Doença de Alzheimer
DP	Doença de Parkinson
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio

LISTA DE SÍMBOLOS

A β beta-amilóide

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	11
2.1	<i>Metais.....</i>	11
2.1.1	<i>Metais essenciais e não essenciais.....</i>	12
2.1.1.1	<i>Mercúrio.....</i>	12
2.1.1.2	<i>Chumbo.....</i>	14
2.1.1.3	<i>Ferro.....</i>	15
2.1.1.4	<i>Zinco.....</i>	16
2.1.1.5	<i>Cobre.....</i>	17
2.2	<i>Doenças Neurodegenerativas.....</i>	18
2.2.1	<i>Doença de Parkinson (DP).....</i>	18
2.2.2	<i>Doença de Alzheimer (DA).....</i>	19
3	METODOLOGIA.....	20
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	21
4.1	<i>Neurotoxicidade de metais em Doenças Neurodegenerativas.....</i>	25
4.1.1	<i>Doença de Alzheimer.....</i>	25
4.1.1.1	<i>O Fe na DA.....</i>	26
4.1.1.2	<i>O Cu na DA.....</i>	27
4.1.1.3	<i>O Zn na DA.....</i>	28
4.1.1.4	<i>O Hg na DA.....</i>	29
4.1.1.5	<i>O Pb na DA.....</i>	30
4.1.2	<i>Doença de Parkinson.....</i>	31
4.1.2.1	<i>O Fe na DP.....</i>	31
4.1.2.2	<i>O Cu na DP.....</i>	32
4.1.2.3	<i>O Zn na DP.....</i>	34
4.1.2.4	<i>O Hg na DP.....</i>	34
4.1.2.5	<i>O Pb na DP.....</i>	35
5	CONCLUSÃO.....	35
	REFERÊNCIAS.....	36

UMA AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE METAIS ESSENCIAIS E NÃO ESSENCIAIS NA PROGRESSÃO DAS DOENÇAS DE ALZHEIMER E DE PARKINSON

AN ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF ESSENTIAL METALS AND NON-ESSENTIAL IN THE PROGRESSION OF ALZHEIMER'S AND PARKINSON'S DISEASES

Germana Joyce Bezerra Leôncio^{1*}
Vandeci Dias dos Santos^{2**}

RESUMO

Embora as doenças de Alzheimer e Parkinson ainda sejam consideradas idiopáticas, a compreensão dos mecanismos subjacentes a essas condições neurodegenerativas e suas possíveis causas continua a ser objeto de várias pesquisas. Entre as várias linhas de investigação, alguns focam na influência dos metais essenciais e não essenciais na progressão dessas doenças. Neste sentido, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura existente sobre o tema e fornecer uma síntese atualizada das evidências sobre a atuação dos metais na progressão das Doenças de Alzheimer e de Parkinson. Para tanto, realizou-se uma revisão integrativa da literatura, utilizando o método de procedimento analítico descritivo, com os termos indexadores e os operadores booleanos utilizados na língua inglesa para a busca avançada nas bases de dados ScienceDirect Journals (Elsevier), PubMed, Scielo e PeriódicosCapes limitando a pesquisa para artigos publicados entre os anos de 2019 e 2023, disponíveis eletronicamente de forma gratuita, abordando metais essenciais e não essenciais na doença de Alzheimer (DA) e doença de Parkinson (DP). Dos 138 artigos encontrados, 10 foram incluídos na pesquisa. Destes, cinco focaram na doença de Alzheimer (DA), três na doença de Parkinson (DP), e dois em ambos. Alguns estudos discutiram evidências de que íons metálicos como o Cu^+ e Fe^{2+} podem promover a agregação da proteína beta-amiloide ($\text{A}\beta$) por meio da química de Fenton, gerando Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e conseqüente neurotoxicidade na DA. Por outro lado, indícios sugerem que o aumento excessivo de zinco (Zn) causa interferência na absorção de cobre (Cu) e ferro (Fe) no organismo, gera EROs nas mitocôndrias e desencadeia processos apoptóticos como aqueles envolvidos na DA. Ainda no contexto da doença de Alzheimer, observações indicam que metais pesados como mercúrio (Hg) e chumbo (Pb) penetram facilmente na barreira hematoencefálica (BHE) e adentram nos neurônios, causando perda neuronal. Além disso, esses metais estão associados à estimulação da produção de beta-amilóide ($\text{A}\beta$) e ao aumento significativo da fosforilação da proteína *tau*, resultando na formação de emaranhados neurofibrilares. Na doença de Parkinson, alguns autores relacionaram a presença de Hg e Fe com a patologia ao observar a presença desses metais nos tratos da substância branca, especialmente no hipocampo de pacientes com DP, e um nível elevado de ferro na substância negra de macacos acometidos por essa patologia. Outrossim, análises químicas quânticas revelaram que o Fe na sua forma divalente (Fe^{2+}) e trivalente (Fe^{3+}), bem como os íons Cu^{2+} , Zn^{2+} e Pb^{2+} formam

^{1*} Graduanda do curso de Licenciatura em Química pela Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

E-mail: germana.leoncio@aluno.uepb.edu.br

^{2**} Professora Doutora do Departamento de Química da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

E-mail: vandeci1206@gmail.com

complexos com a dopamina-o-quinona e aumentam significativamente a taxa de ciclização da dopamina, uma etapa importante da reação de auto-oxidação da dopamina, resultando em estresse oxidativo e dano neuronal, em solução aquosa, o que poderia levar a neurodegeneração e à perda de células dopaminérgicas, as quais são responsáveis por produzir a dopamina, neurotransmissor essencialmente envolvido na fisiopatologia da DP. Desta forma, conclui-se que a exposição a metais pesados e o desequilíbrio na homeostase de metais essenciais estão intrinsecamente ligados à progressão de doenças neurodegenerativas, especialmente a DA e a DP.

Palavras-chave: doenças neurodegenerativas; metais essenciais; metais pesados; Alzheimer; Parkinson.

ABSTRACT

Although Alzheimer's and Parkinson's diseases are still considered idiopathic, understanding the underlying mechanisms of these neurodegenerative conditions and their possible causes continues to be the focus of various studies. Among the different lines of investigation, some focus on the influence of essential and non-essential metals on the progression of these diseases. This work aims to review the existing literature on the subject and provide an updated synthesis of the evidence regarding the role of metals in the progression of Alzheimer's and Parkinson's diseases. To this end, an integrative literature review was conducted using a descriptive analytical procedure. The search was performed in the databases ScienceDirect Journals (Elsevier), PubMed, Scielo, and PeriódicosCapes, using English indexing terms and Boolean operators. The search was limited to articles published between 2019 and 2023 that were freely available electronically and addressed essential and non-essential metals in Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD). Out of 138 articles found, 10 were included in the study. Of these, five focused on Alzheimer's disease (AD), three on Parkinson's disease (PD), and two on both. Some studies discussed evidence that metal ions like Cu^+ and Fe^{2+} can promote the aggregation of beta-amyloid protein ($\text{A}\beta$) through Fenton chemistry, generating Reactive Oxygen Species (ROS) and resulting in neurotoxicity in AD. On the other hand, indications suggest that excessive zinc (Zn) interferes with the absorption of copper (Cu) and iron (Fe), generates ROS in mitochondria, and triggers apoptotic processes as involved in AD. In the context of Alzheimer's disease, observations indicate that heavy metals such as mercury (Hg) and lead (Pb) easily penetrate the blood-brain barrier (BBB) and enter neurons, causing neuronal loss. Moreover, these metals are associated with the stimulation of beta-amyloid ($\text{A}\beta$) production and a significant increase in tau protein phosphorylation, leading to the formation of neurofibrillary tangles. In Parkinson's disease, some authors have linked the presence of Hg and Fe with the disease by observing these metals in the white matter tracts, particularly in the hippocampus of PD patients, and elevated iron levels in the substantia nigra of monkeys affected by the disease. Furthermore, quantum chemical analyses revealed that divalent (Fe^{2+}) and trivalent (Fe^{3+}) iron, as well as Cu^{2+} , Zn^{2+} , and Pb^{2+} ions, form complexes with dopamine-o-quinone and significantly increase the rate of dopamine cyclization, an important step in the auto-oxidation of dopamine. This reaction results in oxidative stress and neuronal damage, leading to neurodegeneration and the loss of dopaminergic cells, which are responsible for

producing dopamine, a neurotransmitter crucially involved in the pathophysiology of PD. In conclusion, the exposure to heavy metals and the imbalance in the homeostasis of essential metals are intrinsically linked to the progression of neurodegenerative diseases, particularly AD and PD.

Keywords: neurodegenerative diseases; essential metals; heavy metals; Alzheimer's; Parkinson's.

1 INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas (DNNs), como a doença de Alzheimer (DA) e a doença de Parkinson (DP), são caracterizadas pela perda progressiva de neurônios e representam um desafio crescente para a saúde pública mundial. Essas condições debilitantes afetam milhões de pessoas, gerando um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, suas famílias e cuidadores, sobretudo por não existir ainda terapia eficaz para interromper a progressão da DP ou DA (Chen et al., 2023; Lima, 2022).

Segundo dados do Estudo Global de Carga de Doenças (Global Burden of Disease Study), espera-se que o número de pessoas vivendo com demência em todo o mundo quase triplique, subindo de 57,4 milhões em 2019 para 152,8 milhões de casos em 2050 (Valenzuela *et al.*, 2023). Portanto, compreender os mecanismos subjacentes à progressão dessas doenças é crucial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento.

Paralelo ao interesse da compreensão dos mecanismos relacionados a doenças neurodegenerativas, estudos que investigam a possível influência dos metais essenciais e não essenciais na progressão das doenças de Alzheimer e de Parkinson têm avançado significativamente nos últimos anos (Lei, Ayton e Bush, 2021; Reichert *et al.*, 2020). Pesquisas têm explorado o papel de metais, como ferro (Santos et al., 2022), zinco (Lei Ayton e Bush, 2021), cobre (Ejaz, Wang e Lang, 2020), chumbo (Bihaqi, Eid e Zawia, 2017) e mercúrio (Pamphlett e Bishop, 2022), nessas patologias neurodegenerativas. Neste sentido, a literatura reporta que o desequilíbrio na homeostase desses metais pode desencadear processos patológicos no cérebro, contribuindo para a neurodegeneração observada nessas condições (Solovyev *et al.*, 2021).

Apesar dos avanços significativos, ainda há lacunas no conhecimento no que se refere a como os metais essenciais e não essenciais afetam o desenvolvimento e a progressão da DA e DP. Portanto, uma avaliação abrangente da influência desses metais é essencial para avançar no entendimento e no tratamento dessas doenças. Assim, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre o tema em questão e fornecer uma síntese atualizada das evidências sobre a atuação dos metais na progressão das Doenças de Alzheimer e de Parkinson e, desta forma, contribuir para o fornecimento de possíveis novos alvos para a prevenção destas doenças, bem como para o tratamento de pacientes afetados por essas DNNs.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Metais

Historicamente os metais estão presentes na vida do homem desde a antiguidade, quando os primeiros humanos descobriram e começaram a utilizar

metais em seu dia a dia, dominando esses elementos e assim possibilitando a criação de ferramentas, armas e até estruturas duráveis, que, por sua vez, influenciaram fortemente o desenvolvimento da civilização humana (Moschem e Gonçalves, 2020).

A definição química dos metais é baseada nas características dos elementos químicos que exibem propriedades metálicas. Neste sentido, os elementos metálicos são aqueles que apresentam tendência a perder elétrons, se transformando em cátions, nas reações químicas. Geralmente, estes elementos apresentam uma estrutura de rede cristalina, alta densidade e ponto de fusão elevado, além de formarem uma ampla categoria de substâncias que se destacam por sua excelente condutividade térmica e elétrica, maleabilidade, ductilidade e brilho característico (Silva, 2018; Weller et al., 2017).

Em condições normais de temperatura e pressão, os elementos metálicos são encontrados na natureza em seu estado sólido – com exceção do Mercúrio que é encontrado naturalmente na forma líquida – e quanto a ocorrência, podem ser detectados, geralmente associados a outros elementos químicos, na forma de minérios, ou, constituindo moléculas biológicas importantes, como a hemoglobina, a clorofila e os citocromos na cadeia respiratória, atuando, inclusive como cofatores em diversas reações enzimáticas indispensáveis para o funcionamento celular (Monteiro e Vannucchi, 2010).

Quanto à importância biológica dos metais no organismo, é possível classificá-los, segundo a toxicidade, em Metais Essenciais (ME) e Metais Não Essenciais (MNE). Os primeiros, embora considerados inofensivos, podem se tornar tóxicos se presentes no organismo em altas concentrações, já os MNE são considerados tóxicos até em baixas concentrações (Kim et al., 2019).

2.1.1 Metais essenciais e não essenciais

Os metais essenciais são aqueles que desempenham um papel fundamental em várias funções biológicas e são necessários para a saúde e funcionamento adequado do organismo, a exemplo do Zinco, Cobre, Ferro, Manganês e Selênio, que estão diretamente relacionados à homeostase corporal, influenciando na sobrevivência e crescimento celular, na imunidade corporal, em reações enzimáticas, na síntese de Ácido Desoxirribonucleico (DNA) e vitaminas e no desenvolvimento de órgãos e tecidos. Entretanto, alguns metais essenciais, quando exposto em grandes quantidades, ou quando a exposição for crônica, podem ocasionar problemas a saúde humana, a exemplo de prejuízos neurológicos (Oliezer, 2020; Soares et al., 2022).

Já os metais não essenciais são aqueles que não são necessários para as funções biológicas normais ou podem ser tóxicos até em pequenas quantidades, como o Mercúrio e Chumbo, que podem causar danos graves ao ser humano, quando se acumulam no organismo (Semedo, 2014).

2.1.1.1 Mercúrio

O elemento mercúrio é representado quimicamente pelo símbolo “Hg”, uma redução da palavra grega "Hydrargyrus" ("Hydrargyrum", em latim), que, traduzindo para o português, significa prata líquida, maneira como o mercúrio era conhecido na antiguidade. Entretanto, o nome mercúrio é uma herança dos egípcios que, conhecendo os sete astros (Sol, Lua, Vênus, Marte, Saturno, Júpiter e Mercúrio),

passaram a associá-los aos sete metais conhecidos até então: ouro, prata, cobre, ferro, chumbo, estanho e mercúrio, respectivamente (Costa, Dama e Bertolo, 2014).

O mercúrio é um metal não essencial, tóxico, e é considerado pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA) um dos elementos químicos mais perigosos, por causa de sua alta toxicidade, isto é, por apresentar efeitos prejudiciais à saúde humana, além de ser ter efeito cumulativo e persistente no ambiente (Lauthartte et al., 2018).

De número atômico 90, massa atômica 200,5 u e configuração eletrônica $[\text{Xe}]6s^24f^{14}5d^{10}$, o Hg é um metal de transição que na natureza está presente na crosta terrestre, na água, na biota e na atmosfera, podendo ser encontrado em diferentes estados de oxidação, sendo a espécie de distribuição mais ampla o Hg^0 , que é o mercúrio elementar (mercúrio na forma de vapor), predominante na atmosfera. As outras duas possibilidades de ocorrência do mercúrio é o Hg_2^{2+} , que é o íon mercurioso, e também a forma de oxidação mais instável deste elemento na natureza, e o íon mercúrio (Hg^{2+}), que pode ser formado a partir do Hg elementar ou pela conversão de formas orgânicas de Hg. Na forma orgânica, o íon mercúrio apresenta-se ligado covalentemente a um radical orgânico, sendo metilmercúrio (CH_3Hg) o mais comum e a forma de maior importância ambiental devido a seu alto grau de toxicidade, mesmo em baixas concentrações, em organismos superiores, particularmente os mamíferos (Lacerda, Santos e Martins, 2007).

Existe um ciclo biogeoquímico genérico no qual o metilmercúrio e outros compostos de Hg são interconvertidos nos sistemas atmosféricos, aquáticos e terrestres. Este ciclo envolve processos químicos, físicos e biológico. Onde, inicialmente, na atmosfera, o mercúrio elementar fica retido por um longo período, podendo ser transportado através de grandes distâncias e algum momento pode sofrer oxidação, pelo ozônio ou outros agentes oxidantes, se transformando na espécie Hg^{2+} , que, por sua vez, pode se complexar com outros íons, como o íon Cl^- formando HgCl_2 , que se deposita nas águas e solos, podendo ser metilado, formando metilmercúrio ou dimetilmercúrio, ou, ainda ser volatilizado e retornar para a atmosfera, reiniciando o ciclo (Soares, 2015).

Dentro deste contexto, as principais fontes de aumento global de mercúrio na atmosfera, são: a queima de combustíveis fósseis, as indústrias químicas e as eletroeletrônicas. Um passivo importante é a aplicação (descontinuada) de compostos de mercúrio como fungicidas em plantações. No Brasil, as principais fontes são: o garimpo (30%), a indústria de cloro-soda (25%) e a indústria siderúrgica (18%) (Nunes e Rezende, 2022).

Neste sentido, com o aumento do mercúrio elementar, aumenta-se também a produção de metilmercúrio, o qual, quando entra em contato com seres humanos, acumula-se preferencialmente no sistema nervoso central (SNC), afetando principalmente áreas específicas do cérebro como lobos temporais e cerebelo, devido à sua afinidade com aminoácidos, abundantes neste sistema (Lacerda, Santos e Martins, 2007).

A exposição ao metilmercúrio, bem como a outras formas do elemento Hg, pode ocorrer de diversas maneiras, como pela inalação de vapores de poeira contendo mercúrio, contato direto com mercúrio líquido e através do consumo de alimentos contaminados, especialmente a ingestão de peixes, que é a principal forma de contaminação humana por mercúrio (Gama et al., 2020).

Ao entrar no corpo humano o mercúrio se acumula nos tecidos e pode causar danos aos rins, fígado e principalmente ao sistema neurológico, onde ataca os

nervos, provocando uma neurotoxicidade, cujos sintomas podem variar de acordo com a quantidade e a duração da exposição (De Amorim Farias et al., 2022).

Quando há a exposição crônica ao mercúrio, mesmo em doses pequenas, em crianças, por exemplo, pode afetar o desenvolvimento cognitivo, causar problemas de memória e dificuldades de aprendizagem, ao passo que, em adultos, pode causar distúrbios do sono e alterações de humor (Obregón et al., 2021).

Entretanto, a pessoa que sofreu ou sofre exposição crônica a mercúrio em doses mais significativas, pode apresentar sintomas como: ataxia (perda dos movimentos voluntários), disartria (problema na articulação de palavras), parestesia (perda de sensibilidade), diminuição do campo visual, dificuldade auditiva, tremores e perda de memória. Em caso de contaminações severas, os sintomas apresentados são mais graves, desde disfunções neurais, cegueira, coma e, em casos extremos, pode levar até a morte (Vassalo et al., 2019).

2.1.1.2 Chumbo

O chumbo é um elemento químico de número atômico 82, massa atômica 207,2 u, configuração eletrônica $[Xe]6s^24f^{14}5d^{10}6p^2$ e símbolo Pb. Seu nome é originado do latim, *plumbum* e sua descoberta aconteceu por volta do século XVIII quando o químico sueco Georg Brandt realizou alguns experimentos e conseguiu observar e identificar o chumbo como um elemento químico individual. Características como alta resistência à corrosão e ponto de fusão relativamente baixo (327,5 °C) quando comparado a outros metais, fizeram deste metal um dos mais utilizados desde os tempos mais remotos (Costa, 2016; Rodrigues, 2008).

Naturalmente, o chumbo está presente na crosta terrestre e pode ser obtido a partir de mineiras como a galena (PbS), que é a principal forma de obtenção deste elemento, a anglesita (PbSO₄), a cerussita (PbCO₃) e piromorfita (Pb₅(PO₄)₃Cl). Os principais produtores são China, Austrália, Estados Unidos, Peru, Canadá e México, que juntos correspondem a cerca de 82% da produção mundial de chumbo. No Brasil, a produção de chumbo no ano de 2022 foi de aproximadamente 450 toneladas e no mundo, a produção total, durante este mesmo ano, foi de 4 milhões e 500 mil toneladas (Guekezian, 2023; Prada et al., 2010).

Além dos danos ambientais, o chumbo, por ser um metal não essencial e tóxico, também pode trazer sérios problemas a saúde humana. No organismo humano, a contaminação por chumbo pode ocorrer por meio da inalação de partículas ou poeiras contendo o metal, da ingestão de alimentos ou água contaminados, ou, ainda, através do contato com produtos contendo chumbo, como tintas antigas. Uma vez no corpo, o chumbo pode se acumular principalmente nos ossos, dentes, sangue e no tecido cerebral (Consalter et al., 2019).

Uma vez dentro do corpo humano, o chumbo tem a capacidade de afetar negativamente diversos órgãos e sistemas, podendo causar danos ao SNC, resultando em efeitos neurotóxicos que incluem problemas de aprendizagem, déficits de atenção, perda de inteligência, alterações comportamentais, dentre outros (Serrazina, 2017).

Nas crianças, os efeitos adversos do chumbo citados anteriormente são ainda mais acentuados, uma vez que seus sistemas nervosos ainda estão em desenvolvimento, as tornando particularmente mais vulneráveis a estas implicações. Tal comportamento acontece pelo fato de o chumbo competir pelos sítios de ligação ao cálcio, levando a uma perda gradual e persistente de sinais de cálcio no desenvolvimento de neurônios corticais. Quando o chumbo é absorvido pelo

organismo humano infantil, imita a função do cálcio, resultando em vários efeitos deletérios específicos a longo prazo, tendo como principal efeito o declínio cognitivo (Pilon et al., 2022).

De uma forma geral, a toxicidade do chumbo é causada principalmente pelo comprometimento da membrana celular e da função enzimática devido à capacidade do chumbo de formar complexos estáveis com ligantes contendo enxofre, fósforo, nitrogênio ou oxigênio, por exemplo, grupos: SH_2 , H_2PO_3 , NH_2 e OH , que funcionam como doadores de elétrons (Pantaleão e Chasin, 2014). Entretanto, em níveis moderados de exposição, os efeitos tóxicos do chumbo, em se tratando de mudanças bioquímicas e funcionais causadas por este metal, podem ser reversíveis (Moreira e Moreira, 2004).

Em termos de tratamento, existem algumas opções disponíveis para ajudar a reduzir os níveis de chumbo no organismo e minimizar os efeitos tóxicos. Isso pode incluir a administração de medicamentos quelantes, que se ligam ao chumbo no corpo e ajudam a eliminá-lo através de urina ou fezes. Adicionalmente, é importante adotar uma dieta saudável e equilibrada, rica em nutrientes como cálcio, ferro e zinco, pois esses nutrientes podem ajudar a reduzir a absorção de chumbo no organismo (Carneiro, 2022).

2.1.1.3 Ferro

O Ferro é um elemento químico de número atômico 26, massa atômica 55,85 u, configuração eletrônica $[\text{Ar}]4s^23d^6$ e símbolo Fe. Seu nome vem do latim “*ferrum*” e sua descoberta se deu desde a antiguidade. Pode ser encontrado em diversos minerais como hematita, magnetita e siderita, o Ferro faz parte dos oito elementos químicos mais abundantes na crosta terrestre, com cerca de 5% em massa, ficando atrás somente do oxigênio (46,6%), silício (26,72%) e do alumínio (8,13%). Os outros elementos são cálcio (3,63%), sódio (2,83%), potássio (2,59%) e magnésio (2,09%) (Duarte, 2020).

O Ferro desempenha um papel fundamental na indústria e na sociedade em geral, sendo utilizado na fabricação de aço, que é amplamente utilizado na construção civil, na indústria automobilística, na produção de utensílios domésticos, dentre outros. Bem como, em processos de fabricação de medicamentos e suplementos alimentares (De Oliveira, 2022; Schuonzt, 2019).

Algumas das principais características do Ferro são: maleabilidade, o que significa que pode ser facilmente curvado, laminado, moldado e conformado; alta resistência mecânica; forte magnetismo, e por consequência desta característica, todo material que possui propriedades similares, ou seja, que podem formar, ou que podem ser atraídos por ímãs, são denominados de ferromagnéticos; versatilidade, uma vez que ele pode interagir e formar diversos compostos, participar de processos de mobilidades de íons no meio ambiente, formar sólidos e promover reações redox; além de apresentar número de oxidação + 2 e +3, na forma de Fe^{2+} (íon ferroso) e Fe^{3+} (íon férrico), na maioria dos compostos (Souza, 2021).

Classificado como um metal essencial, o Ferro apresenta propriedades químicas e físicas que o torna importante em processos químicos e físicos, no ambiente mineral e nos sistemas biológicos. No organismo humano, o Ferro desempenha um papel crucial nas reações enzimáticas, no transporte de elétrons e de oxigênio pelo sangue. Ele faz parte da composição da molécula de hemoglobina, presente nos glóbulos vermelhos, e ajuda a fornecer oxigênio para todas as células do corpo. Por este motivo, os níveis de Ferro no nosso organismo devem ficar

mantidos sempre dentro do adequado para cada faixa-etária. Isto, porque quando estes níveis estão baixos, algumas doenças, como a anemia, podem ser desencadeadas, comprometendo a saúde do indivíduo (De Souza, Reis e Calábria, 2020; Cazzolino, 2020).

Uma das formas de manter uma boa quantidade de Ferro no nosso organismo é através da alimentação, uma vez que alguns alimentos são fontes importantes deste metal essencial. Em termos de benefício, os dois tipos de Ferro, Ferro-heme (Fe^{2+}) e Ferro não-heme (Fe^{3+}), presentes nos alimentos, quando consumidos adequadamente, são essenciais para a manutenção da saúde, especialmente para prevenir a anemia. Além disso, o Ferro também desempenha um papel importante no fortalecimento do sistema imunológico e no fornecimento de energia para o organismo (De Souza, Reis e Calábria, 2020).

Por outro lado, o excesso de Ferro no organismo pode ser prejudicial, uma vez que o acúmulo excessivo deste mineral, conhecido como hemocromatose, pode causar danos aos órgãos e tecidos, como os tecidos neurais, que, quando danificados geram uma neurodegeneração no cérebro e conseqüente desenvolvimento, ou agravamento, de doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson e a doença de Alzheimer, as quais podem ser desencadeadas ou potencializadas pelo estresse oxidativo do ferro, ao qual nosso organismo está sujeito (Santos, 2022).

2.1.1.4 Zinco

O Zinco é um elemento químico, de massa atômica 65,38 u, número atômico 30, configuração eletrônica $[\text{Ar}]4s^24d^{10}$ e símbolo Zn. Seu estado mais comum de oxidação é na forma de Zn^{2+} e a mais rara é Zn^{+1} . Foi descoberto por Andreas Marggraf em 1746, embora já fosse utilizado desde a antiguidade devido às suas propriedades benéficas para a saúde e seu papel em muitos processos biológicos. O nome “Zinco” tem origem no alemão “Zink”, que por sua vez deriva do persa “Zinj” e significa “pedra”. Isso se deve ao fato de que o zinco é frequentemente encontrado em minerais associados a pedras (Souza et al., 2018).

Do ponto de vista químico, o Zinco é um elemento altamente reativo, corroendo-se facilmente. No entanto, quando exposto ao ar e a umidade, uma camada protetora de óxido se forma na superfície do zinco, a qual impede a subsequente corrosão do metal. Por estas e outras características, o Zinco possui diversas aplicações. Na indústria, por exemplo, é amplamente utilizado no processo de galvanização (revestimento eletrostático) de outros metais, como o aço, a fim de protegê-los contra a corrosão. Além disso, é utilizado na fabricação de baterias, ligas metálicas e revestimentos para proteção contra radiação. É também um componente essencial em muitos suplementos alimentares e produtos farmacêuticos, devido ao seu papel vital nos sistemas biológicos (Garcia et al., 2017; Reis et al., 2021; Sobral et al., 2018).

Por ser um metal essencial ao nosso organismo, o Zinco desempenha um papel importante nos processos bioquímicos do nosso corpo, sendo necessário para a atividade de diversas enzimas, proteínas e para o funcionamento adequado do sistema imunológico. Além de atuar como antioxidante e estimulante do desenvolvimento e crescimento (Jean et al., 2023).

Desta forma, algumas das principais funções deste elemento químico incluem: no suporte ao sistema imunológico, auxiliando na produção e atividade de células do sistema imunológico, como linfócitos e células killer, bem como ajudando a regular a

resposta inflamatória do corpo; no crescimento e desenvolvimento age na síntese de proteínas e no metabolismo celular; na cicatrização de feridas, é necessário para a produção de colágeno, um componente essencial para a cicatrização de feridas, promovendo a regeneração de tecidos; no metabolismo de nutrientes o zinco está envolvido no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios, além de auxiliar na digestão e absorção adequada de nutrientes essenciais, como vitaminas e minerais; na saúde reprodutiva, desempenha um papel crítico na saúde de homens e mulheres, sendo necessário para a produção de hormônios sexuais e para a formação e maturação de espermatozoides saudáveis (Bottoni et al., 2011; Cruz e Soares, 2011; Ferraz et al., 2021; Lobato e Landim, 2021; Milanez, 2022).

Apesar das várias propriedades benéficas do Zinco para o funcionamento adequado do nosso organismo, sua deficiência e seu excesso podem ser prejudiciais. A deficiência deste mineral está associada ao aumento da mortalidade, morbidade e agravamento das doenças infecciosas, dificuldade de crescimento, alterações fisiológicas e redução da capacidade cognitiva. Por outro lado, a intoxicação por zinco ocorre quando há um consumo exagerado desse mineral, seja por meio de suplementos ou alimentos ricos em zinco, ou ainda, através da ingestão de alimentos ou bebidas armazenadas em recipientes galvanizados. Os sintomas incluem enjoos, vômitos, desconforto abdominal, diarreia, fadiga e fraqueza. Em casos mais graves, podem ocorrer anemia, lesões no fígado e nos rins, problemas respiratórios, convulsões, estresse oxidativo e até a morte de células cerebrais (Massarolo et al., 2021; Silva, 2016).

2.1.1.5 Cobre

O cobre é um metal de transição, de massa atômica 63,55 u, número atômico 29, configuração eletrônica $[Ar]4s^13d^{10}$ e símbolo Cu. Originário do latim "cuprum", este elemento químico foi identificado aproximadamente em 9000 a.C, provavelmente na região do Oriente Médio, sendo inclusive citado nos registros Bíblicos, mais precisamente em Gênesis 4:22, no velho testamento da Bíblia: "E Zilá também deu à luz a Tubalcaim, mestre de toda a obra de cobre e ferro [...]" (Rodrigues, Silva e Guerra, 2012).

De tonalidade avermelhada-alaranjada e brilhante, o cobre é um metal que possui estrutura cristalina cúbica de face centrada (CFC) e tem a propriedade excepcional de conduzir eletricidade e calor. Além disso, apresenta ductibilidade, maleabilidade e uma notável resistência à corrosão. Devido às suas características diversas e interessantes para diferentes aplicações, o cobre é amplamente utilizado em sistemas elétricos e em várias atividades industriais. Ele pode ser encontrado em sua forma pura ou combinado com outros metais, formando ligas metálicas, sendo utilizado na produção de utensílios domésticos, na construção civil, nos setores de telecomunicações, entre outros (Vargas et al., 2019).

Em se tratando de seres humanos, o Cu^{2+} é um elemento traço essencial. Quantitativamente, no nosso corpo, este metal fica atrás somente do ferro e do zinco. Embora este elemento esteja distribuído por todo o organismo, concentra-se principalmente em órgãos que possuem intensa atividade metabólica, como fígado e rins. Entretanto, o Cu^{2+} desempenha diversas funções, podendo destacar a prevenção de anemia, doenças ósseas e danos celulares. Sua importância biológica decorre de sua participação na composição de diversas proteínas e enzimas, atuando em funções cruciais em inúmeros processos bioquímicos. Além disso, o íon Cu^{2+} realiza funções essenciais nos meios biológicos, tais como transporte de

elétrons, metabolismo e ativação do oxigênio para as oxidações de substâncias como catecóis e fenóis, entre outras (Cruz et al., 2020; De Quadros, Bazzanella e Andrade, 2021; Silva et al., 2020).

Apesar de ser um metal essencial, o Cobre só apresenta benefícios a saúde humana em quantidades adequadas, uma vez que, tanto o déficit deste elemento, quanto o excesso, podem desencadear uma série de complicações a saúde humana. Estudos apontam que a deficiência de cobre leva à diminuição da atividade de enzimas fisiologicamente importantes, enquanto o excesso de cobre produz espécies reativas que danificam vários componentes celulares. Exemplificando, o déficit de Cobre pode estar relacionado a alterações no metabolismo lipídico e esteatose hepática, ao passo que o excesso deste mesmo metal gera oxidação do RNA em neurônios e consequentes alterações em importantes proteínas do funcionamento cerebral que, pode, inclusive, originar, ou antecipar doenças neurodegenerativas (Cavalcante et al., 2023; Hsu, Bondy e Kitazawa, 2018; Purchase, 2013; Scheiber, Mercer e Dringen, 2014).

2.2 Doenças Neurodegenerativas

As doenças neurodegenerativas (DN) correspondem a um grupo de condições que afetam o sistema nervoso central e/ou periférico, ocasionando um progressivo decréscimo e perda de células neuronais. Desta forma, ao desenvolver esse tipo de doença, o paciente começa a apresentar debilidades, física ou mental, devido ao processo progressivo de morte dos neurônios (Peixoto, 2015).

Alguns dos exemplos mais conhecidos de DN incluem a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, as quais, dentro desta classe de doenças, são responsáveis pelos maiores ônus aos serviços de saúde, a nível mundial. No que tange ao mecanismo de ação, cada uma apresenta suas particularidades. Entretanto, ambas doenças partilham semelhanças e costumam se desenvolver em pacientes de idade avançada. Ademais, estas doenças podem resultar na desnaturação, agregação e a acumulação de proteínas no cérebro. Várias evidências sustentam a ideia de que esse acúmulo de proteínas desnaturadas resulta em disfunção sináptica, apoptose neuronal, consequentemente lesão cerebral e doença (Almeida, 2019).

2.2.1 Doença de Parkinson (DP)

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum em todo o mundo, sendo apenas ultrapassada pela Doença de Alzheimer. Trata-se de uma condição crônica e progressiva em que ocorre a degeneração de células específicas do cérebro, mais precisamente da região *pars compacta* da substância negra. Essas células são responsáveis pela produção de dopamina, um tipo de neurotransmissor que desempenha um papel crucial no controle dos movimentos corporais (Brys, 2014; Cabreira e Massano, 2019).

O desenvolvimento da DP ocorre gradualmente, e os sintomas geralmente surgem de forma sutil e vão se agravando com o passar dos anos, comprometendo principalmente o sistema motor dos pacientes. Os sintomas mais característicos incluem tremores nas mãos, rigidez muscular, lentidão nos movimentos e problemas de equilíbrio e coordenação. Também é comum os pacientes apresentarem alterações na fala, expressão facial e postura. Além dos sintomas motores, com a evolução da doença também se desenvolvem sintomas não motores, como alterações

auditivas, no que se refere ao processamento auditivo central, manifestações neuropsiquiátricas a exemplo de deterioração cognitiva, depressão, ansiedade, psicose, apatia e fadiga, queixas gastrointestinais, autonômicas, urinárias, disfunção sexual, sialorreia, hipersudorese, dentre outras. Ademais, assim como na maioria das doenças neurodegenerativas, a DP se manifesta, geralmente, em idosos na faixa de 60 a 80 anos de idade, sendo ainda mais frequente na sétima década de vida, e, curiosamente, é mais prevalente nos homens, do que nas mulheres (Andrade et al., 2017; Brigo et al., 2014; Dias e Limongi, 2003; Lees et al., 2009; Zeigelboim et al., 2011).

Um outro fato preocupante da doença é que a identificação dos sintomas descritos anteriormente, muitas vezes acaba sendo negligenciado pelos cuidadores ou familiares próximos do paciente, o que resulta, geralmente, no diagnóstico tardio da DP. Para o diagnóstico, ainda não há um biomarcador ou teste que permita afirmar de maneira inequívoca a presença da DP no paciente, a não ser testes genéticos específicos, que são úteis apenas em um grupo reduzido de casos. Portanto, o diagnóstico é baseado essencialmente nos sintomas clínicos e começa com a confirmação da presença de parkinsonismo, uma condição caracterizada por um conjunto de sintomas motores, sendo o mais relevante deles a bradicinesia, que consiste na lentidão nos movimentos voluntários. Esses sintomas podem ser observados em várias doenças. Desta forma, isoladamente, a presença de tremor de repouso e/ou rigidez não são sintomas obrigatórios para o diagnóstico e, na ausência de bradicinesia, não é possível fazer o diagnóstico clínico de DP (Cabreira e Massano, 2019; Martínez-Martín et al., 2015).

Outro ponto, que ainda não é bem conciso na literatura, se refere a etiopatologia da DP. No entanto, há evidências de possíveis fatores genéticos e ambientais que estão intrinsecamente associados ao desenvolvimento da doença. Algumas das possíveis causas, incluem: as neurotoxinas ambientais, envelhecimento cerebral, neuroinflamação, fosforilação oxidativa, apoptose, as anormalidades mitocondriais, a excitotoxicidade, óxido nítrico e o cálcio, o papel dos fatores neurotróficos, produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e consequente estresse oxidativo no retículo endoplasmático, entre outros mecanismos (Kang e Fang, 2018; Zhu et al., 2020).

2.2.2 Doença de Alzheimer (DA)

A doença de Alzheimer (DA) corresponde a um tipo de doença neurodegenerativa caracterizada pela destruição dos neurônios responsáveis pela transmissão colinérgica, agindo de forma progressiva, crônica, lenta e irreversível. É a principal causa de demência e incapacidade em indivíduos com mais de 60 anos de idade, ocorrendo em cerca de 10% das pessoas acima dos 65 anos e aumentando para 40% naqueles com idade superior a 80 anos. Baseado numa definição biológica, estima-se que o Alzheimer acomete cerca de 50 milhões de pessoas no mundo e que, com o envelhecimento da população, este número pode se elevar ao longo dos próximos anos. No Brasil, dados recentes apontam que cerca de 1,2 milhão de pessoas sofrem com a DA e, anualmente, aproximadamente 100 mil novos casos são registrados (Justos, Barreto e Campos 2023; Neto et al., 2017).

A sintomatologia desta doença envolve uma série de eventos graduais, iniciando com a fase leve, na qual o paciente apresenta lapsos de memória e dificuldade de encontrar as palavras certas para coisas do dia a dia. Posteriormente, a doença evolui para a fase moderada e avançada, respectivamente, à medida que

as células neuronais vão se degenerando e, conseqüentemente, desencadeando sintomas como alteração na comunicação, dificuldades de memória, em especial de acontecimentos recentes, discurso vago em uma conversa rotineira, perda de entusiasmo no cumprimento de tarefas do cotidiano, esquecimento de pessoas ou lugares conhecidos, incapacidade de compreender questões ou instruções, imprevisibilidade emocional e total dependência para realização de atividades simples, como comer, tomar banho e cuidar da higiene. Outrossim, em grande parte dos casos, além das alterações cognitivas e motoras, também ocorrem alterações psíquicas e comportamentais como depressão, delírios e alucinações, agressividade, apatia, condutas repetitivas, agitação psicomotora e perturbações no ciclo de sono-vigília (Dossier, 2016; Medeiros, 2007).

Para a confirmação do diagnóstico da DA, o paciente deve ser submetido a uma combinação de exames médicos, testes cognitivos, exames de neuroimagem, como ressonância magnética ou tomografia computadorizada, e análise do histórico médico e familiar do paciente. Entretanto, ainda não é conhecido nenhum tratamento que interrompa ou retarde a progressão da doença. O que se sabe é que há apenas tratamentos sintomáticos, medicamentosos, disponíveis aos pacientes com DA, como uma forma de minimizar os distúrbios da doença (Associação de Alzheimer, 2020; Lane, Hardy e Schott, 2018; Obouidiyat et al., 2013).

Quando se trata das causas da DA, ainda não se tem compreensão clara delas na literatura. No entanto, já foram identificadas lesões cerebrais como características dessa enfermidade. É importante destacar que as principais alterações observadas estão relacionadas aos distúrbios nas placas senis, que resultam do acúmulo anormal de proteína beta-amiloide, e aos emaranhados neurofibrilares, que surgem devido à hiperfosforilação da proteína *tau*. Ademais, estudos apontam que, estas alterações citadas, podem ter contribuição de determinados metais que, em certas condições, são capazes de induzir a formação anormal de espécies reativas de oxigênio no sistema nervoso central, gerando acúmulo das proteínas mencionadas anteriormente e consequente neurodegeneração cerebral (Araújo et al., 2015; Soares et al., 2022; Zendron, 2015).

3 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma pesquisa de natureza qualitativa a qual, segundo Oliveira (2002), possui a facilidade de poder descrever a complexidade de uma determinada hipótese ou problema.

Trata-se de estudo de revisão que tem como método de procedimento o analítico descritivo. Desta forma, as etapas desta pesquisa se constituíram a partir dos seguintes pontos: Levantamento do estado da arte (Discussão de artigos e periódicos); Discussão Teórico-Metodológica.

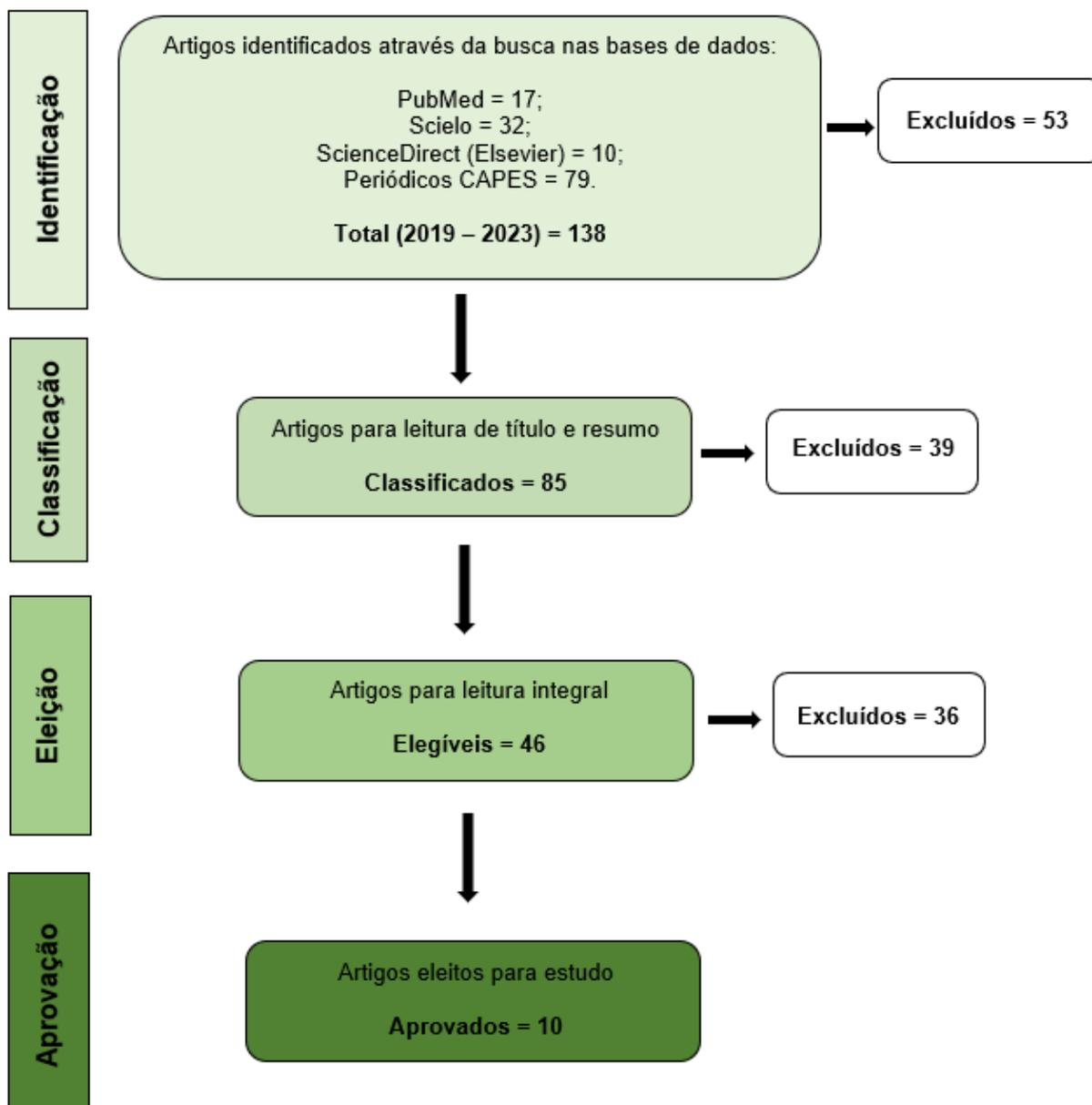
Para tanto, foram utilizadas quatro bases de dados científicas na pesquisa, ScienceDirect Journals (Elsevier), PubMed, Scielo e PeriódicosCapes. Nas quatro bases de dados mencionadas, os termos indexadores e os operadores booleanos foram utilizados na língua inglesa para a busca avançada. De forma variada e combinada, utilizou-se as palavras “metals”, “heavy metals”, “copper (Cu)”, “zinc (Zn)”, “mercury (Hg)”, “lead (Pb)”, “iron (Fe)”, “oxidative stress”, “neurodegenerative diseases”, “alzheimer's”, “parkinson's”, “central nervous system”, “neurodegeneration” e “neurotoxicity”, intercalando com os operadores booleanos “AND” e “OR”.

Em todas as bases de dados foram adotados os seguintes critérios de inclusão dos artigos: presença dos termos indexadores no título e/ou resumo e/ou palavras-chave; publicados em inglês e/ou português no período de 2019 a 2023; disponíveis na íntegra eletronicamente e gratuitamente. Como critério de exclusão: artigos duplicados e fora do contexto do nosso objetivo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram encontrados inicialmente um total de 138 artigos nas quatro bases de dados utilizadas. Após a exclusão dos artigos em duplicatas, capítulos de livro e relatórios uma primeira seleção foi realizada, e 85 artigos foram filtrados para leitura de título e resumo. Posteriormente, 46 artigos foram selecionados para a leitura integral e, ao final, foram eleitos apenas 10 artigos que se enquadravam nos objetivos propostos e nos critérios de inclusão pré-estabelecidos para esta pesquisa. A seguir, a Figura 1 ilustra o fluxograma do processo de seleção dos artigos.

Figura 1 – Fluxograma representativo da metodologia adotada para seleção dos artigos.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Os aspectos gerais dos artigos selecionados para esta pesquisa podem ser observados na Tabela 1.

Observou-se que dentre os 10 artigos selecionados, 5 abordam a relação entre metais e a doença de Alzheimer, 3 abordam a relação entre metais e a doença de Parkinson e outros 2 artigos relacionam metais com os dois tipos de doenças, simultaneamente, conforme ilustra o Diagrama representado na Figura 2.

Tabela 1 – Aspectos gerais dos estudos revisados.

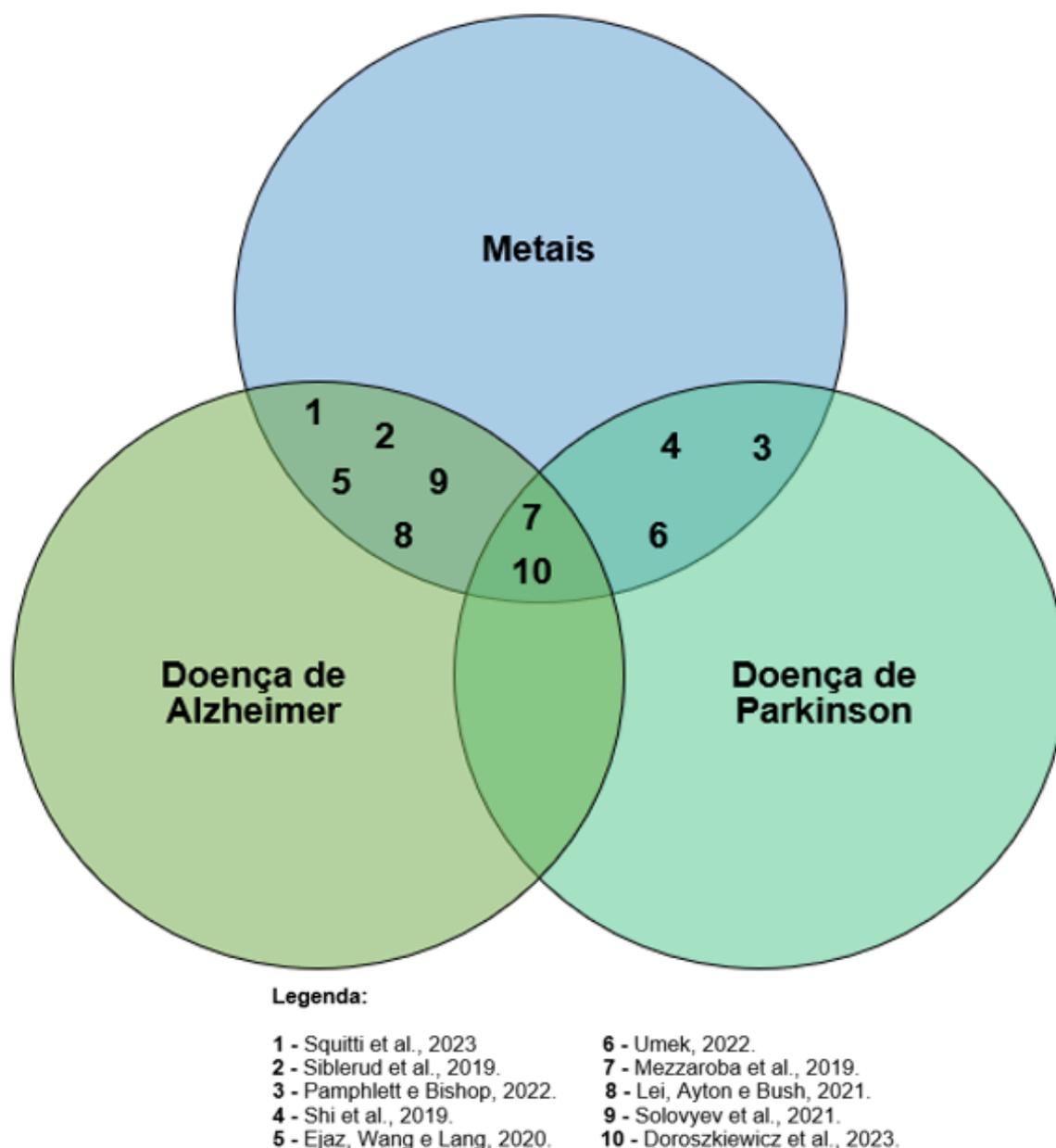
Autor, ano	Título	Objetivo	Base de dados
Squitti et al., 2023.	Non-Ceruloplasmin Copper Identifies a Subtype of Alzheimer's Disease (CuAD): Characterization of the Cognitive Profile and Case of a CuAD Patient Carrying an RGS7 Stop-Loss Variant	Avaliar a confiabilidade do Cu não ligado a ceruloplasmina (Cu não-Cp) na classificação dos subtipos da doença de Alzheimer (DA) com base na caracterização do perfil cognitivo de pacientes com DA.	PubMed
Siblerud et al., 2019.	A Hypothesis and Evidence That Mercury May be an Etiological Factor in Alzheimer's Disease	Examinar todas as alterações fisiológicas conhecidas que ocorrem na doença de Alzheimer e determinar se o mercúrio pode estar causando essas alterações.	PubMed
Pamphlett e Bishop, 2022.	Mercury is present in neurons and oligodendrocytes in regions of the brain affected by Parkinson's disease and co-localises with Lewy bodies	Comparar a distribuição celular do mercúrio nos tecidos de pessoas com e sem doença de Parkinson (DP) que tinham evidências de exposição prévia ao mercúrio pela presença de mercúrio em seus neurônios do locus ceruleus.	PubMed
Shi et al., 2019.	The Association of Iron and the Pathologies of Parkinson's Diseases in MPTP/MPP+-Induced Neuronal Degeneration in Non-human Primates and in Cell Culture	Obter mais evidências de um papel patológico do ferro na doença de Parkinson (DP), através do estudo da correlação do ferro com a perda de neurônios dopaminérgicos (DA) em um modelo de primata não humano de DP induzida por MPTP.	PubMed
Ejaz, Wang e Lang, 2020.	Copper Toxicity Links to Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Therapeutic Approaches	Apresentar sucintamente uma melhor compreensão do status atual dos íons Cu em diversas características da DA.	PubMed
Umek, 2022.	The effects of biologically important divalent and trivalent metal cations on the cyclization step of dopamine autoxidation reaction: A quantum chemical study.	Elucidar os efeitos de diferentes cátions metálicos divalentes e trivalentes que têm sido clinicamente associados à neurotoxicidade na etapa de ciclização da reação de autooxidação da dopamina em solução aquosa na faixa de pH fisiológico usando métodos químicos quânticos avançados com a inclusão de efeitos de solvente	ScienceDirect

Autor, ano	Título	Objetivo	Base de dados
Mezzaroba et al., 2019.	The role of zinc, copper, manganese and iron in neurodegenerative diseases	Discutir o papel dos metais essenciais (Zn, Cu, Mn e Fe) na fisiopatologia de algumas doenças neurodegenerativas (NDDs), incluindo doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP) e esclerose múltipla (EM), bem como os mecanismos envolvidos na sua neurotoxicidade.	ScienceDirect
Lei, Ayton e Bush, 2021.	The essential elements of Alzheimer's disease	Revisar os elementos essenciais da doença de Alzheimer (DA) pelo seu amplo potencial de contribuir para a fisiopatologia do Alzheimer, e destacar tentativas mais recentes de traduzir essas descobertas em terapêutica.	ScienceDirect
Solovyev et al., 2021.	Cu, Fe, and Zn isotope ratios in murine Alzheimer's disease models suggest specific signatures of amyloidogenesis and tauopathy	Determinar, através de espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS), o conteúdo total de Cu, Fe e Zn, bem como suas composições isotópicas no cérebro e no soro de camundongos, utilizando análises isotópicas de alta precisão, a fim de identificar alterações na homeostase de Cu, Fe e Zn, que possam estar associadas a Doença de Alzheimer (DA).	ScienceDirect
Doroszkiewicz et al., 2023.	Common and Trace Metals in Alzheimer's and Parkinson's Diseases	Compreender melhor os processos pelos quais os metais causam toxicidade e como podem contribuir, potencialmente, para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como a DA e a DP.	PeriódicosCapes

Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

Dentre as diversas formas de estudar os metais e sua relação com certas doenças neurodegenerativas, os artigos escolhidos abordaram, por meio de estudos originais ou de revisão da literatura, alguns metais essenciais e/ou não essenciais, no contexto da doença de Alzheimer e/ou doença de Parkinson, conforme será exposto adiante.

Figura 2 – Diagrama representando a abordagem temática dos artigos.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2024.

4.1 Neurotoxicidade de metais em Doenças Neurodegenerativas

Os metais estão envolvidos em diferentes mecanismos fisiopatológicos associados a doenças neurodegenerativas, especialmente a doença de Alzheimer (DA) e a doença de Parkinson (DP) (Umek, 2022).

De acordo com Mezzaroba et al. (2019), a associação entre os metais e algumas proteínas presentes no cérebro promove a formação de agregados e a consequente neurodegeneração, criando um ciclo vicioso ao interromper a função mitocondrial, que esgota o trifosfato de adenosina e induz o estresse inflamatório, oxidativo e nitrosativo e morte celular por mecanismos apoptóticos e/ou necróticos.

4.1.1 Doença de Alzheimer

As lesões neuropatológicas da DA são ocasionadas pela formação de emaranhados neurofibrilares e de placas senis, que são induzidas pela degeneração da proteína *tau* e do acúmulo da proteína beta-amiloide (A β), respectivamente, resultando na atrofia grosseira do cérebro e do hipocampo que confirmam a presença da patologia no paciente (Ejaz, Wang e Lang, 2020).

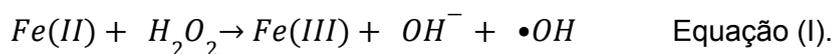
Observações anteriormente discutidas na literatura, sobre o encontro de certos metais junto à acumulação de *tau*/A β , sugeriram que existem correlações espaciais ou mesmo mecânicas entre as proteínas citadas e certos oligoelementos essenciais como o ferro, o cobre e zinco, uma vez que estes elementos foram encontrados em níveis elevados em placas A β em conteúdos cerebrais de pacientes com DA (Solovyev et al., 2021).

4.1.1.1 O Fe na DA

O ferro é o metal de transição mais prevalente no cérebro e apresenta funções essenciais em várias atividades cerebrais. Recentemente, descobriu-se que esse elemento se move entre diferentes áreas do cérebro através de projeções axonais específicas e que ele altera seu estado químico entre as formas ferrosas (Fe²⁺) e férricas (Fe³⁺). Embora essa propriedade seja importante para a fisiologia, também pode ser prejudicial. Portanto, o ferro é estritamente regulado no cérebro em um processo conhecido como homeostase do Fe, já que tanto a deficiência quanto o excesso desse metal podem levar a disfunções cerebrais, como aquelas presentes na DA. Assim, é relatado que o ferro pode contribuir para o desenvolvimento da doença de Alzheimer de várias maneiras (Lei, Ayton e Bush, 2021).

Ao se ligar ao peptídeo A β , o ferro pode interromper o seu dobramento e a sua montagem adequada, impossibilitando assim a agregação organizada desses peptídeos e resultando na formação de intermediários tóxicos. Esses intermediários podem apresentar estruturas instáveis e ser propensos à geração de EROs, o que levaria ao estresse oxidativo e à ocorrência de danos nos neurônios. Como consequência dessa interferência do ferro na agregação do peptídeo A β , há uma maior probabilidade de surgirem espécies neurotóxicas. Essas espécies possuem uma afinidade maior em se ligar às células neuronais, dando início a processos citotóxicos (Doroszkiwicz et al., 2023).

É descrito que o acúmulo de íons ferroso (Fe²⁺) intracelular promove a agregação de A β , gerando a toxicidade neuronal na DA, a qual é provavelmente proveniente da química de Fenton, isto é, o Fe livre doa um elétron ao peróxido de hidrogênio, o qual é produzido por processos metabólicos normais nas mitocôndrias como resultado da redução molecular do oxigênio, que apesar de não ser tóxico, na presença do Fe gera radicais livres de hidroxila (\bullet OH), através da Reação de Fenton (Eq. 1). Este radical livre pode interagir com o oxigênio e outras moléculas no cérebro para formar mais espécies reativas de oxigênio, propagando um ciclo de feedback positivo deletério, eventualmente levando ao estresse oxidativo e à apoptose celular (Mezzaroba et al., 2019).



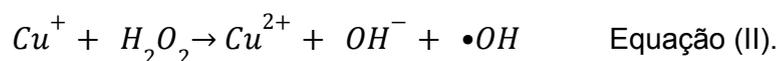
Sob outra ótica, ao analisar o conteúdo total e as composições isotópicas de Fe (⁵⁶Fe e ⁵⁷Fe) em camundongos *tau* (L66) Solovyev et al. (2021) observou que o tecido cerebral de camundongos sob a patologia *tau* apresentaram níveis de Fe

significativamente mais elevados, bem como um enriquecimento nos isótopos mais leves de ferro, comparado ao grupo de controle da mesma patologia, sugerindo que estes resultados poderiam mostrar um potencial biomarcador para a DA associada à *tau*.

Outros experimentos evidenciam que a acumulação de ferro no cérebro de pacientes com DA é um dos motivos do estresse oxidativo cerebral e está estritamente ligado a distúrbios no metabolismo cerebral do Fe e a alguns importantes reguladores do equilíbrio deste elemento, como a proteína ferritina, a proteína transferrina etc. (Doroszkiewicz et al., 2023). Ademais, também foram realizadas observações de que indivíduos com DA apresentaram redução nos níveis de hemoglobina e de ferro plasmático, indicando um possível distúrbio do metabolismo periférico do ferro na patologia (Lei, Ayton e Bush, 2021).

4.1.1.2 O Cu na DA

Além do ferro, metais multivalentes como cobre (Cu) e zinco (Zn) foram identificados em concentrações elevadas nas placas senis associadas à doença de Alzheimer. Assim como foi sugerido para o ferro, quantidades excessivas de cobre também são tóxicas, pois podem potencialmente gerar radicais livres por meio da química de Fenton, pela reação curpo-Fenton, conforme mostra a Equação II. Contudo, a relação entre os níveis de cobre na doença de Alzheimer permanece incerta, uma vez que estudos contraditórios indicam tanto deficiência de cobre quanto uma maior concentração na DA (Ejaz, Wang e Lang, 2020; Mezzaroba et al., 2019).



O que é incontestável é a importância da homeostase do cobre para a saúde e o bem-estar humano. Para garantir o equilíbrio adequado do cobre, a proteína ceruloplasmina além de possuir atividade enzimática, participando em reações que envolvem o metabolismo do ferro e do cobre, também desempenha um papel crucial ao transportar esse último elemento na corrente sanguínea e liberá-lo nos tecidos onde é necessário.

Neste sentido, ao investigar a utilidade do cobre não ligado à ceruloplasmina (Cu não-Cp) na classificação da doença de Alzheimer, Squitti et al. (2023) identificaram concentrações séricas mais elevadas de Cu não-Cp (acima de 1,6 $\mu\text{mol/L}$) em pacientes com DA em comparação com os indivíduos saudáveis do grupo de controle. Outrossim, ainda no referido estudo, foi encontrada uma alta concentração sérica (4 $\mu\text{mol/L}$) de Cu não-Cp em um paciente de DA portador da variante Stop-Loss RGS7. Esses achados corroboram com testes neuropsicológicos que apresentaram tendências de correlação com biomarcadores de cobre, especialmente Cu não-Cp e atividade específica de ceruloplasmina.

É importante ressaltar que pequenas quantidades de cobre ingeridas por meio da água potável podem duplicar as concentrações plasmáticas de Cu não ligado à ceruloplasmina em modelos pré-clínicos de doença de Alzheimer (DA), impactando também na geração de placas A β (Doroszkiewicz et al., 2023). Ejaz, Wang e Lang (2020) destacam que em um cérebro saudável, o conteúdo de íon cobre por peso é de 0,004 g por Kg, podendo esse elemento estar presente em seu estado de oxidação superior, representado pelo íon cúprico (Cu²⁺), ou na forma reduzida do íon cuproso (Cu⁺), frequentemente associado a cuproenzimas. No entanto, análises

bioquímicas post-mortem de cérebros com doença de Alzheimer (DA) revelaram redução nos níveis totais de Cu solúvel, enquanto o conteúdo em placas neuríticas insolúveis foi aumentado, sendo identificados níveis elevados de Cu trocável redox-ativo nas áreas de Brodmann (BA46) e do lobo temporal (BA22). O tecido cortical afetado pela DA demonstrou uma afinidade aumentada para se ligar ao Cu^{2+} trocável, associado a um aumento no dano oxidativo e a alterações neuropatológicas, características observadas nos casos de Alzheimer.

Em estudo realizado com animais transgênicos foi evidenciado um aumento nos níveis de cobre no tecido cerebral de camundongos L66 (induzidos a DA pela proteína *tau*). No entanto, não foram identificadas diferenças significativas na composição isotópica de cobre ou zinco no cérebro ou no soro sanguíneo entre os grupos L66 e o grupo de controle NRMI-WT. Além disso, não foram estabelecidas diferenças significativas em termos de composição isotópica para os elementos cobre e ferro nos camundongos do grupo 5xFAD (induzidos pela proteína A β), seja no cérebro ou no soro (Solovyev et al., 2021).

O cobre (Cu) interage com a proteína precursora amiloide (APP) por meio de um domínio de ligação específico, exercendo um impacto significativo na cascata amiloide. Elevadas concentrações de Cu são encontradas nas placas de beta-amiloide (A β) e nos emaranhados neurofibrilares, onde também coexistem e influenciam a expressão da APP. A hipótese levantada sugere que a interação entre os peptídeos A β e o Cu, juntamente com outros metais, pode desencadear processos de ganho de função cruciais para a neurotoxicidade associada ao A β (Doroszkiewicz et al., 2023).

Uma descoberta significativa discutida no estudo de Lei, Ayton e Bush (2021) revela que o íon Cu^{2+} induz uma agregação profunda da proteína A β em condições moderadamente ácidas ($\text{pH} \cong 6,8$) no ambiente fisiológico, e em uma precipitação mínima em pH neutro. Embora a base estrutural para essa reação e o significado fisiopatológico da marcante diferença na resposta a esse íon metálico ainda não seja conhecida, é sabido que o cobre se conecta não apenas à proteína A β , mas também a outras proteínas associadas à doença de Alzheimer, como a proteína *tau*, como confirmado em alguns estudos *in vitro*, discutidos no trabalho anteriormente citado, nos quais a agregação promovida pelo cobre a essa proteína também gerou peróxido de hidrogênio e, conseqüente estresse oxidativo, semelhante à interação do cobre com a A β .

4.1.1.3 O Zn na DA

A desregulação da homeostase do Zinco, juntamente com mutações nas proteínas transportadoras desse metal (ZIP e ZnT) na genética humana, é evidenciada pelos efeitos prejudiciais e pelas conseqüências no desenvolvimento e/ou progressão de doenças neurodegenerativas. Níveis elevados de Zinco, por exemplo, inibem a absorção necessária de Cobre e Ferro no organismo, estimulando a geração de espécies reativas de oxigênio nas mitocôndrias, interferindo nas atividades de enzimas metabólicas e desencadeando processos apoptóticos (Mezzaroba et al., 2019).

Outrossim, isótopos de metais essenciais como o Zn também têm sido estudado por sua possível relação com processos neurodegenerativos, como aqueles envolvidos na DA, por exemplo. Solovyev et al. (2021) identificaram um enriquecimento nos isótopos mais leves de Zinco ($p = 0,049$ de ^{67}Zn e $p = 0,034$, de ^{68}Zn , versus $p = 0,081$ para ^{66}Zn) no tecido cerebral de camundongos afetados pela

patologia *tau*. Essa observação sugere a possível participação desse elemento, juntamente com cobre e ferro, no contexto da patologia. Esses metais parecem modular a atividade do complexo quinase dependente de ciclina (CDK)5/p25 e do glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3), além de influenciar diretamente a ligação de A β e seus oligômeros com íons metálicos livres. Essa interação também afeta a utilização por α -, β - e γ -secretase, incluindo a expressão de APP, que está diretamente associada à doença de Alzheimer, tanto *in vivo* quanto *in vitro*.

O zinco estabelece ligação com a A β , promovendo alterações conformacionais que reduzem a solubilidade da A β 1-42. Essas mudanças impactam os estados polimórficos, deslocando o equilíbrio em direção ao agregado em detrimento do oligômero. Ao induzir alterações conformacionais que diminuem a probabilidade de clivagem pela alfa-secretase, os cátions de zinco (Zn²⁺) podem influenciar o processamento da Proteína Precursora de Amiloide (APP), favorecendo a clivagem amiloidogênica da APP. Enzimas como a desintegrina e metaloprotease 10 (ADAM10), ativadas pelo zinco e responsáveis pela clivagem não amiloidogênica, complexificam essa via (Doroszkiewicz et al., 2023).

Verificou-se que o íon Zinco (Zn²⁺) se une à A β com afinidade na faixa de alto nM à baixo μ M, provocando sua rápida agregação e precipitação, com até 3 equivalentes de Zn²⁺ por molécula de A β no precipitado. No entanto, o sítio de ligação do metal na A β não é exclusivo para Zn²⁺ e se sobrepõe a resíduos que coordenam (e reduzem) Cu²⁺ e Fe^{2/3+}. O complexo A β -zinco demonstra resistência ao processo de degradação proteica por hidrólise enzimática (proteólise), promovendo a estabilidade dos agregados de A β . Esse processo pode induzir a formação de agregados de A β de diferentes maneiras, dependendo da proporção entre A β e zinco: concentrações estequiométricas de zinco resulta em agregados não fibrilares enriquecidos com uma estrutura α -helicoidal reversível, enquanto concentrações subestequiométricas de zinco geram agregados fibrilares enriquecidos em folhas β , como uma consequência da sementeira. Essa distinção é crucial em relação à formação fibrilar do amiloide, que ocorre *in vitro* a uma taxa lenta, levando dias através de forças hidrofóbicas da folha β , em comparação com a precipitação reversível de A β por milissegundos por Zn²⁺, mediada por uma ponte iônica de histidina (Lei, Ayton e Bush, 2021).

Por outro lado, a redução gradual do zinco citoplasmático tem sido associada à desestabilização dos microtúbulos, desencadeando a cascata de liberação da proteína *tau*, hiperfosforilação e formação de emaranhados neurofibrilares. O aumento de Zn intracelular, resultante da agregação de A β e da geração de espécies reativas de oxigênio, libera o zinco das metalotioneínas, podendo impactar a função mitocondrial e induzir a apoptose. Uma forma de integralizar essas descobertas aparentemente contraditórias é sugerir que o zinco intracelular precisa ser estritamente regulado para evitar consequências moleculares adversas, limitando a quantidade disponível de Zn para processos intracelulares cruciais (Mezzaroba et al., 2019).

4.1.1.4 O Hg na DA

O mercúrio é um metal que não serve para nenhum propósito bioquímico, não sendo, portanto, um elemento essencial ao corpo, além de ser considerado um dos elementos químicos mais tóxicos a saúde humana, provocando uma variedade de problemas de saúde e sendo estimado como até dez vezes mais tóxico para os

neurônios do que o chumbo, outra substância neurotóxica. Nesse contexto, a pesquisa sobre a neurotoxicidade causada pelo Hg e sua possível correlação com o desencadeamento de algumas neuropatologias, como a doença de Alzheimer, tem sido frequente. Isso se deve ao fato de que um número significativo de neurônios, interneurônios e células endoteliais do sistema nervoso central, provenientes de indivíduos que faleceram de uma doença neurodegenerativa, exibe depósitos intracelulares de mercúrio. Essa observação evidencia que este metal de transição penetra facilmente na barreira hematoencefálica (BHE) e adentra os neurônios, resultando em perda neuronal, semelhante ao que acontece na DA (Siblerud et al., 2019).

Alguns dos impactos adversos no funcionamento SNC associados à exposição ou intoxicação por mercúrio, incluem o estresse oxidativo, a redução dos níveis de GSH (glutathiona), o dano mitocondrial, a formação de radicais livres e, como resultado, a ocorrência de neuroinflamação. Esses efeitos estão manifestos em várias patologias neurodegenerativas, incluindo a doença de Alzheimer (Doroszkiewicz et al., 2023).

Se o mercúrio desempenha um papel na etiologia da doença de Alzheimer (DA), é crucial compreender sua rota até o cérebro. Quando a entrada de mercúrio ocorre por meio de amálgamas dentárias, o vapor de mercúrio é continuamente liberado do amálgama no estado não ionizado e posteriormente inalado. Após isso, penetra nos pulmões, sendo que 80% do mercúrio é absorvido pela corrente sanguínea. O mercúrio, então, atravessa facilmente a barreira hematoencefálica e torna-se ionizado. Uma vez dentro do cérebro, ele se fixa e possui uma meia-vida de várias décadas. Caso o mercúrio esteja implicado, pode induzir alterações patológicas no cérebro muitas décadas antes do diagnóstico da DA (Siblerud et al., 2019).

Dentre algumas implicações do mercúrio na DA relatadas na literatura, tem-se a influência do mercúrio no aumento significativo na fosforilação da proteína *tau*, resultando em emaranhados neurofibrilares, na estimulação da formação da proteína β -amilóide, na inibição da gama secretase de APP, neste caso pelo mercúrio inorgânico, na relação com alguns sintomas característicos da doença, como a perda de memória consequente da toxicidade do Hg (Siblerud et al., 2019).

4.1.1.5 O Pb na DA

O chumbo é um elemento metálico não essencial capaz de interferir nos circuitos cerebrais ao atuar como um substituto do cálcio, ativando indevidamente processos dependentes da calmodulina. Essa ativação desencadeia mecanismos prejudiciais aos sistemas cerebrais, afetando a formação de sinapses, a expansão dendrítica dos axônios e a plasticidade neuronal. Estudos de ressonância magnética realizadas em humanos evidenciam que a exposição ao Pb resulta em alteração da microestrutura da mielina, diminuição do volume estrutural do cérebro, alteração dos níveis de metabólitos cerebrais e diminuição da atividade em circuitos cerebrais relevantes para tarefas (Doroszkiewicz et al., 2023).

Neste sentido, vários íons metálicos, como o chumbo divalente (Pb^{2+}) tem sido associado à neurodegeneração e, conseqüentemente a doenças neurodegenerativas, causando, juntamente com outros metais de transição, deficiências cognitivas, cansaço, letargia, ataxia e distúrbios comportamentais (Umek, 2022).

Estudos identificaram que pacientes acometidos com a DA, que sofreram exposição precoce, ou aguda, ao chumbo, apresentaram maior expressão de APP (proteína precursora da β -amilóide) e da enzima β -secretase 1 (BACE1) a qual está envolvida no processamento APP e elevação do acúmulo de $A\beta$, maior concentração de *tau* total, *tau* hiperfosforilada em células neuroblastoma e inflamação, que caracterizam a doença de Alzheimer. Ao atravessar a barreira hematoencefálica, através de canais de cálcio, o chumbo penetra no tecido cerebral, onde atinge a astroglia e os neurônios, podendo afetar as células gliais, incluindo oligodendroglia e astrócitos. Essa ação pode levar à diminuição do volume cortical, como resultado da apoptose, um processo associado a níveis mais altos de exposição ao Pb. Entretanto, a exposição a baixas concentrações (<10 $\mu\text{g/dL}$) de Pb também pode resultar em morte celular, que por sua vez, pode gerar neurodegeneração e consequente progressão da DA (Doroszkiwicz et al., 2023).

4.1.2 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson, assim como a doença de Alzheimer, trata-se de uma doença idiopática, cuja causa da condição ainda não é completamente compreendida. Entretanto, a presença de α -sinucleína insolúvel e mal dobrada, que pode se acumular em corpos de Lewy nos neurônios e causar neurodegeneração, é o sinal histopatológico da DP (Doroszkiwicz et al., 2023).

Na literatura, fatores genéticos, ambientais e neuroquímicos são constantemente relatados e discutidos, na forma de teorias e hipóteses, como agentes de desempenho na predisposição e no desenvolvimento da doença. Dentre as presunções, a neurodegeneração ocasionada por alguns íons metálicos têm sido uma hipótese clinicamente associada ao Parkinsonismo (Umek, 2022).

4.1.2.1 O Fe na DP

No cérebro, múltiplos ciclos de feedback formam um elaborado sistema de controle para os níveis celulares de ferro, garantindo a existência de um equilíbrio preciso para o funcionamento normal do SNC, o qual é alcançado com a estratégia de proteção da barreira hematoencefálica, que limita o Fe através de sistemas de transporte altamente seletivos e regulados. Apesar da importância do Fe no cérebro, evidências apontam para o acúmulo deste elemento na substância negra em pacientes com DP, sugerindo uma forte ligação entre altas concentrações de Fe no cérebro e a neurotoxicidade induzida por este elemento (Mezzaroba et al., 2019).

Ao comparar a distribuição celular do mercúrio nos tecidos de pessoas com e sem a DP, Pamphlett e Bishop (2022) observaram que, tanto o mercúrio quanto o ferro foram identificados nos tratos da substância branca, particularmente elevado no hipocampo de pacientes com DP. O autor ainda cita a importância do ferro na DP e na atrofia de múltiplos sistemas do distúrbio da sinucleína, onde oligodendrócitos contém inclusões de α -sinucleína, e relaciona a presença do Fe e do Hg nos oligodendrócitos da DP, nos neurônios da substância negra e do locus ceruleus, sugerindo uma sinergia entre ambos os metais, a qual pode tornar estas células suscetíveis a danos tóxicos.

Shi et al. (2019) ao adotarem uma estratégia de combinação e estudarem macacos com doença de Parkinson induzida por MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), constataram que em um grupo limitado de macacos, o acúmulo mais elevado de ferro na substância negra (SN)

correlacionou-se com maior estresse oxidativo na SN e uma DP mais grave, caracterizada por déficits motores mais intensos. Além disso, os macacos que exibiram patologia neuronal menos grave e déficits motores menos pronunciados apresentaram níveis mais baixos de ferro na SN em comparação com os macacos de controle, indicando uma correlação significativa entre o ferro e a patologia da DP.

Ao investigar os efeitos de diversos cátions metálicos divalentes e trivalentes na possível neurotoxicidade durante a etapa de ciclização da reação de auto-oxidação da dopamina, um neurotransmissor essencial envolvido nas doenças neurodegenerativas, Umek (2022) revelou, por meio de análises químicas quânticas avançadas, que os íons Fe^{2+} e Fe^{3+} , juntamente com outros íons metálicos, aumentam a velocidade da reação de auto-oxidação da dopamina. Isso pode ocorrer por meio da formação de complexos com a dopamina-o-quinona, o que eleva significativamente a taxa de ciclização da quinona em solução aquosa, a qual tem como produto o aminocromo, um precursor da neuromelanina que, por sua vez, pode induzir agregação de α -sinucleína, estresse oxidativo, neuroinflamação e resultar em neurodegeneração focal de neurônios dopaminérgicos que contribuem para a doença de Parkinson.

O estudo de Doroszkiewicz et al. (2023) também abordou a relação entre a neuromelanina e a DP. Os autores discutiram pesquisas que demonstraram níveis significativos de ferro associados à neuromelanina nos neurônios da substância negra, utilizando o método de fluorescência de raios X. Conseqüentemente, o ferro ligado à neuromelanina pode desempenhar um papel crucial na proteção e armazenamento deste metal nos neurônios.

Umek (2022) ainda identificou que, dentre os complexos cátion-DAQ estudados, o Fe^{2+} -DAQ apresentou a maior densidade eletrônica ($\rho(r) = 0,0916$ e $0,0943$ para a DAQ com grupo amino não protonado e protonado, respectivamente) e conseqüentemente a maior força de ligação para o ponto crítico de ligação do complexo cátion-dopamina-o-quinona. Também foi relatado pelos autores que os complexos metálicos formados com a dopamina facilitam a ciclização, permitindo que ela ocorra espontaneamente sem a intervenção do íon hidróxido no ataque ao grupo amino não protonado. Outrossim, esses cátions metálicos diminuem a energia de ativação intrínseca e a energia livre de desprotonação do grupo amino protonado. Essa última ação reduz também o efeito protetor do pH ácido na autooxidação da dopamina observada nas vesículas sinápticas.

4.1.2.2 O Cu na DP

Tanto na doença de Alzheimer quanto na doença de Parkinson, os distúrbios na homeostase do íon cobre (Cu^{2+}) desempenham um papel crucial nos mecanismos subjacentes à sua patogênese. Por exemplo, as interações entre Cu^{2+} e zinco (Zn^{2+}) são consideradas como fatores desencadeantes para a geração de radicais livres em ambas as condições. Os principais fatores associados à DA e à DP, como estresse oxidativo, distúrbios estruturais e agregação de proteínas, disfunção mitocondrial e deficiência energética, desencadeiam uma cascata de eventos que culminam na disfunção das redes neuronais. Esses eventos são mediados pelo desequilíbrio de metais essenciais, como o Zn^{2+} e o Cu^{2+} (Mezzaroba et al., 2019).

Ao investigar a reatividade química de complexos entre cátions metálicos e dopamina-o-quinona (Figura 3), Umek (2022) identificou que o complexo formado com o íon Cu^{2+} é particularmente reativo, apresentando a 4ª menor energia de

reação dentre os complexos estudados, conforme mostrado na Tabela 2. De acordo com os autores, tais descobertas sugerem que a reação de ciclização do complexo metálico continua espontaneamente sem o ataque do grupo amino não protonado pelo íon hidróxido, resultando em uma diminuição intrínseca na energia de ativação do

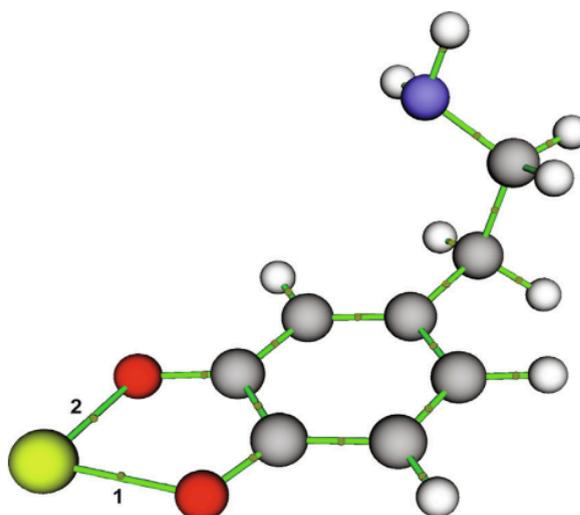
Cu^{2+} -DAQ (4,58 kcal/mol) e na energia livre de desprotonação do grupo amino protonado. Além disso, essa diminuição também reduz o efeito protetor do pH ácido na auto-oxidação da dopamina, resultando no aumento da taxa de oxidação da dopamina e consequente elevação da formação de quinonas e da produção de radicais livres durante a auto-oxidação da dopamina, contribuindo assim para condições neurodegenerativas, como a doença de Parkinson.

Tabela 2 – Energias livres de reação (ΔG) e ativação (E_a) para a reação de ciclização de dopamina o-quinona (DAQ) iniciada por um ataque de íon hidróxido (OH^-) e para reações de ciclização espontânea de complexos cátion metálico-dopamina o-quinona em meio aquoso.

Complexo	Energia livre de reação ΔG (kcal/mol)	Energia livre de ativação E_a (kcal/mol)
DAQ + OH^-	-23,72	10,95
Al^{3+} -DAQ	-29,72	1,11
Mn^{2+} -DAQ	-8,91	8,98
Fe^{2+} -DAQ	-7,78	11,92
Fe^{3+} -DAQ	-33,34	1,68
Co^{2+} -DAQ	-12,61	9,03
Ni^{2+} -DAQ	-23,63	3,28
Cu^{2+} -DAQ	-20,10	4,58
Zn^{2+} -DAQ	-13,15	7,56
Cd^{2+} -DAQ	-10,04	8,71
Pb^{2+} -DAQ	-17,82	5,82

Fonte: Adaptado de Umek, 2022.

Figura 3 – Complexo cátion-DAQ com grupo amino não protonado com pontos críticos (1 e 2) de ligação marcados. Os átomos de carbono são representados em cinza, oxigênio em vermelho, hidrogênio em branco, nitrogênio em azul e os cátions metálicos em amarelo.



Fonte: Umek, 2022.

4.1.2.3 O Zn na DP

O zinco é um metal essencial para o funcionamento adequado do cérebro. Ele desempenha um papel importante em processos catalíticos e na estabilização da estrutura proteica. Deficiências de zinco estão associadas a diversos distúrbios prejudiciais, como comprometimento do sistema imunológico, disfunção cognitiva etc. A importância do zinco na função do sistema nervoso central está sendo cada vez mais reconhecida, e tem sido sugerido que ele desempenha um papel significativo no desenvolvimento de vários distúrbios neurodegenerativos, incluindo doença de Alzheimer e doença de Parkinson (Doroszkiwicz et al., 2023).

Mezzaroba et al. (2019) abordaram em sua pesquisa uma redução significativa observada nos níveis de zinco em pacientes com doença de Parkinson, comparada ao grupo de controle. Os autores relataram que, tanto na doença de Alzheimer quanto na DP, os distúrbios na homeostase dos íons metálicos Zn^{2+} e Cu^{2+} desempenham um papel fundamental nos mecanismos subjacentes à sua patogênese.

Ao investigar as afinidades de ligação de complexos cátion metálico-dopamina-o-quinona, Umek (2022) identificaram que, todos os íons metálicos estudados, com exceção do Mn^{2+} , apresentaram energias de ligação negativas, dentre eles o complexo de Zn^{2+} -DAQ, o qual apresentou energia de ligação de -3,12 e -1,43 kcal/mol para as DAQ com grupo amino não protonado e com grupo amino protonado, respectivamente, sugerindo que a complexação do cátion metálico e dopamina-o-quinona é termodinamicamente favorável. Ademais, tanto o complexo Zn^{2+} -DAQ quanto os demais, apresentaram valores de Laplaciano da densidade eletrônica ($\nabla^2\rho(r)$) no BCP (ponto crítico da ligação cátion-DAQ) positivos, denotando que as ligações entre os cátions metálicos e a dopamina-o-quinona são principalmente de natureza eletrostática.

4.1.2.4 O Hg na DP

O mercúrio tem sido associado a um aumento no risco de desenvolvimento da doença de Parkinson. No estudo conduzido por Doroszkiwicz et al. (2023) foi observado que o mercúrio afeta diversas funções cerebrais, incluindo estresse oxidativo, diminuição nos níveis de glutathione (GSH), dano mitocondrial e formação de radicais livres. Além disso, os autores identificaram outros estudos que sugerem uma ligação entre a exposição ao mercúrio e a neurotoxicidade, incluindo ruptura da barreira intestinal de cuprillus, que pode levar à neuroinflamação em pacientes com doença de Parkinson que apresentaram mercúrio em seu conteúdo cerebral.

Em um estudo post mortem, Pamphlett e Bishop (2022) compararam a distribuição celular de mercúrio nos tecidos cerebrais de indivíduos com e sem doença de Parkinson, que apresentavam evidências de exposição prévia ao mercúrio. Utilizando autometalografia com LA-ICP-MS (Espectrometria de Massa com Plasma Acoplado Indutivamente por Ablatação a Laser), detectaram a presença de mercúrio em neurônios e oligodendrócitos, frequentemente co-localizados com agregados de α -sinucleína em regiões cerebrais afetadas pela DP. Em contraste, os tecidos cerebrais de indivíduos sem DP mostraram uma absorção limitada de mercúrio. Dessa forma, os autores concluíram que, embora ambos os grupos tenham tido exposições anteriores comparáveis ao mercúrio, os cérebros com DP parecem ter uma maior predisposição para absorver o mercúrio circulante, como

indicado pela frequência semelhante de mercúrio no locus ceruleus em ambos os grupos.

Consistente com a pesquisa anterior, Doroszkiewicz et al. (2023) também relatam que pacientes expostos ao mercúrio (como aqueles com obturações de amálgama dentária) têm cerca de seis vezes mais chances de desenvolver doença de Parkinson do que aqueles não expostos. Além disso, os autores observam que o mercúrio também está associado ao aumento do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que promove a morte celular e a neuroinflamação, resultando em sintomas semelhantes aos da doença de Parkinson.

4.1.2.5 O Pb na DP

Durante o curso da vida humana, o chumbo é conhecido como uma substância tóxica que pode causar danos a vários órgãos do corpo, especialmente no sistema nervoso central (Doroszkiewicz et al., 2023). Assim o íon Pb^{2+} está entre os íons metálicos que foram e continuam sendo investigados por sua possível relação com a neurodegeneração. Este íon, juntamente com o níquel (Ni), tem sido associada a deficiências cognitivas, fadiga, letargia, ataxia e distúrbios comportamentais, notadamente na doença de Parkinson (Umek, 2022).

De acordo com Doroszkiewicz et al. (2023) o chumbo afeta a liberação de neurotransmissores e os sistemas que os regulam, principalmente os sistemas de dopamina. Em específico, o Pb reduz a liberação estimulada de neurotransmissores, ao mesmo tempo que aumenta a liberação espontânea de neurotransmissores. Desta forma, a exposição ao chumbo resulta na ativação de enzimas que produzem Espécies Reativas de Oxigênio no cérebro, incluindo radicais superóxidos e hidroxila, os quais podem provocar danos oxidativos às células neuronais. Essas substâncias atacam lipídios, proteínas e DNA, culminando em morte celular e neuroinflamação, fenômenos semelhantes aos observados na doença de Parkinson.

Umek (2022) ao analisar a reatividade química de diversos complexos metálicos formados por cátion-dopamina-o-quinona, verificou que os complexos de Ni^{2+} , Cu^{2+} , Al^{3+} e o de Pb^{2+} exibiram a maior reatividade química entre os complexos estudados. Sendo os complexos anteriormente citados considerados mais reativos do que a dopamina-o-quinona em si, podendo aumentar significativamente a taxa de ciclização da dopamina-o-quinona em solução aquosa, aumentar o estresse oxidativo e a produção de aminocromos, o que pode resultar na neurodegeneração e consequente perda de células dopaminérgicas.

5 CONCLUSÃO

A pesquisa revisou 138 artigos sobre a relação entre metais e doenças neurodegenerativas, resultando na seleção de 10 estudos finais. Desses, cinco focaram na doença de Alzheimer (DA), três na doença de Parkinson (DP), e dois em ambos. Os estudos destacaram a neurotoxicidade de metais como Cu, Zn, Fe, Pb e Hg em relação à DA e DP, mostrando que esses metais podem influenciar negativamente a função neuronal e contribuir para a progressão dessas doenças.

Especificamente, cátions metálicos divalentes como Pb^{2+} e Cu^{2+} e trivalentes como o Fe^{3+} aumentam a reatividade química com a dopamina-o-quinona, intensificando o estresse oxidativo e a neurodegeneração. A presença de mercúrio em tecidos de indivíduos com DP foi associada à co-localização com α -sinucleína, indicando uma maior predisposição à concentração de mercúrio em cérebros com

DP. Além disso, no contexto da DA, metais como Fe, Cu e Zn estão implicados na formação de placas de beta-amilóide e na disfunção mitocondrial, ambos processos fundamentais na neurodegeneração observada.

Conclui-se que tanto a exposição a metais pesados quanto o desequilíbrio na homeostase de metais essenciais podem estar intrinsecamente ligados à progressão de doenças neurodegenerativas. Esta conclusão baseia-se na análise de diversos estudos que exploraram o impacto de metais específicos na fisiopatologia da DA e DP, fornecendo evidências de que a neurotoxicidade causada por metais é um fator crítico no desenvolvimento e progressão dessas doenças.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Ana Rita Pereira de. **O potencial de alguns fármacos naturais para o tratamento de doenças neurodegenerativas**. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Coimbra, Portugal.

ANDRADE, A. O. et al. Sinais e sintomas motores da doença de Parkinson: caracterização, tratamento e quantificação. **Novas tecnologias aplicadas à saúde: integração de áreas transformando a sociedade**, v. 282, 2017.

ARAUJO, A. M. G. D. et al. Linguagem em Idosos com Doença de Alzheimer: Uma Revisão Sistemática. **Revista CEFAC**, São Paulo, v.17, n. 5, p.1657-1663, 2015.

Associação de Alzheimer (2020). Fatos e números sobre a doença de Alzheimer. **Médico**, v. 16, p. 391–460. doi: 10.1002/alz.12068.

BIHAQI, Syed Waseem; EID, Aseel; ZAWIA, Nasser H. Lead exposure and tau hyperphosphorylation: an in vitro study. **Neurotoxicology**, v. 62, p. 218-223, 2017.

BOTTONI, A.; DE CÁSSIA RODRIGUES, R.; CELANO, R. M. G. Papel da Nutrição na cicatrização/Role of Nutrition in healing. **Revista ciências em saúde**, v. 1, n. 1, p. 98-103, 2011.

BRIGO, F et al. Diferenciando parkinsonismo induzido por drogas da doença de Parkinson: uma atualização sobre sintomas não motores e investigações. **Parkinsonismo e distúrbios relacionados**, v. 20, n. 8, pág. 808-814, 2014.

BRYS, I. **Modelo Animal da Doença de Parkinson Baseado na Expressão de Alfa-sinucleína: Caracterização Comportamental, Eletrofisiológica e Avaliação dos Efeitos da Estimulação da Medula Espinhal**. 2ª ed. Natal: UFRN, 2014.

CABREIRA, V.; MASSANO, J. J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização [Parkinson's Disease: Clinical Review and Update]. **Acta Med Port**, v. 32, n. 10, p. 661-670, 2019.

CARNEIRO, M. **Intoxicação por chumbo afeta uma em cada três crianças no mundo, segundo o Unicef**. Jornal da USP no Ar. Publicado em 24/02/2022. Atualizado em 23/05/2022. Disponível em: < <https://jornal.usp.br/atualidades/intoxicacao-por-chumbo-afeta-uma-em-cada-tres-criancas-no-mundo-segundo-a-unicef/> >. Acesso em 10 de outubro de 2023.

CAVALCANTE, Keoma KL et al. Estresse Oxidativo e Nox: Doenças Relacionadas e Principais Classes de Inibidores Sintéticos e Naturais. **Revista Virtual de Química**, v. 15, n. 2, p. 248-261, 2023.

CHEN, Yujie et al. Neuroprotection of phytic acid in Parkinson's and Alzheimer's disease. **Journal of Functional Foods**, v. 110, p. 105856, 2023.

CONSALTER, Bruna Gouveia et al. Avaliação da contaminação por cobre e chumbo do lago Aratimbó-Umuarama-PR. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 23, n. 2, 2019.

COSTA, Ângela Cristina Andrade. **Avaliação de alguns aspectos do passivo ambiental de uma metalurgia de chumbo em Santo Amaro da Purificação, Bahia**. 2016. Dissertação (Mestrado em Química Analítica). Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2016.

COSTA, L. T.; DAMAS, G. B.; BERTOLDO, B. Mercúrio: da antiguidade aos dias atuais. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 4, p. 1010-1020, 2014.

COZZOLINO, Silvia M. Franciscato. **Biodisponibilidade de nutrientes**. 6ª ed., Editora Manole, ISBN 8520457444. 2020. **(Livro disponível nas Bibliotecas do SIB)**.

CRUZ, Josilaine B. Fernandes; SOARES, Henrique Freire. Uma revisão sobre o zinco. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 15, n. 1, p. 207-222, 2011.

CRUZ, P. et al. Nutrição e saúde dos cabelos: uma revisão. **Advances in Nutritional Sciences**, v. 1, n. 1, p. 33-40, 2020.

DA CRUZ MOSCHEM, Jorge; GONÇALVES, Paola Rocha. Impacto Toxicológico de Metais Pesados: Uma Análise de Efeitos Bioquímicos e Celulares. **Health and Biosciences**, v. 1, n. 2, p. 88-100, 2020.

DE AMORIM FARIAS, André Luiz Bittencourt et al. A exposição crônica ao mercúrio e hipertensão arterial sistêmica: Revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 8, p. e10211830631-e10211830631, 2022.

DE OLIVEIRA, Angélica Andrade et al. Protocolo de suplementação de ferro na gestação: uma revisão sistemática Iron supplementation protocol in pregnancy: a systematic review. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 5, p. 39816-39827, 2022.

DE QUADROS, A. C.; BAZZANELLA, F.; ANDRADE, R.J. Complicações neurológicas e hematológicas associadas à deficiência de cobre pós cirurgia bariátrica-relato de caso. **Fag revista da saúde (FJH)**, v. 1, p. 110-113, 2021.

DE SOUZA, L. P.; REIS, M. E. F. A.; CALÁBRIA, L. K. Correlação de ferro sérico, alimentação, etilismo e IMC em universitários de um curso de ciências biológicas, 2015-2017. **Biológicas & Saúde**, v. 10, n. 33, p. 56-63, 2020.

DIAS, A. E.; LIMONGI, J. C. P. Tratamento dos distúrbios da voz na doença de Parkinson. **Arq Neuropsiquiatria**, São Paulo, n. 1, v. 61, p. 61-66, 2003.

DOROSZKIEWICZ, Julia et al. Metais comuns e traços nas doenças de Alzheimer e Parkinson. **Revista Internacional de Ciências Moleculares**, v. 21, pág. 15721, 2023.

DOSSIER, Ciência em Cena. **O Cérebro e as Doenças Neurodegenerativas**. 2016. Disponível em: <

https://content.gulbenkian.pt/wp-content/uploads/sites/16/2018/04/24100926/Dossie_2015_Neurodegenerativas.pdf>. Acesso em 14 de novembro de 2023.

DUARTE, Hélio A. Ferro-Um elemento químico estratégico que permeia história, economia e sociedade. **Química Nova**, v. 42, p. 1146-1153, 2020.

EJAZ, Hafza Wajeeha; WANG, Wei; LANG, Minglin. Copper Toxicity Links to Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Therapeutics Approaches. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, pág. 7660, 2020.

FERRAZ, L. et al. Micronutrientes e sua importância no período gestacional. **Saber Científico (1982-792X)**, v. 7, n. 1, p. 68-82, 2021.

GAMA, C. S.; JASTER, G. G., DIAS, B. E.; PINHEIRO, E. Percepção de risco à contaminação por mercúrio em peixes em Macapá, AP. **Revista Arquivos Científicos (IMMES)**, v. 3, n. 1, p. 142-146, 2020.

GARCIA, A. M.; SOBRAL, L.; MONTEIRO, D. Recuperação De Zinco De Sucata De Aço Galvanizado. **Encontro Nacional de Tratamento de Minérios e Metalurgia Extrativa**, v. 27, 2017.

GUEKEZIAN, M. **Metal pesado e venenoso, mas essencial em muitas aplicações**. Conselho Regional de Química – CRC 4ª Região São Paulo. Publicado em maio de 2023. Disponível em: <https://crqsp.org.br/metal-pesado-e-venenoso-mas-util-em-muitas-aplicacoes/>. Acesso em: 23 de set. 2023.

HSU, H.W.; BONDY, S.C.; KITAZAWA, M. Environmental and dietary exposure to copper and its cellular mechanisms linking to Alzheimer's disease. **Toxicological sciences**, v. 163, n. 2, p. 338-345, 2018.

JEAN, A.; FRANCO, L. J. D.; CARVALHO, S. P.; SILVA, K.; ROCHA, M. D. M. **Ganho genético esperado com a seleção para o teor de zinco nos grãos de populações F2 de feijão-caupi**. VII Jornada Científica. Embrapa-meio-Norte. 2023.

JUSTUS, L.; BARRETO, R.; CAMPOS, D. **Alzheimer: um diagnóstico que atinge o paciente e toda a família**. Ebserh, 2023. Disponível em: < <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/comunicacao/noticias/alzheimer-um-diagnostico-que-atinge-o-paciente-e-toda-a-familia>>. Acesso em: 14 de novembro de 2023.

KANG, U. J; FANG, S. (Org.). Doença de Parkinson. In: LOUIS, E. D.; MAYER, S. A.; ROWLAND, L. P. **Tratado de Neurologia**. 13.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. p. 702-720.

KIM, J. J.; KIM, V. S.; KUMAR, V. Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 54, p. 226-231, 2019.

LACERDA, L. D.; SANTOS, A. F.; MARTINS, R. V. Emissão de mercúrio para a atmosfera pela queima de gás natural no Brasil. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 366-369, 2007.

LANE C.A.; HARDY, J.; SCHOTT J.M. Doença de Alzheimer. **Eur J Neurol**, v. 25, n.1, p. 59-70, 2018.

LAUTHARTTE, Leidiane C. et al. Potencial exposição ao mercúrio atmosférico no ambiente ocupacional de comércios de ouro de porto velho, Rondônia. **Química Nova**, v. 41, n. 9, p. 1055-1060, 2018.

LEES, A.J.; HARDY, J.; REVEZ, T. Parkinson's disease. **Lancet**, p. 373:2055, v. 66, 2009.

LEI, Peng; AYTON, Scott; BUSH, Ashley I. The essential elements of Alzheimer's disease. **Revista de Química Biológica**, v. 296, 2021.

LIMA, Márcia da Silva. **O hábito de leitura na prevenção das doenças de Alzheimer e Parkinson: sob a ótica da neurolinguística**. AYA Editora, 2022.

LOBATO, Raquel Vilela Oliveira; LANDIM, Liejy Agnes dos Santos Raposo. Micronutrientes e sistema imunológico na prevenção do COVID-19. **Revista Arquivos Científicos (IMMES)**, v. 4, n. 1, p. 4-7, 2021.

MARTÍNEZ-MARTÍN, Pablo et al. Níveis de gravidade da doença de Parkinson e Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson MDS. **Parkinsonismo e distúrbios relacionados**, v. 21, n. 1, pág. 50-54, 2015.

MASSAROLLO, A. C. D. et al. Relação entre alimentação e imunidade em tempos de pandemia Covid-19. **Acta Elit Salutis**, v. 4, n. 1, p. 1-14, 2021.

Medeiros R. **A doença de Alzheimer como um processo neuroinflamatório** Tese (Doutorado em Farmacologia). 2007. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.

MEZZAROBBA, Leda et al. O papel do zinco, cobre, manganês e ferro nas doenças neurodegenerativas. **Neurotoxicologia**, v. 74, p. 230-241, 2019.

MILANEZ, Laura Gava. Suplementação nutricional na infertilidade feminina e masculina. **Inova Saúde**, v. 12, n. 1, p. 30-46, 2022.

MONTEIRO T.H.; VANNUCCHI H. Funções plenamente conhecidas de nutrientes: Magnésio, **ISLI Brasil-International Life Sciences Institute do Brasil**. São Paulo, 2010, 20p.

MOREIRA, F. R.; MOREIRA, J. C. A importância da análise de especiação do chumbo em plasma para a avaliação dos riscos à saúde. **Química Nova**, v. 27, p. 251-260, 2004.

NETO, H.A (org.). **A Disease Called Alzheimer. Mirabilia Medicinæ** 09 (2017/2). V UNESC Medical Humanities Seminar V Seminário UNESC de Humanidades Médicas V Seminário UNESC de Humanidades Médicas Jul-Dez 2017/ISSN 1676-5818. 2017.

NUNES, Ramom Rachide.; REZENDE, Maria Olímpia Oliveira. **O solo: estrutura e composição**. Editora Cubo. 1. ed. São Carlos, 2022. *E-book*.

OBOUDIYAT, C. et al. Doença de Alzheimer. **Semin Neurol**, v. 33, n.1, p. 313-319, 2013.

OBREGÓN, P. L.; ESPINOZA-QUIÑONES, F. R.; OLIVEIRA, L. G. O. Intoxicações de mercúrio e chumbo com maior prevalência em crianças e trabalhadores no Paraná. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 29, p. 54-66, 2021.

OLIEZER, Renê Seabra. **Análise da presença de metais no esmalte em dentes decíduos de crianças residentes em regiões distintas da cidade de Ribeirão Preto – SP: Relações neurotóxicas e abertura de dados junto às comunidades escolares**. 2020. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, 2020.

OLIVEIRA, S. L. de. **Tratado de Metodologia Científica: projetos de pesquisas, TGI, TCC, monografias, dissertações e teses**. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2002.

PAMPHLETT, Roger; BISHOP, David P. Mercury is present in neurons and oligodendrocytes in regions of the brain affected by Parkinson's disease and co-localises with Lewy bodies. **Plos one**, v. 17, n. 1, p. e0262464, 2022.

PANTALEÃO, S. Q.; CHASIN, A. A. da M. O Chumbo Como Agente Contaminante Do Meio Ambiente. **Revista Acadêmica**, v. 1, n. 1, p. 12, 2014.

PEIXOTO, Daniela Alexandra Silva. **Arilação Intramolecular Catalítica de Iminas e Análogos: Potenciais Fármacos Para as Doenças Neurodegenerativas**. 2015. Dissertação (Mestrado em Inovação Tecnológica, Programa de Pós-Graduação em Sociedade, Ambiente e Qualidade de Vida) Universidade de Evora, Portugal.

PILON, Grazielle Delaroli et al. Intoxicação por chumbo em crianças e sintomas neurológicos. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, p. e161111436031-e161111436031, 2022.

PRADA, S. M.; OLIVEIRA, C. E. S. **A importância do chumbo na história**. Conselho Regional de Química – CRC 4ª Região São Paulo. Publicado em dezembro de 2010. Disponível em: <https://crqsp.org.br/a-importancia-do-chumbo-na-historia/>. Acesso em: 23 de set. 2023.

PURCHASE, Rupert. The link between copper and Wilson's disease. **Science progress**, v. 96, n. 3, p. 213-223, 2013.

REICHERT, Cadiele Oliana et al. Ferroptosis mechanisms involved in neurodegenerative diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 22, p. 8765, 2020.

REIS, L. C DE M. et al. A influência do Zinco, Selênio e Iodo na suplementação alimentar em pessoas com Hipotireoidismo. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 16, p. e268101623719-e268101623719, 2021.

relacionadas à intoxicação por metais pesados. **Revista Brasileira de Nutrição Funcional**, v. 64, n. 1, p. 45-51, 2015.

RODRIGUES, Luzia Cristina Valente. **Estudo da disponibilidade química de chumbo e arsênio em sedimentos de corrente e colunas de sedimentos no Vale do Ribeira, SP**. 2008. Tese (Doutorado em Geociências). Universidade Federal Fluminense, 2008.

RODRIGUES, M. A.; SILVA, P. P.; GUERRA, W. Cobre. **Química nova na escola**, v. 34, n. 3, p. 161-162, 2012.

SANTOS, Júlio César Claudino dos et al. Neurodegeneration with brain iron accumulation associates with late-onset psychiatric symptoms. **Debates em Psiquiatria**, v. 12, p. 1-11, Rio de Janeiro, 2022.

SCHEIBER I.F; MERCER J.F.B; DRINGEN R. Metabolism and functions of copper in brain. **Prog Neurobiol**, v. 1, n. 116, p. 33-57, 2014.

SCHUONZT, Leonardo Pereira. **Estudo de otimização para o sequenciamento da adição de fundentes em um convertedor a oxigênio para produção de aço: um estudo de caso na ArcelorMittal**. 2019. Dissertação (Mestrado em Engenharia de controle e automação). Instituto Federal do Espírito Santo, Serra, 2019.

SEMEDO, Mariana Filipe de Figueiredo Rocha. **Importância médico-legal dos metais essenciais: cobre e zinco**. 2014. Dissertação (Mestrado em Medicina Legal) – Universidade do Porto, Porto – Portugal, 2014.

SERRAZINA, Daniela Carvalho. **Avaliação da exposição a metais pesados em trabalhadores da indústria mineira**. 2017. Dissertação (Mestrado em Biologia Humana e Ambiente). Universidade de Lisboa, 2017.

SHI, Liangqin et al. A associação do ferro e as patologias da doença de Parkinson na degeneração neuronal induzida por MPTP/MPP+ em primatas não humanos e em cultura de células. **Fronteiras na Neurociência do Envelhecimento**, v. 215, 2019.

SIBLERUD, Robert et al. A hypothesis and evidence that mercury may be an etiological factor in Alzheimer's disease. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 24, p. 5152, 2019.

SILVA, Francisco Carlos da. **Avaliação de metais potencialmente tóxicos em zona não saturada da necrópole Nossa Senhora Aparecida, Piedade, SP**. 2018. Tese (Doutorado em Ciências Ambientais) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Sorocaba, São Paulo, 2018.

SILVA, Heloisa Fernanda Lopes da. **Consumo dietético e status de zinco em pacientes com esclerose lateral amiotrófica**. 2016. Dissertação (Mestrado em Nutrição). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2016.

SILVA, Luciana A. et al. Cobre: produção industrial e aplicações. **Química Nova**, v. 42, p. 1154-1161, 2020.

SOARES, F. R.; DE OLIVEIRA, R. G.; DA ROCHA SOBRINHO, H. M. O impacto dos metais pesados na patogênese e progressão da doença de Alzheimer. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 2, p. 9454-9454, 2022.

SOARES, Liliane Catone. **Mercúrio em Solos do Sudeste Brasileiro: Interações e Avaliação da Vulnerabilidade Perante Mercúrio Elementar e Mercúrio (II)**. 2015. Tese (Doutorado em Ciências - Química) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

SOBRAL, L. G. S.; OLIVEIRA, D. M.; LIMA, A. G. Recuperação de zinco de sucata de aço galvanizado. *Série Tecnologia Ambiental*. 2018. 1. Ed. 54 p. ISBN 978-8582610787. **(Livro disponível nas Bibliotecas do SIB)**.

SOLOVYEV, Nikolay et al. Cu, Fe, and Zn isotope ratios in murine Alzheimer's disease models suggest specific signatures of amyloidogenesis and tauopathy. **Journal Biology Chemistry**, v. 296, 2021.

SOUZA, Josiel do Amparo. **A termodinâmica de materiais ferromagnéticos**. 2021.

SOUZA, Karen Giorgeti et al. A influência do zinco no reparo ósseo: Uma revisão de literatura. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 3, 2018.

SQUITTI, Rosanna et al. Non-Ceruloplasmin Copper Identifies a Subtype of Alzheimer's Disease (CuAD): Characterization of the Cognitive Profile and Case of a CuAD Patient Carrying an RGS7 Stop-Loss Variant. **Revista Internacional de Ciências Moleculares**, v. 7, pág. 6377, 2023.

UMEK, Nejc. The effects of biologically important divalent and trivalent metal cations on the cyclization step of dopamine autoxidation reaction: A quantum chemical study. **Jornal Árabe de Química**, v. 10, pág. 104153, 2022.

VALENZUELA, Stella M.; COLLINS-PRAINO, Lyndsey E.; CUIDADO, André. Neuronanomedicina para doença de Alzheimer e Parkinson: progresso atual e um guia para melhorar a tradução clínica. **Cérebro, Comportamento e Imunidade**, 2023.

VARGAS, M. S. N. et al. Avaliação experimental do processo do cobre na cidade de rio das ostras aplicado como método ativo de ensino em engenharia de produção. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 11, p. 26122-26141, 2019.

VASSALLO, Dalton Valentim et al. Efeitos da Exposição Crônica ao Mercúrio sobre a Atividade da Enzima Conversora de Angiotensina e Estresse Oxidativo em Ratos Normotensos e Hipertensos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, p. 374-380, 2019.

WELLER, Mark et al. **Química inorgânica**. Bookman Editora, 2017.

ZEIGELBOIM, B. S. et al. "Avaliação do processamento auditivo central em pacientes com doença de Parkinson," **Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia**, vol. 15, pp. 189-194, 2011.

ZENDRON, Raquel. Mecanismos de neurotoxicidade e doenças neurológicas

ZHU, J. et al. Apelina-36 medeia efeitos neuroprotetores regulando o estresse oxidativo, autofagia e apoptose em camundongos modelo da doença de Parkinson induzida por MPTP. **Pesquisa cerebral**, v. 1726, p. 146493, 2020.