



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Revisão Sistemática da Influência do Mercúrio na Pressão Arterial

Diana Maria da Silva Gonçalves

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Ramiro Pastorinho
Coorientadora: Doutora Ana Catarina Sousa

Covilhã, maio de 2018

Dedicatória

À minha família, ao João

Agradecimentos

Os meus agradecimentos ao meu orientador, Professor Doutor Ramiro Pastorinho, pelo seu espírito crítico, pela sua disponibilidade e apoio à execução deste projeto. Um agradecimento particular à minha coorientadora, Doutora Ana Catarina Sousa, pela forma entusiasta com que acolheu este projeto e por estar presente em todas as fases do seu desenvolvimento. Aos dois, um agradecimento especial por todos os conhecimentos que me transmitiram, por me mostrarem que as maiores aprendizagens se adquirem enfrentando grandes desafios.

Ao grupo STEELab por todos os conhecimentos científicos transmitidos, pela aprendizagem proporcionada nas discussões críticas e pelos bons momentos de convívio.

Agradeço também aos meus pais, pelo amor, dedicação e apoio incondicional, pelos sacrifícios que passaram para que nada me faltasse, por toda a educação e pelos valores humanos que me transmitiram. Ao meu pai, por toda a paciência, por responder a todos os meus pedidos de ajuda. À minha mãe, pelas palavras de incentivo, por me mostrar que não existem problemas sem soluções.

Ao meu irmão, Rui, pela inspiração, por me mostrar que “acreditar” é o caminho da conquista dos nossos objetivos. À minha irmã, Sofia, pelo seu coração de ouro e pela calma que me transmite. À Raquel e ao Gil, pela felicidade que me dão em fazerem parte desta família. Ao meu sobrinho, Lourenço, por me mostrar que a vida é a maior dádiva que podemos ter e que devemos aproveitar o melhor que ela tem para nos oferecer.

Ao João, por todo o carinho, apoio e inspiração, pelos bons conselhos, por me mostrar que a persistência e a perseverança são o segredo para o sucesso.

Por fim, o meu agradecimento sincero a todos os que me acompanharam durante o meu percurso académico, em especial à Catarina, à Sara e à Maria João, pela amizade e porque estarão sempre associadas às boas memórias da Covilhã.

Resumo

Introdução: a hipertensão arterial é o principal fator de risco das doenças cardiovasculares e o mais frequente em Portugal. Existem algumas evidências de o mercúrio poder contribuir para o aumento da hipertensão, no entanto, não existe ainda consenso no seio da comunidade científica. Assim, e por forma a compreender o real impacto da exposição a mercúrio na hipertensão arterial é importante avaliar de uma forma sistemática a informação publicada nos diferentes estudos já realizados.

Objetivo: avaliar a influência da exposição ao mercúrio na hipertensão arterial através de uma revisão sistemática da literatura.

Métodos: nesta revisão sistemática, foram incluídos estudos que avaliassem a influência do mercúrio na pressão arterial de adultos. A pesquisa foi realizada em 5 bases de dados (*Web of Science, Medline/PubMed, Scopus, Scielo e Toxline*). Os títulos e *abstracts* foram avaliados por dois revisores de forma independente. Para cada um dos estudos foi realizada a extração de dados num formulário específico. Os riscos de viés, a qualidade e a robustez da evidência foram avaliados de acordo com o protocolo descrito no “*Navigation Guide Systematic Review Methodology*”. A hipertensão arterial foi o outcome avaliado.

Resultados: foram incluídos 31 estudos que cumpriram os critérios de inclusão definidos. Os estudos, realizados em 10 países diferentes, usaram diferentes tamanhos amostrais (de 101 a 8371 indivíduos), e diferentes matrizes biológicas para quantificação de mercúrio (sangue, urina, cabelo e unhas). Dos 31 estudos incluídos na análise, 4 encontraram associação positiva e 6 não encontraram qualquer associação entre mercúrio e pressão arterial; 16 encontraram associação positiva com a pressão arterial sistólica e/ou diastólica (dos quais 4 não encontraram uma associação estatisticamente significativa); 6 encontraram associação negativa com a pressão arterial (dos quais um não encontrou associação estatisticamente significativa). O corpo da evidência apresenta uma qualidade moderada a baixa, não tendo sido provado o efeito tóxico do mercúrio na pressão arterial.

Discussão: foi encontrada uma grande variabilidade de resultados, não tendo sido possível encontrar uma relação entre os estudos com resultados semelhantes, que justificassem a variabilidade dos *outcomes*. As discrepâncias entre estudos podem ser atribuídas às diferenças na extensão da exposição e nas fontes de mercúrio, tipo de amostra, tamanho amostral e questões metodológicas relacionadas com a quantificação da exposição a mercúrio e medidas de pressão arterial.

Conclusões: não existem evidências suficientes que permitam avaliar a influência da exposição ao mercúrio na pressão arterial devido à inconsistência dos resultados obtidos pelos diferentes estudos.

Palavras-chave

Mercúrio, Contaminantes ambientais, Hipertensão Arterial, Pressão Arterial, Fator de Risco Cardiovascular.

Abstract

Introduction: hypertension is the main risk factor for cardiovascular diseases and the most frequent in Portugal. There are some evidences that mercury may contribute to increased hypertension, however, there is still no consensus within the scientific community. Thus, in order to understand the real impact mercury exposure on hypertension, it is important to perform a systematic assessment of data gathered from the different already published.

Objectives: to evaluate the influence of mercury exposure on hypertension through a systematic review of published literature.

Methods: In this systematic review, studies that evaluated the influence of mercury on adult blood pressure were included. The search was carried out in 5 databases (Web of Science, Medline/PubMed, Scopus, Scielo and Toxline). Titles and abstracts were independently assessed by two reviewers. For each study, data extraction was performed on a specific datasheet. The risks of bias, quality and robustness of the evidence were evaluated according to the protocol described in the "Navigation Guide Systematic Review Methodology". High blood pressure was the outcome evaluated.

Results: 31 studies that met the inclusion criteria were included. These studies, conducted in 10 different countries, used different sample sizes (from 101 to 8371 individuals) and different biological matrices for mercury quantification (blood, urine, hair and nails). Out of the 31 studies included in this analysis, 4 found a positive association and 6 did not find any association between mercury and blood pressure; 16 found a positive association with systolic and/or diastolic blood pressure (4 of which did not find a statistically significant association); 6 found a negative association with blood pressure (1 of which did not find a statistically significant association). The quality of body of evidence is moderate to low, and the toxic effect of mercury on blood pressure has not been proven.

Discussion: a great variability of results was found, and it was not possible to find a relation between studies with similar results that justified the variability of the outcomes. Discrepancies between studies can be attributed to differences on the exposure period and mercury sources, sample type, sample size and methodological issues related to the quantification of mercury and blood pressure measurements.

Conclusion: there is insufficient evidence to evaluate the influence of mercury exposure on blood pressure due to the inconsistency of the results obtained by the different studies.

Keywords

Mercury, Environmental Contaminants, Arterial Hypertension, Blood Pressure, Cardiovascular Risk Factor.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Palavras-chave	v
Abstract.....	vi
Keywords	vii
Lista de Figuras.....	ix
Lista de Tabelas.....	x
Lista de Acrónimos.....	xi
Introdução.....	12
Mercúrio.....	14
Fontes de exposição ao mercúrio.....	15
Perspetiva Histórica.....	16
Metodologia	18
Critérios de seleção de estudos.....	18
Pesquisa	19
Seleção de estudos	20
Extração de dados.....	20
Avaliação do risco de viés, da qualidade e da robustez da evidência	21
Resultados.....	24
Características dos estudos.....	25
Risco de viés.....	30
Qualidade da evidência.....	33
Robustez da evidência	33
Discussão	34
Conclusão	40
Bibliografia.....	41

Lista de Figuras

Figura 1. Ciclo global do mercúrio.....	15
Figura 2. Esquema representativo das principais fontes de exposição a mercúrio para os humanos	16
Figura 3. Diagrama representativo dos passos do protocolo proposto no <i>Navigation Guide</i>	18
Figura 4. Diagrama representativo do protocolo descrito no “Navigation Guide Systematic Review Methodology” usado para classificar a qualidade e a robustez da evidência em humanos.	21
Figura 5. Fatores de avaliação da qualidade do corpo da evidência.	22
Figura 6. Definições das classificações da robustez da evidência.....	23
Figura 7. Diagramas das etapas seguidas durante o processo de seleção dos estudos	24
Figura 8. Distribuição geográfica, por país, do número de publicações que avaliaram a influência do mercúrio na pressão arterial de determinada população e que foram incluídos na revisão sistemática.	25
Figura 9. Diagrama representativo do número de estudos para os quais cada uma das diferentes matrizes biológicas foi usada para quantificar os níveis de exposição ao mercúrio.	28
Figura 10. Diagrama representativo das diferentes matrizes utilizadas (urina, sangue, cabelo e unhas), para quantificar as concentrações de mercúrio.....	30
Figura 11. Avaliação do risco de viés (em percentagem do total de estudos incluídos).	31
Figura 12. Avaliação dos vários fatores de risco de viés individualizados para cada um dos estudos.....	32

Lista de Tabelas

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão.	20
Tabela 2. Sumário dos estudos incluídos na revisão sistemática em que foi estudada a associação entre mercúrio e a pressão arterial (PA).	26
Tabela 3. Sumário dos estudos incluídos na revisão sistemática em que foi estudada a associação entre mercúrio e a pressão arterial sistólica (PAS) e/ou pressão arterial diastólica (PAD).	27
Tabela 4. Avaliação da qualidade do corpo da evidência.	33

Lista de Acrónimos

AVC	Acidente Vascular Cerebral
DALYS	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
DCV	Doenças Cardiovasculares
EtHg	Etilmercúrio
GEF	<i>Global Environmental Facility</i>
Hg	Mercúrio
Hg ⁰	Mercúrio elementar
Hg ²⁺	Mercúrio inorgânico ou mercúrio mercúrico
HTA	Hipertensão Arterial
MeHg	Metilmercúrio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PECO	População, Exposição, Comparação e <i>Outcomes</i>
PHYSA	<i>Portuguese Hypertension and Salt Study</i>
PM 2.5	<i>Particulate Matter 2.5</i> , Partículas com diâmetro aerodinâmico inferior a 2,5µm
POPs	Poluentes Orgânicos Persistentes
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>

Introdução

Segundo a Sociedade Portuguesa de Hipertensão, a pressão arterial (PA) é a força com que o sangue circula no interior das artérias do corpo. A pressão arterial sistólica (PAS) corresponde ao momento em que o coração contrai, enviando o sangue para todos os órgãos. A pressão arterial diastólica (PAD) corresponde ao momento em que o coração relaxa, para que este se volte a encher de sangue (1). Quando esta pressão se encontra elevada de forma crónica, estamos perante uma situação de hipertensão arterial (HTA).

O diagnóstico de hipertensão arterial define-se como valores da PAS iguais ou superiores a 140 mmHg e/ou da PAD iguais ou superiores a 90 mmHg, obtidos em várias medições e em diferentes ocasiões, em pacientes com idade superior a 18 anos (2).

Em 2010, estimou-se que a HTA tenha causado 9,4 milhões de mortes, a nível mundial, e que tenha sido responsável por 7% da carga da doença (medidas em DALYS) (3). Em 2014, a prevalência mundial de HTA em adultos, com idade igual ou superior a 18 anos, foi de 22% (3).

A HTA é o principal fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) (4). Quanto maior for a PA, maior é o risco de dano ao coração e aos vasos sanguíneos de outros órgãos, como o cérebro e o rim (5). Se não controlada, pode causar acidente vascular cerebral (AVC), eventos coronários, como enfarte agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca, insuficiência renal, demência e cegueira. A HTA contribui para 45% do total de mortes por doença cardíaca e 51% das mortes por AVC, a nível mundial (6). As DCV são a principal causa de morbi-mortalidade a nível nacional, são responsáveis por um terço de todas as mortes, causando sofrimento humano e sobrecarregando as despesas do Serviço Nacional de Saúde (3,7). Em 2014, por exemplo, os medicamentos anti-hipertensores foram responsáveis por uma despesa de 197,8 milhões de euros em Portugal continental (8).

A hipertensão arterial contribui para o aumento da mortalidade evitável por DCV, sendo o fator de risco modificável mais frequente em Portugal (9). Segundo o estudo PHYSA (10), desenvolvido pela Sociedade Portuguesa de Hipertensão em 2011-2012, a prevalência de hipertensão na população adulta em Portugal foi de 42,2% (44,4% em homens e 40,2% em mulheres). Em 2014, as DCV foram responsáveis por 29% das mortes nos homens e por 36% das mortes nas mulheres (11).

Dado o elevado peso que as DCV têm para o bem-estar dos cidadãos e para os orçamentos dos países, é urgente prevenir o seu principal fator de risco. Desta forma, é necessária uma intervenção a nível da prevenção primordial da hipertensão. Quando se fala na prevenção da hipertensão arterial, grande parte da literatura refere-se à prevenção primária focando-se

principalmente no controlo do peso, no exercício físico e na diminuição da ingestão de sal e de álcool. No entanto, têm surgido evidências de outros fatores que influenciam o aumento da pressão arterial, nomeadamente a exposição a contaminantes ambientais. Segundo a OMS, a poluição atmosférica é responsável por 13% das doenças cardiovasculares, e a poluição do ar das habitações por 17% das mesmas (12). Existe uma associação positiva entre a exposição, a curto e longo prazo, a poluentes ambientais e o aumento do risco de hipertensão arterial (13). A exposição a partículas finas (PM_{2.5}), por exemplo, está associada ao aumento do risco de hipertensão (14) e alguns estudos sugerem que a exposição a Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs) também está associada ao aumento do risco de hipertensão.

Para além destes fatores, alguns metais tóxicos tais como o cádmio, o arsénio (15,16), e o chumbo tem efeitos ao nível da pressão arterial (17). Existem também alguns estudos que sugerem que o mercúrio poderá contribuir para o aumento da hipertensão (18-22), no entanto outros estudos sugerem que não existe associação (23-26). Considerando que não existe ainda consenso no seio da comunidade científica sobre o efeito do mercúrio na hipertensão arterial e que os humanos se encontram expostos numa base contínua, o estudo do efeito do mercúrio na hipertensão reveste-se de particular importância. O efeito do impacto do mercúrio na hipertensão pode ser estudado através da implementação de novos estudos epidemiológicos. No entanto, dada a existência de diversos estudos na literatura, e considerando que as conclusões variam de estudo para estudo, é importante e necessário avaliar a informação de uma forma sistemática dos estudos já publicados. As revisões das evidências científicas são importantes não só para a tomada de decisão das agências governamentais e das indústrias sobre a exposição a substâncias químicas, como também para a tomada de decisões de tratamento na prática clínica.

Assim, o objetivo desta dissertação de mestrado é avaliar a influência da exposição ao mercúrio na hipertensão arterial através de uma revisão sistemática para um melhor entendimento das evidências encontradas na literatura.

Mercúrio

O mercúrio (Hg) é um metal inodoro, líquido à temperatura ambiente, que existe na natureza sob diferentes formas químicas (27), nomeadamente mercúrio elementar, mercúrio orgânico e mercúrio inorgânico (18,28). A sua circulação no ecossistema, a sua capacidade de bioacumulação, as vias de exposição ao ser humano, os seus efeitos biológicos e a sua toxicidade dependem da forma química em que este metal se encontra (29):

- **Mercúrio elementar (Hg^0):** É o único metal em estado líquido à temperatura ambiente, entrando na atmosfera em estado gasoso (30). É altamente lipossolúvel, rapidamente absorvido por inalação e pobremente absorvido via gastro-intestinal (28).
- **Mercúrio inorgânico (Hg^{2+}):** É pouco lipossolúvel e tem fraca absorção pelo trato gastro-intestinal (28). É o produto do metabolismo do vapor de mercúrio elementar ou do metilmercúrio (MeHg), sendo tóxico para os humanos (31).
- **Mercúrio orgânico:** É a forma de exposição mais frequente ao mercúrio e a mais perigosa. Frequentemente encontrado como metilmercúrio (MeHg) e etilmercúrio (EtHg) (32), é altamente lipossolúvel e é principalmente absorvido pelo trato gastro-intestinal (28).

O ciclo global do mercúrio encontra-se descrito na Figura 1. De uma forma sumária, o vapor de mercúrio (Hg^0) é emitido para a atmosfera tanto por fontes naturais (vulcões, incêndios florestais, poeiras do solo e superfícies aquáticas), como por fontes antropogénicas (centrais de combustão de carvão, incineração de resíduos, exploração mineira de ouro) (33,34). Estima-se que 30% das emissões para a atmosfera são provenientes de fontes antropogénicas, 10% de fontes naturais e 60% de reemissões do mercúrio acumulado nos solos e nos oceanos (27).

Uma vez na atmosfera, o Hg^0 permanece nela por cerca de 6 meses a dois anos (35). O vapor de mercúrio é lentamente convertido em mercúrio mercúrico (Hg^{2+}), por um processo oxidativo que não está completamente entendido, sendo precipitado juntamente com a chuva para a superfície da terra (36). Uma parte desse mercúrio é novamente convertida em vapor, voltando à atmosfera, depositando-se a restante nos sedimentos aquáticos como mercúrio inorgânico (Hg^{2+}). O mercúrio inorgânico é transformado em mercúrio orgânico por microorganismos dos sedimentos aquáticos, sendo convertido em metilmercúrio (MeHg) (37), que é mais tóxico e tem maior biodisponibilidade do que o mercúrio elementar (27). O metilmercúrio entra na cadeia alimentar aquática, contaminando peixes desde a base da cadeia alimentar até ao topo, atingindo elevadas concentrações nos tecidos de peixes predadores, como o tubarão, o atum, o peixe-espada, ou a cavala (38). Estes peixes

predadores têm até 20 vezes mais metilmercúrio do que os não-predadores, como por exemplo o bacalhau (39).

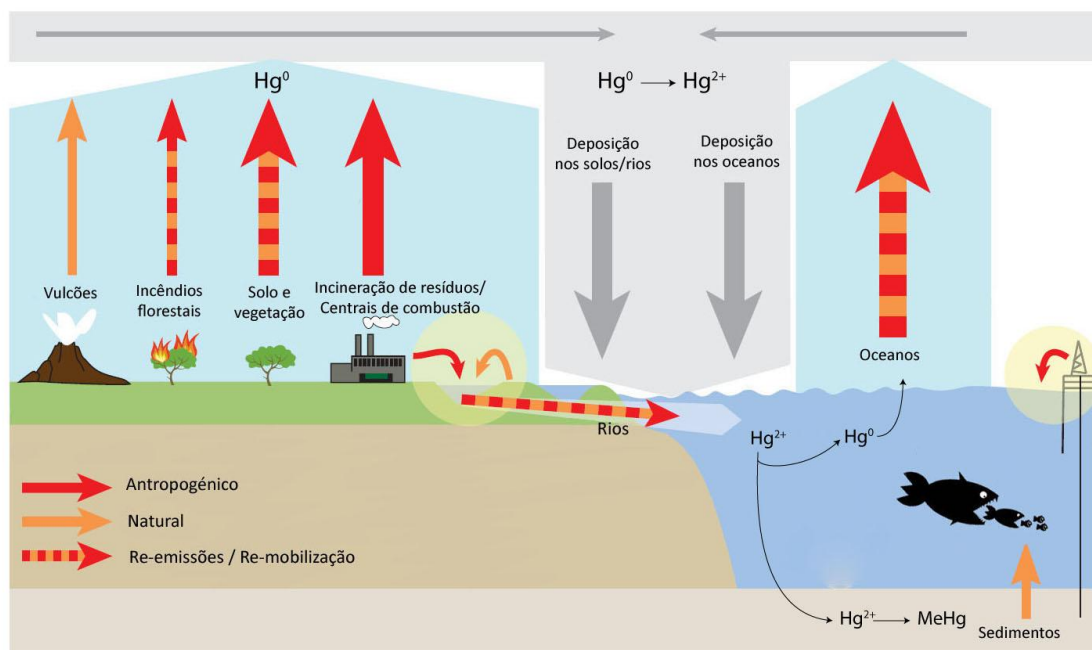


Figura 1. Ciclo global do mercúrio. Adaptado de UNEP (2013) (27).

Fontes de exposição ao mercúrio

A maior parte da população encontra-se exposta ao mercúrio, não só através do consumo de peixes, como também de outros produtos alimentares, como arroz e aves alimentadas com farinha de peixe (40). Para além disso, existem outros produtos que contêm mercúrio e que são usados pelas pessoas no seu dia-a-dia, como é o caso dos cosméticos (rímel e cremes faciais), de alguns medicamentos, dos dispositivos eletrónicos, das lâmpadas fluorescentes economizadoras de energia e das baterias (27) (Figura 2). Alguns equipamentos dos cuidados de saúde também contêm mercúrio, como é o caso dos esfigmomanómetros e dos termómetros, no entanto estão cada vez mais em desuso (40). A comercialização dos termómetros de mercúrio, por exemplo, está proibida em Portugal desde 2009 (41). Tendo em conta os efeitos negativos na saúde humana e nos ecossistemas várias medidas restritivas foram aplicadas a nível governamental e intergovernamental. Em Agosto de 2017, o mercúrio foi regulamentado à escala global através da Convenção de Minamata. Esta convenção é um tratado global que tem como objetivo proteger a saúde humana e o meio ambiente das emissões antropogénicas de mercúrio e compostos de mercúrio, através da proibição de novas minas de mercúrio, da redução do uso de mercúrio em vários produtos, de medidas de controlo sobre as emissões de mercúrio para a atmosfera, solos e água e da regulamentação da mineração de ouro (33). Espera-se que, a partir de 2020 seja proibido o fabrico e a importação ou exportação de muitos destes produtos (33). Assim é expectável que durante as

próximas décadas os efeitos deletérios do mercúrio na saúde pública sejam substancialmente reduzidos.

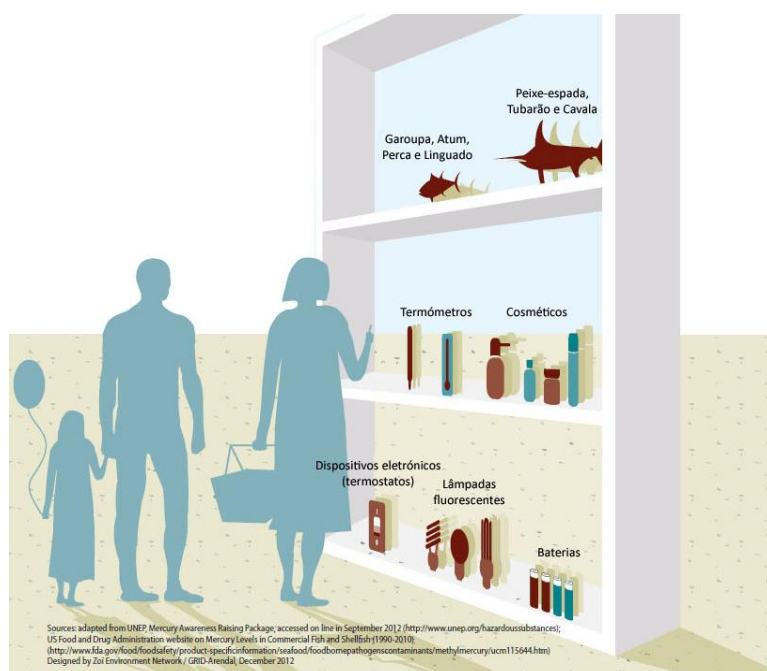


Figura 2. Esquema representativo das principais fontes de exposição a mercúrio para os humanos. Adaptado de “UNEP” (2013) (40).

Perspetiva Histórica

A preocupação com os efeitos tóxicos do mercúrio começou com os eventos em Minamata. Em 1956, na cidade de Minamata do Japão, foram identificados os primeiros casos de doentes com distúrbios neurológicos derivados da contaminação por mercúrio. O primeiro caso documentado foi o de uma criança hospitalizada por sintomas neurológicos atípicos: convulsões e dificuldades na marcha e na fala (42). Após este evento foram aparecendo mais casos com sintomas semelhantes, tornando-se o tratamento dos mesmos um desafio, uma vez que a causa permanecia desconhecida. Os sintomas incluíam ataxia, parestesia dos membros, danos sensoriais envolvendo a visão e a audição, fraqueza e, nos casos mais extremos, paralisia e morte. Nesse mesmo ano, denominaram este quadro como “Doença de Minamata”, tendo sido oficialmente reconhecida.

Só em 1959 identificaram a causa da doença: consumo de peixe e outros alimentos aquáticos, contaminados por mercúrio proveniente de descargas da indústria de acetaldeído e ácido acético na baía de Minamata. Essa mesma indústria tomou as primeiras medidas de redução da poluição que, mais tarde, se mostraram ineficazes, levando a que se comesçassem a

discutir processos de indenização aos lesados (40). Entre 1960 e 1980 foram identificadas a nível mundial intoxicações por mercúrio ou produtos contendo mercúrio em vários países, como foram os casos do Paquistão, Gana e Guatemala (40).

A partir da década de 90, e sob os auspícios da *Global Environmental Facility* (GEF), fundada em 1992 na *Earth Summit* do Rio de Janeiro, foram realizados vários projetos que visavam reduzir o uso de mercúrio nos processos industriais e na exploração mineira artesanal de ouro em pequena escala, reduzir as emissões atmosféricas de mercúrio, melhorar a capacidade de armazenamento de mercúrio e de gestão dos resíduos e dos locais contaminados e melhorar a informação científica a nível de cada país (43).

Desde então, vários encontros internacionais têm sido realizados para debater questões relacionadas com a contaminação ambiental por mercúrio, uma preocupação que começou a ser partilhada por todos os países (40).

Metodologia

A presente revisão sistemática foi elaborada de acordo com o *Navigation Guide*, um método sistemático e rigoroso de síntese de pesquisa, destinado a otimizar a transparência e reduzir o viés na avaliação de informações de saúde ambiental. A Figura 3 sumariza os diferentes passos da revisão sistemática da literatura de acordo com o protocolo proposto pelo *Navigation Guide*.

O protocolo completo foi registado na base de dados internacional de registo de revisões sistemáticas PROSPERO, com o número de pedido de registo 94586.

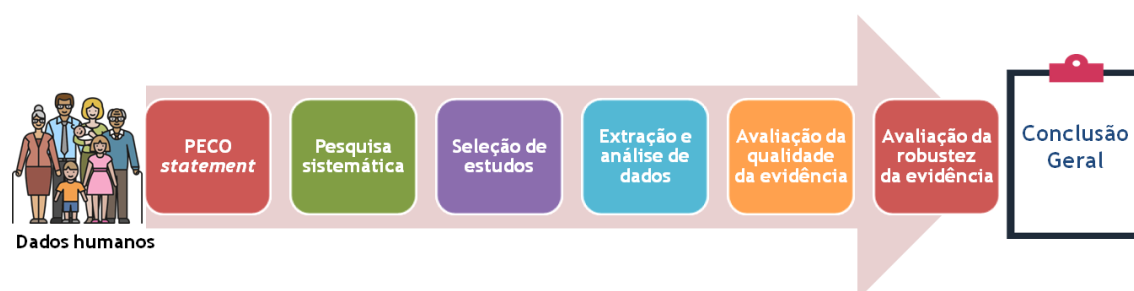


Figura 3. Diagrama representativo dos passos do protocolo proposto no *Navigation Guide*.

Critérios de seleção de estudos

De forma a responder à questão “O mercúrio induz hipertensão arterial?”, foram selecionados os estudos que abordam as características descritas no *PECO Statement*.

PECO Statement:

PECO é uma ferramenta usada para responder a uma questão de impacto na saúde através de uma revisão sistemática de vários estudos. O acrónimo significa “População/Participantes”, “Exposição”, “Comparação” e “Outcomes”.

- **População:** Humanos de idade superior a 18 anos.
A população foi restringida a adultos, sendo excluídos os estudos em crianças porque a pressão arterial na idade pediátrica varia com a idade, sexo e estatura, sendo impossível utilizar um valor único da PA para definir a hipertensão, como acontece no adulto (44). Ao estudar apenas a população adulta, uniformizamos a nossa população de estudo.
- **Exposição:** Exposição a mercúrio, definida pela concentração de mercúrio.

A exposição é definida pela quantificação analítica do mercúrio (independentemente da sua especiação) em amostras humanas. Essas amostras podem ser diversas e incluir, por exemplo, sangue, urina, cabelo e unhas.

- **Comparação:** Humanos expostos a baixos níveis de mercúrio com humanos expostos a níveis mais elevados de mercúrio.

A comparação em estudos ambientais é normalmente feita de acordo com gradientes de concentração, comparando assim diversos grupos com concentrações de mercúrio diferentes. Esta abordagem deve-se ao facto de não ser possível encontrar populações não expostas.

- **Outcomes:** Efeitos na pressão arterial sistólica e/ou diastólica.

Os *outcomes* incluem efeitos quantificados na pressão arterial sistólica e/ou diastólica. Apenas foram considerados os estudos em que os valores de hipertensão foram obtidos por medição direta, tendo sido excluídos os estudos que lidavam com valores de hipertensão recolhidos através de questionários aos sujeitos da amostra, dado o carácter impreciso dos dados. A medição direta da hipertensão é uma forma mais objetiva de obter os valores.

Pesquisa

A pesquisa foi realizada em dezembro de 2017, de forma independente, por dois revisores, tal como recomendado no *Navigation Guide*. Foram utilizadas as seguintes bases de dados eletrónicas: *Web of Science*, *Medline/PubMed*, *Scopus*, *Scielo* e *Toxline*. Para cada base de dados, foi utilizada a seguinte combinação de termos: (“Mercury” OR “Methylmercury”) AND (“Blood pressure” OR “cardiovascular” OR “hypertension” OR “hypotension” OR “preeclampsia” OR “pre eclampsia” OR “pre-eclampsia” OR “endothelial” OR “vascular”). A pesquisa foi limitada a artigos com dados originais escritos em Inglês, Português ou Espanhol, sendo excluídos os editoriais, comentários, artigos de revisão e capítulos de livro, relatórios de casos clínicos, e *abstracts* não disponíveis para consulta. Os critérios de inclusão e exclusão encontram-se descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão.

Inclusão	Exclusão
<ul style="list-style-type: none"> • Artigos com dados originais em humanos. • Adultos (> 18 anos). • Mercúrio (ou as suas espécies) quantificado em qualquer matriz biológica (sangue, cabelo, urina ou unhas). • Avaliação direta da pressão arterial. • Abordagem da influência do mercúrio na pressão arterial. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os dados do estudo não são originais ou a amostra estudada não inclui humanos. • A população estudada não inclui adultos. • A exposição a mercúrio não foi quantificada. • A pressão arterial como <i>outcome</i> não foi incluída. • A associação entre mercúrio e pressão arterial não foi abordada. • A avaliação da pressão arterial foi feita através de questionários, ou qualquer outro método que não seja medição direta. • Não foi encontrada evidência em humanos.

Seleção de estudos

Os estudos foram selecionados de forma independente por dois revisores. Após a pesquisa, os artigos com título relevante foram manualmente importados para o *software Mendeley Desktop* pelo revisor 1. No caso do revisor 2, todos os títulos foram importados diretamente para o *software Endnote X7* e só depois os títulos relevantes foram selecionados, sendo descartados os restantes artigos. Seguidamente, foi realizada a remoção automática dos artigos duplicados, através do *software Mendeley Desktop* ou *Endnote X7*. Na fase seguinte, os *abstracts* foram sistematicamente avaliados de forma independente pelos dois revisores. Aqueles que foram considerados relevantes foram posteriormente lidos na íntegra para confrontação com os critérios de inclusão e exclusão. Foram igualmente selecionados para leitura integral os artigos que não tinham *abstract* disponível ou nos quais a leitura do *abstract* era inconclusiva. Nas situações de desacordo quanto à elegibilidade de um estudo, houve intervenção de um terceiro revisor.

Extração de dados

Cada um dos estudos incluídos na revisão foi sujeito a extração de dados, sendo registados num formulário os seguintes dados: referência e primeiro autor, ano de publicação, *URL*, língua, país ou região da população em estudo, características dos participantes, tipo de estudo, matrizes biológicas nas quais foi quantificado o mercúrio, idade média dos participantes, tamanho da amostra (casos/controlos), espécies de mercúrio avaliadas,

concentração de mercúrio nas matrizes (casos/controlos), pressão arterial medida (casos/controlos), *Odds Ratio* e intervalo de confiança (95% CI).

Avaliação do risco de viés, da qualidade e da robustez da evidência

O viés é um erro sistemático que pode sub ou sobrestimar o efeito de determinada substância. O risco de viés de cada um dos estudos foi avaliado seguindo o protocolo descrito no “*Navigation Guide Systematic Review Methodology*” (45) (Figura 4).

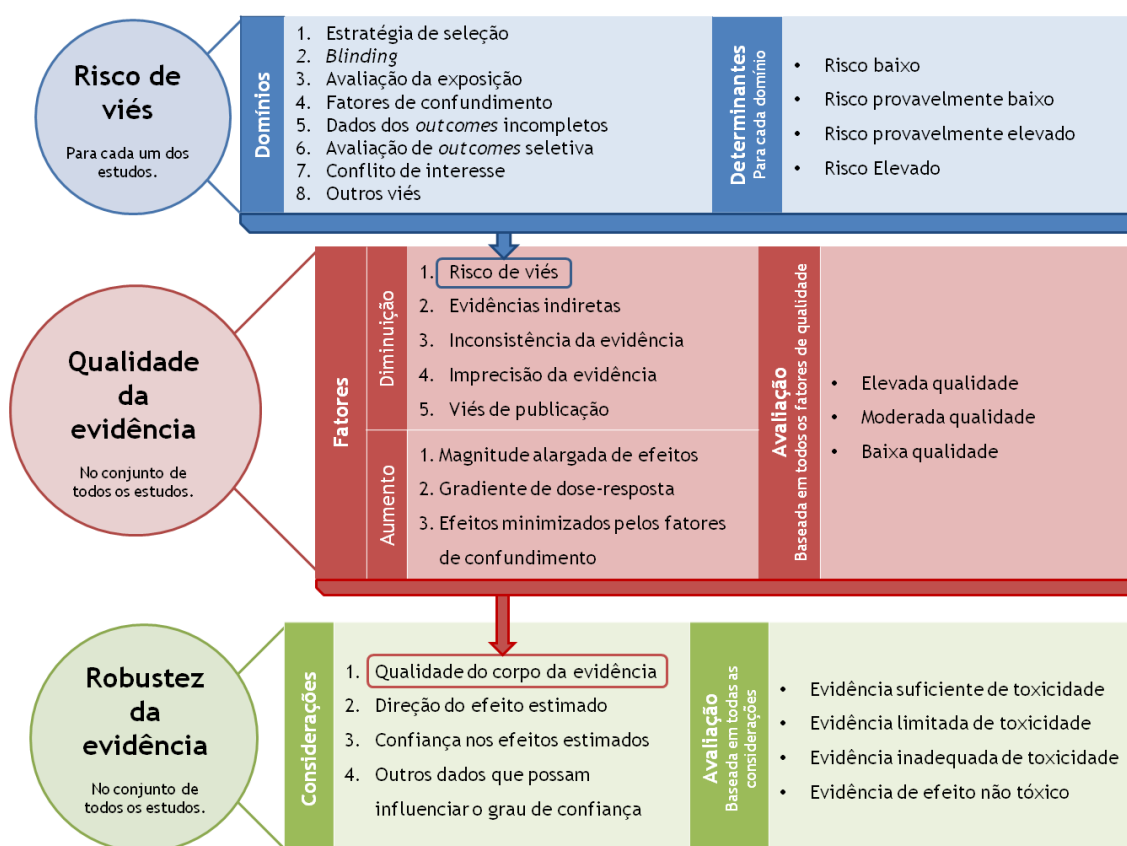


Figura 4. Diagrama representativo do protocolo descrito no “*Navigation Guide Systematic Review Methodology*” usado para classificar a qualidade e a robustez da evidência em humanos. Figura adaptada de *Johnson et al.* (46).

Existem 8 grandes domínios para a avaliação do risco de viés, sendo cada um dos domínios classificado de “risco baixo”, “risco provavelmente baixo”, “risco provavelmente elevado” ou “risco elevado” de viés (46):

- **Estratégia de seleção:** Os protocolos de seleção dos participantes e os critérios de inclusão/exclusão aplicados foram semelhantes ao longo dos grupos em estudo;

- **Blinding:** os autores avaliaram os *outcomes* sem terem conhecimento da exposição da população em estudo;
- **Avaliação da exposição:** o risco de erro de quantificação da exposição é minimizado através de métodos validados;
- **Fatores de confundimento:** potenciais fatores de confundimento foram apropriadamente tidos em conta;
- **Dados dos *outcomes* incompletos:** quaisquer dados de *outcomes* omitidos não são suscetíveis de introduzir viés;
- **Avaliação de *outcomes* seletiva:** todos os *outcomes* especificados nos métodos foram relatados;
- **Conflito de interesse:** estudo livre de apoios financeiros de uma entidade com interesse num determinado resultado do estudo em questão;
- **Outros vieses:** não foram encontrados outros possíveis riscos de viés.

A qualidade da evidência é avaliada no conjunto de todos os artigos incluídos nesta revisão sistemática, sendo inicialmente classificada como “moderada qualidade”. Esta classificação pode transitar para “baixa qualidade”, de acordo com os fatores de diminuição da qualidade (-1 ou -2), ou para “elevada qualidade”, de acordo com os fatores de aumento da qualidade (+1 ou +2) (46,47) (Figura 5).

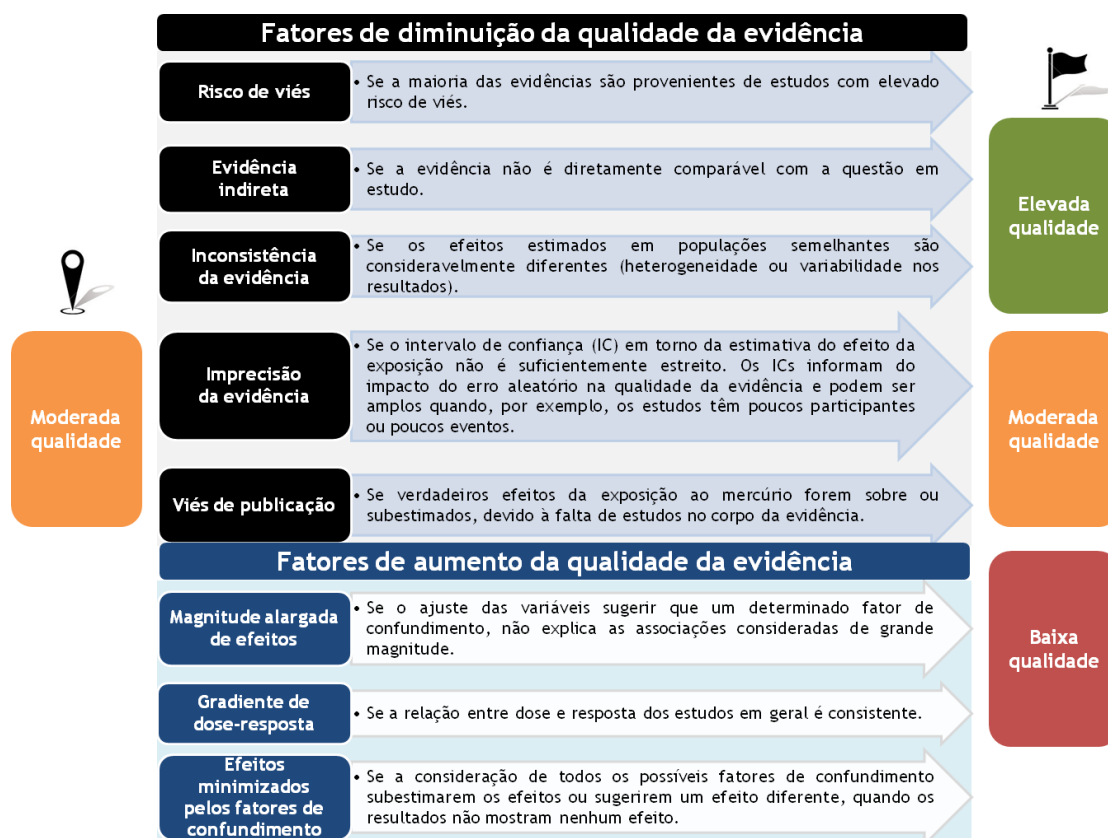


Figura 5. Fatores de avaliação da qualidade do corpo da evidência.

A robustez da evidência é avaliada no conjunto de todos os artigos incluídos na revisão sistemática. Inclui a combinação de 4 considerações (Figura 4) nomeadamente: a qualidade do corpo da evidência, a direção do efeito estimado, a confiança nos efeitos estimados (probabilidade de um novo estudo alterar a nossa conclusão) e outros dados que possam influenciar o grau de confiança.

A avaliação final representa o grau de certeza da evidência de toxicidade do mercúrio (Figura 6).

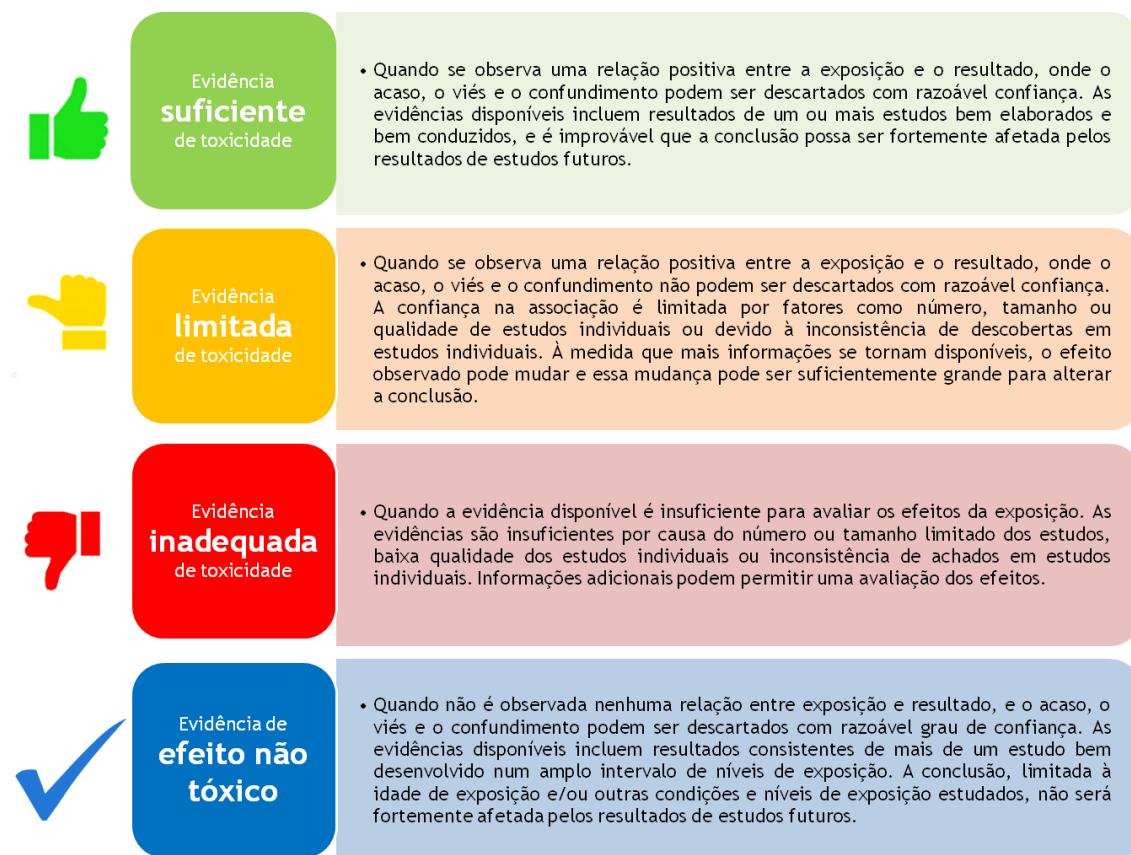


Figura 6. Definições das classificações da robustez da evidência.

Resultados

A pesquisa realizada pelo revisor 1 nas bases de dados obteve 8136 resultados. Desses, 485 foram manualmente importados para o *software Mendeley Desktop*, de acordo com os títulos mais relevantes. Posteriormente, 216 foram removidos com recurso à função de remoção de duplicados do *software Mendeley Desktop*. Dos 269 sobrantes, 57 foram considerados elegíveis após leitura dos *abstracts*. Para o revisor 2, a pesquisa nas bases de dados obteve 8116 resultados. Todos os artigos foram importados diretamente para o *software Endnote X7* que procedeu à exclusão de 4065 duplicados. Dos 4051 artigos mantidos, 276 foram selecionados de acordo com o título e, após a leitura dos *abstracts*, foram mantidos 74 artigos. Nesta fase, o terceiro revisor avaliou os artigos discordantes entre o revisor 1 e 2 e foram selecionados para avaliação do texto integral 74 artigos. Após avaliação do texto integral desses estudos de forma independente pelos dois revisores, 31 foram incluídos na revisão sistemática. O protocolo seguido para a seleção dos estudos encontra-se resumido na Figura 7.

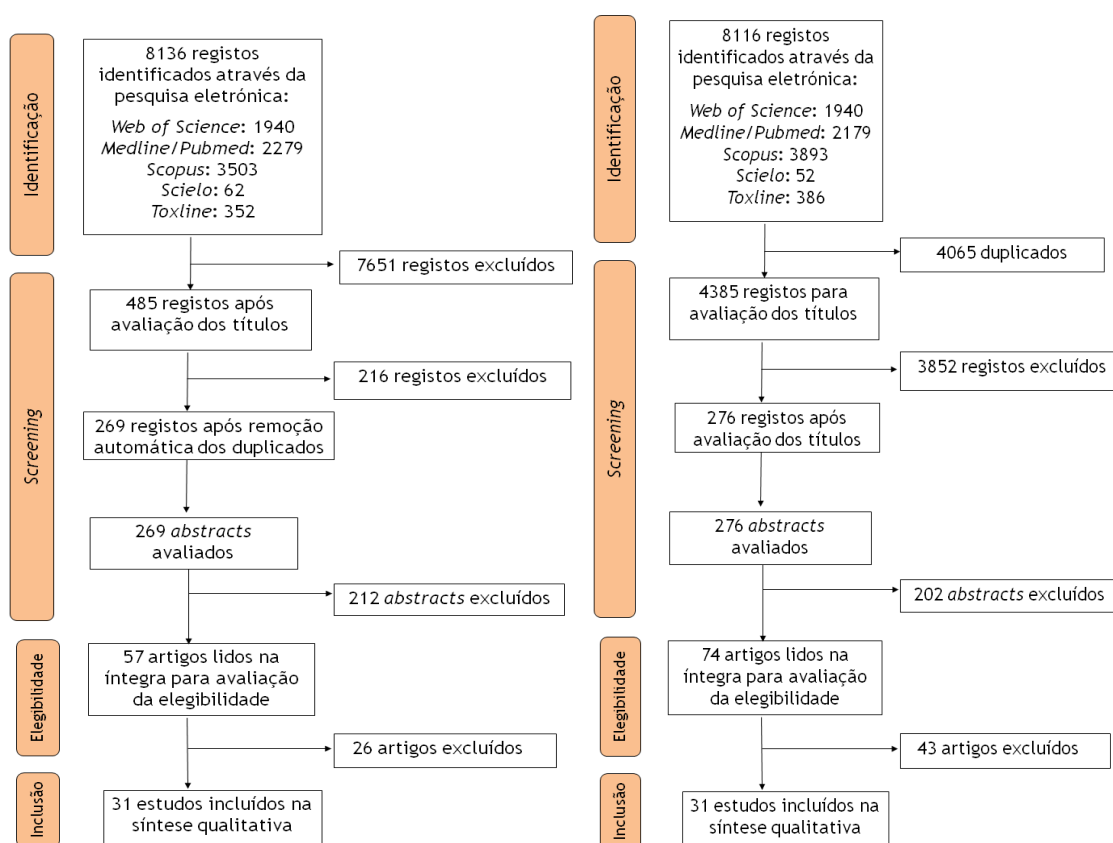


Figura 7. Diagramas das etapas seguidas durante o processo de seleção dos estudos.

À esquerda o fluxograma seguido pelo revisor 1 e à direita o fluxograma do revisor 2.

Características dos estudos

Dos 31 estudos incluídos na análise, 9 foram realizados nos Estados Unidos da América (E.U.A.), 5 no Canadá, 6 na Coreia, 2 no Brasil (Amazônia), 2 na Gronelândia, 2 na China, 1 na Finlândia, 1 na Suécia, 1 no Gana e 1 no Paquistão (Figura 8). O estudo mais antigo incluído nesta revisão data de 2002 (24), tendo o maior n.º de estudos sido publicado no ano de 2013 (N=5). Os estudos usaram diferentes tamanhos amostrais, variando o número de recrutados entre 101 (48) e 8371 (49), sendo que os que incluíram tamanhos amostrais maiores foram realizados em populações da Coreia (N=8371) (49) e E.U.A. (N=6607) (50) e os menos robustos em termos amostrais foram realizados nos E.U.A. (N=101) (48) e na Suécia (N=106) (24) (Tabela 2 e 3).

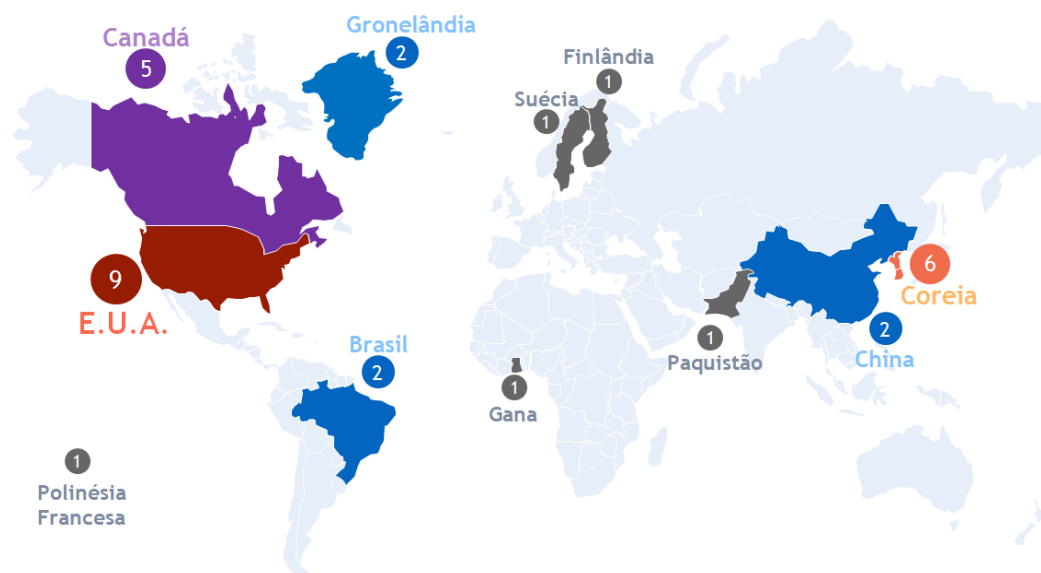


Figura 8. Distribuição geográfica, por país, do número de publicações que avaliaram a influência do mercúrio na pressão arterial de determinada população e que foram incluídos na revisão sistemática.

Tabela 2. Sumário dos estudos incluídos na revisão sistemática em que foi estudada a associação entre mercúrio e a pressão arterial (PA), com indicação da referência, tamanho da amostra (N), a localização geográfica (Países) e o tipo de matrizes nas quais o mercúrio foi quantificado (Matrizes). A notação (+) na última coluna significa que foi encontrada uma associação positiva entre mercúrio e PA e a notação (SA), denota que não foi encontrada associação (SA-Sem Associação).

PA	Matrizes	N	Países	População	Referência
+	Urina	423	Paquistão	Residentes urbanos da cidade de Hyderabad	<i>Afridi et al. (2014)</i> (19)
		1004	China	Pacientes do hospital da cidade de Wuhan	<i>Wu et al (2018)</i> (22)
	Sangue	423	Paquistão	Residentes urbanos da cidade de Hyderabad	<i>Afridi et al. (2014)</i> (19)
		919	Coreia	KNHANES 2008-2010	<i>Choi et al. (2015)</i> (20)
		3800		KNHANES 2008-2009	<i>Kim et al.(2014)</i> (21)
	Cabelo	423	Paquistão	Residentes urbanos da cidade de Hyderabad	<i>Afridi et al. (2014)</i> (19)
		101	E.U.A.	Participantes do estudo do sono de Wisconsin	<i>Bautista et al. (2009)</i> (48)
SA	Urina	2865	E.U.A.	US NHANES 2009-2010	<i>Shiue et al. (2014)</i> (26)
	Sangue	288	E.U.A.	Consumidores de peixe de Long Island (NY)	<i>Miller et al. (2017)</i> (25)
		106	Suécia	Residentes do distrito de Kungsholmen de Estocolmo com idade entre 81-94 anos	<i>Johansson et al. (2002)</i> (24)
	Cabelo	621	Brasil	Comunidades da Amazônia	<i>Dórea et al. (2005)</i> (23)
		1857	Finlândia	Homens do este da Finlândia	<i>Virtanen et al. (2012)</i> (51)
	Unhas	4508	E.U.A.	Birmingham, Chicago, Minneapolis e Oakland	<i>Xun et al. (2011)</i> (52)

Tabela 3. Sumário dos estudos incluídos na revisão sistemática em que foi estudada a associação entre mercúrio e a pressão arterial sistólica (PAS) e/ou pressão arterial diastólica (PAD), com indicação do tamanho da amostra (N), a localização geográfica (Países), a população estudada (População), e o tipo de matrizes nas quais o mercúrio foi quantificado (Matrizes). A notação (+) nas últimas colunas significa que foi encontrada uma associação positiva entre mercúrio e PAS e/ou PAD; a notação (-) significa que foi encontrada uma associação negativa entre mercúrio e PAS e/ou PAD; a notação (^a) diz respeito a resultados sem significância estatística e a notação (SA), denota que não foi encontrada nenhuma associação (SA-Sem Associação).

PAS	PAD	Matrizes	N	Países	População	Referência
+	+	Sangue	2169	Canadá	Adultos Inuit do Ártico	<i>Hu et al. (2017) (53)</i>
			732		Comunidades de Nunavik	<i>Valera et al. (2009) (54)</i>
			8371	Coreia	KNHANES 2008-2009	<i>Park et al. (2016) (49)</i>
		Cabelo	236	Coreia	Indivíduos saudáveis	<i>Hong et al. (2013) (55)</i>
			1589		Residentes em área industrial	<i>Lim et al. (2010) (56)</i>
+	SA	Sangue	205	Canadá	14 comunidades costeiras-Nunavik	<i>Valera et al. (2008) (57)</i>
		Sangue (Cordão umbilical)	263	E.U.A.	Mulheres pela 1ª vez em trabalho de parto	<i>Wells et al. (2017) (58)</i>
	(+)ª	Sangue	1240	E.U.A.	Mulheres 16-49 anos (US NHANES 1999-2000)	<i>Vupputuri et al. (2005) (59)</i>
		Cabelo	251	Brasil	6 comunidades da Amazônia	<i>Fillion et al. (2006) (60)</i>
(+)ª	+	Urina	823	China	Indivíduos >40 anos da cidade de Wuhan	<i>Wu et al. (2017) (61)</i>
		Sangue	2114	Coreia	Áreas metropolitanas/urbanas e rurais	<i>Eom et al. (2014) (62)</i>
		Cabelo	262	E.U.A.	Profissionais de medicina dentária- Michigan	<i>Goodrich et al. (2013) (63)</i>
(+)ª	(+)ª	Sangue	724	Canadá	7 comunidades Cree do Quebec (James Bay)	<i>Valera et al. (2011) (64)</i>
			180	Polinésia Francesa	Residentes de Papeete e Tubuai nascidos nas Ilhas Austrais	<i>Valera et al. (2011) (65)</i>
			101	E.U.A.	Participantes do estudo do sono de Wisconsin	<i>Bautista et al. (2009) (48)</i>
		Cabelo	101	E.U.A.	Participantes do estudo do sono de Wisconsin	<i>Bautista et al. (2009) (48)</i>
			724	Canadá	7 comunidades Cree do Quebec (James Bay)	<i>Valera et al. (2011) (64)</i>
(+)ª	(-)ª	Urina	171	Gana	Kejetia (comunidade de exploração mineira de ouro) e Gorogo (comunidade agrícola)	<i>Rajae et al. (2015) (66)</i>
		Cabelo				
-	(-)ª	Urina	262	E.U.A.	Profissionais de medicina dentária de Michigan	<i>Goodrich et al. (2013) (63)</i>
			6607		US NHANES 2003-2006	<i>Park et al. (2013) (50)</i>
SA	-	Sangue	313	Gronelândia	Inuits descendentes de gronelandeses	<i>Nielsen et al. (2012) (67)</i>
186			Indivíduos com alimentação tipicamente europeia e tipicamente gronelandesa		<i>Pedersen et al. (2005) (68)</i>	
(-)ª		Sangue (MeHg)	313	Canadá	Adultos Inuit residentes nas áreas de Hudson Bay, Hudson Strait e Ungava Bay	<i>Valera et al. (2013) (69)</i>
(-)ª	(-)ª	Unhas	495	E.U.A.	Homens	<i>Mordukhovich et al. (2011) (70)</i>
SA	SA	Sangue	6607	E.U.A.	US NHANES 2003-2006	<i>Park et al. (2013) (50)</i>

De uma forma geral, existe uma grande variabilidade entre os estudos. Alguns estudaram a relação entre mercúrio e a PA no geral (19-26,51,52), enquanto outros particularizaram para a PAS e PAD (48-50,53-70) (Tabela 2 e 3). Para além disso, usaram matrizes biológicas distintas para quantificar os níveis de exposição ao mercúrio, tendo a maioria usado sangue (Figura 9).

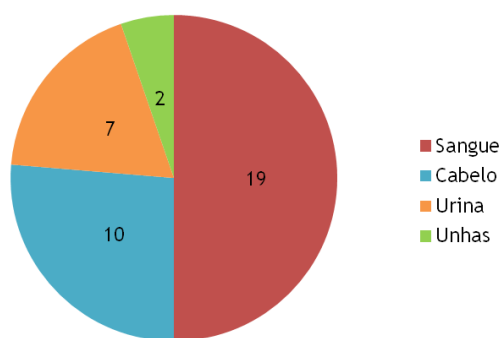


Figura 9. Diagrama representativo do número de estudos para os quais cada uma das diferentes matrizes biológicas foi usada para quantificar os níveis de exposição ao mercúrio.

As médias de concentrações de mercúrio no sangue das diferentes populações estudadas encontram-se num intervalo entre 1,16 $\mu\text{g/L}$ (48) e 26,65 $\mu\text{g/L}$ (57); no cabelo entre 0,27 $\mu\text{g/g}$ (48) e 17,8 $\mu\text{g/g}$ (60); na urina, entre 0,51 $\mu\text{g/L}$ (50) e 21,7 $\mu\text{g/L}$ (66). A mediana dos únicos dois estudos que avaliaram Hg nas unhas encontra-se entre 0,22 $\mu\text{g/g}$ (70) e 0,28 $\mu\text{g/g}$ (52).

No que diz respeito à definição de HTA e aos métodos usados para a medição da PA, a maior parte dos estudos definiu HTA como valores de PAS iguais ou superiores a 140 mmHg e PAD superior e/ou igual a 90 mmHg ou participantes medicados com anti-hipertensores (22,26,48-50,52,53,56,58,61,63-65,67,69,70). Em relação aos participantes medicados com anti-hipertensores, *Goodrich et al.* (63) adicionou 15 mmHg aos valores de PAS e 10 mmHg aos de PAD, enquanto *Mordukhovich et al.* (70) adicionou 10 mmHg aos valores tanto de PAS como de PAD. *Miller et al.* (25), *Valera et al.* 2008 (57) e *Pedersen et al.* (68) excluíram os participantes com história de hipertensão ou medicados com anti-hipertensores. *Rajaei et al.* (66), *Vupputuri et al.* (59) e *Valera et al.* 2009 (54) incluíram os hipertensos mas excluíram os medicados com anti-hipertensores, sendo que os últimos dois não definiram os valores de HTA. Também no que diz respeito à definição de HTA existem diferenças entre os estudos. *Eom et al.* (62) considerou HTA como valores superiores a 130/85 mmHg (PAS/PAD); *Fillion et al.* (60) como valores superiores a 130/90 mmHg; *Afridi et al.* (19) nos critérios de inclusão definiu HTA como valores superiores a 130/95 mmHg, no entanto, apenas incluiu no grupo dos casos com hipertensão os indivíduos com PA superior a 160/90 mmHg. *Choi et al.* (20) não

define valores de HTA, mas refere que os participantes com HTA são todos aqueles com diagnóstico atual de HTA ou medicados com anti-hipertensores. *Johansson et al.* (24) também não definiu valores de HTA mas incluiu os participantes medicados com anti-hipertensores. Outros estudos que não definiram HTA são *Dorea et al.* (23), *Hong et al.* (55), *Kim et al.* (21) e *Virtanen et al.* (51).

Os métodos usados para a medição da PA são também divergentes, mas na maior parte dos estudos as medições são feitas depois de os participantes terem relaxado na posição sentada durante pelo menos 5 (19,22-24,50,52,60,61,63,67), 10 (55,66) ou 15 minutos (48), ou durante um tempo indeterminado (70).

Valera et al. nos seus estudos (54,57,64,65,69) para além de ter respeitado o repouso na posição sentada durante pelo menos 5 min, antes de registar três medições, os participantes também não podiam ter comido ou fumado nos 30 minutos prévios. Posteriormente, considerou a média das duas últimas medições, sem um intervalo determinado entre elas.

Alguns estudos registaram apenas uma medição (19,23,24,60), enquanto outros fazem a média de duas medições, com um intervalo entre elas de 5 minutos (20,48,49), de 1 minuto (52) ou sem um intervalo determinado (67). Outros, fazem a média de três medições sem um intervalo determinado entre elas (22,25,50,61,63,66).

Mordukhovich et al. (70) calculou a média da medição da PA de cada um dos membros superiores dos participantes. *Shiue et al.* (26) fez três medições e considerou apenas a segunda medição. Já *Vupputuri et al.* (59) não tinha disponível igual número de medições de todos os participantes, tendo considerado uma medição ou a média de duas a três medições, de acordo com os dados disponíveis de cada participante. *Pedersen et al.* (68) usou a média das medições do Holter 24h de cada participante. *Hu et al.* (53) considerou o autorrelato de HTA diagnosticada por um médico e *Wells et al.* (58) recolheu os registos da PA das grávidas durante o trabalho de parto. Outros autores não referem como foram feitas as medições (21,51,56,62).

Dos 31 estudos incluídos na análise, 4 encontraram associação positiva entre mercúrio e PA e 6 não encontraram qualquer associação (Tabela 2), 16 encontraram associação positiva com a PAS e/ou PAD (sendo que em 4 dos estudos a associação não é estatisticamente significativa) e 6 encontraram associação negativa com a PA (sendo que num dos estudos a associação não é estatisticamente significativa) (Tabela 3).

Os estudos que encontraram associação positiva estatisticamente significativa entre exposição a mercúrio e PA usaram urina (19,22,61), sangue (19-21,49,53,54,57-59,62) e cabelo (19,48,55,56,60,63) como matrizes biológicas para quantificar os níveis de Hg (Figura 10A). Os estudos que encontraram associação negativa usaram urina (50,63) e sangue (67-69), biomarcadores de exposição recente a mercúrio, ao contrário do cabelo e das unhas que são

biomarcadores de exposição a longo termo (Figura 10B). Os que não encontraram associação estatisticamente significativa, para além de urina (26,66), do sangue (24,25,48,50,64,65) e do cabelo (23,48,51,64,66), usaram também unhas (52,70) como matrizes biológicas (Figura 10C).

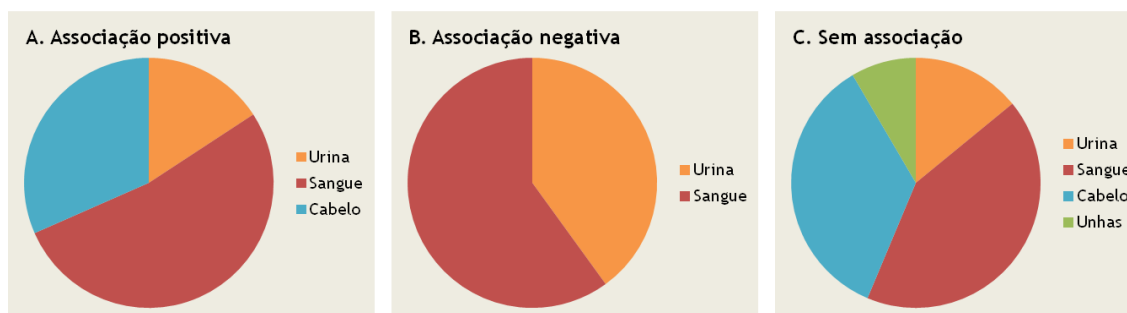


Figura 10. Diagrama representativo das diferentes matrizes utilizadas (urina, sangue, cabelo e unhas), para quantificar as concentrações de mercúrio, nos estudos que encontraram associação positiva (A), negativa (B) ou não encontraram associação estatisticamente significativa (C) entre níveis de mercúrio e pressão arterial.

Risco de viés

A avaliação do risco de viés de cada estudo encontra-se esquematizada na Figura 12. De uma forma geral, os estudos incluídos apresentam um baixo risco de viés. Mais de 50% de cada domínio foi classificado como risco baixo, à exceção do domínio “Blinding” e “Outros vieses” (Figura 11). O domínio “Blinding” foi maioritariamente classificado como risco provavelmente baixo, uma vez que 70% dos estudos não apresenta informação suficiente sobre a seleção dos participantes que permita afirmar que o risco de viés é baixo, no entanto apresentam evidências indiretas que sugerem que a seleção dos participantes e os critérios de inclusão/exclusão foram consistentes ao longo do desenvolvimento dos estudos. *Dórea et al.* (23) foi o único estudo classificado como risco elevado em relação a este domínio, uma vez que o exame físico de cada participante foi realizado por um dos autores do estudo podendo ter sub ou sobrestimado os valores da PA da população estudada. O domínio “Outros vieses” foi maioritariamente classificado como risco provavelmente elevado, uma vez que existem outras potenciais fontes de viés relacionadas com especificidades dos desenhos dos estudos: inconsistência nos critérios de inclusão de indivíduos hipertensos (PA \geq 130/90 mmHg tendo nos resultados considerado PA \geq 160/90 mmHg) (19); exclusão de participantes hipertensos (68); inclusão de alguns indivíduos com idade inferior a 18 anos (55,56,58-60) ou maioritariamente idosos (média de 87 anos) (24); população constituída por voluntários (25); heterogeneidade de características dos grupos de exposição ao mercúrio (23); potenciais erros na quantificação da exposição a mercúrio por quantidade insuficiente de matrizes

biológicas (70); utilização de um conjunto de dados semelhantes entre estudos (54,57) ou estudos que constituem parte um do outro (22,61).

O domínio “Fatores de confundimento” foi o que teve maior percentagem de estudos classificados com risco elevado (10%), uma vez que alguns estudos não tiveram em conta um fator de confundimento importante, o tabagismo (24,55,56,63). No entanto, este risco é contrabalançado pelo baixo risco de viés dos restantes estudos.

Apenas um estudo foi classificado como risco elevado no que respeita ao domínio “Dados dos *outcomes* incompletos”, uma vez que a PA não foi medida em todos os indivíduos em que foram quantificados os níveis de Hg no cabelo (56).

Quanto ao “Conflito de interesses”, aproximadamente 40% dos estudos foram classificados como risco provavelmente baixo, uma vez que não apresentam informação suficiente que permita concluir da existência de conflito de interesses e há evidências indiretas que sugerem que os estudos estavam livres de apoios de entidades com interesse financeiro nos resultados obtidos. Apresentam um risco provavelmente elevado 10% dos estudos, por terem sido financiados por entidades como *Nuna Foundation* (67), *Niskamoon Corporation* (64) e *HydroQuebec* (69).

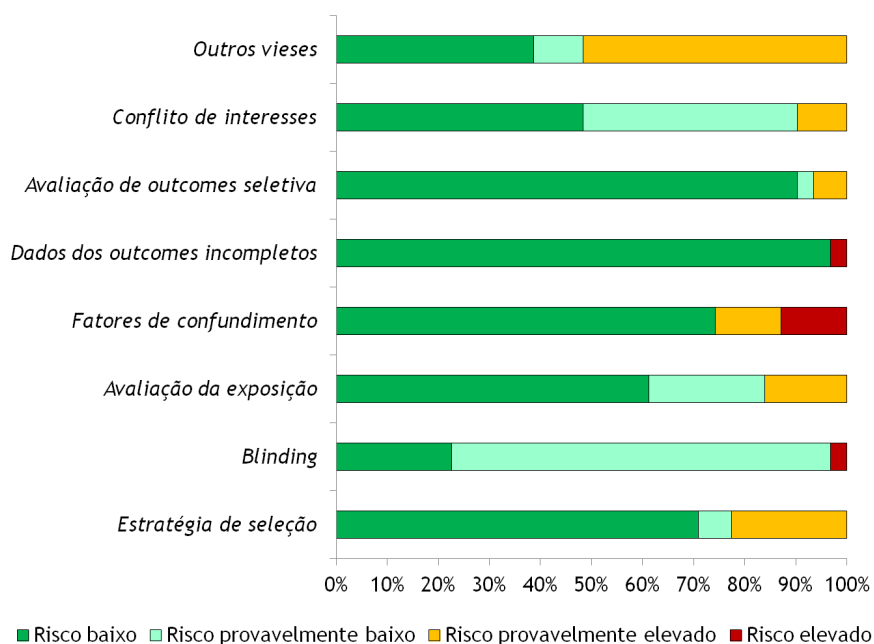


Figura 11. Avaliação do risco de viés (em percentagem do total de estudos incluídos).

Qualidade da evidência

Os resultados da avaliação da qualidade do corpo da evidência encontram-se representados na Tabela 4. A qualidade do corpo da evidência foi classificada como “**moderada a baixa**”. Este resultado deve-se à influência negativa de dois fatores: inconsistência da evidência e imprecisão da evidência. O fator “Inconsistência da evidência” sofreu uma avaliação de -2 graus uma vez que, para além de existir uma grande variabilidade de resultados, não foi possível identificar uma explicação plausível para esta variabilidade. Também o fator “Imprecisão da evidência” foi avaliado em - 2 graus, uma vez que os intervalos de confiança dos diferentes estudos, no geral, são bastante largos. Os restantes fatores não parecem ter influenciado de forma negativa a qualidade do corpo da evidência. No entanto, não foi possível aumentar a sua qualidade uma vez que os estudos incluídos não apresentaram uma magnitude alargada de efeitos nem um gradiente dose-resposta, e os fatores de confundimento considerados, no geral, não parecem alterar os efeitos tóxicos do mercúrio.

Tabela 4. Avaliação da qualidade do corpo da evidência.
Graus de diminuição de qualidade: 0, -1, -2. Graus de aumento de qualidade: 0, +1, +2

Fatores de diminuição da qualidade da evidência	
Risco de viés	0
Evidência indireta	0
Inconsistência da evidência	-2
Imprecisão da evidência	-2
Viés de publicação	0
Fatores de aumento da qualidade da evidência	
Magnitude alargada de efeitos	0
Gradiente de dose-resposta	0
Efeitos minimizados pelos fatores de confundimento	0
Avaliação final da qualidade	Moderada a baixa

Robustez da evidência

Devido à inconsistência dos resultados obtidos entre os diferentes estudos, não é possível afirmar com elevado grau de certeza que o mercúrio apresenta toxicidade capaz de provocar hipertensão arterial. Assim, a avaliação final da robustez da evidência define-se como “**Evidência inadequada de toxicidade**”. Desta forma, são necessários estudos adicionais para permitir a avaliação dos efeitos tóxicos do mercúrio na pressão arterial.

Discussão

A relação entre mercúrio e hipertensão arterial (HTA) tem sido tema de controvérsia entre a comunidade científica. Os mecanismos pelos quais o mercúrio parece induzir HTA não são bem compreendidos. Alguns estudos sugerem que, uma vez que o corpo humano não tem mecanismos para excretar ativamente o mercúrio, este acumula-se no organismo e induz HTA, através do aumento do stress oxidativo e diminuição do óxido nítrico, provocando disfunção mitocondrial e endotelial (20). Também são sugeridos outros mecanismos, como disfunção renal, inflamação (19) e desenvolvimento de placas de aterosclerose (60). Outros estudos sugerem que há diferentes mecanismos de ação e que estes variam em função das diferentes espécies de mercúrio (63). O metilmercúrio e o mercúrio elementar podem afetar a PA através da disrupção da homeostasia do cálcio e parecem ter diferenças entre si ao nível da eficácia de diferentes subtipos de canais de cálcio. Para além disso, o metilmercúrio está possivelmente mais associado ao stress oxidativo, inibindo a produção de óxido nítrico, um vasodilatador (63), e o mercúrio inorgânico está possivelmente mais associado aos seus efeitos tóxicos no rim, influenciando assim a PA. No entanto, outros autores afirmam não haver qualquer relação (24-26), ou haver até uma associação inversa entre níveis de exposição a mercúrio e PA (50,63).

Esta revisão sistemática procura, então, clarificar os atuais conhecimentos sobre a relação entre mercúrio e hipertensão arterial. Para tal, procedeu-se a uma pesquisa exaustiva em diversas bases de dados, na tentativa de obter uma visão abrangente, mas, ao mesmo tempo, específica de resultados obtidos. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 31 estudos para a síntese de resultados. A condução desta revisão sistemática obedeceu a rigorosos critérios metodológicos para minimizar qualquer viés.

Os artigos incluídos nesta revisão sistemática são muito divergentes no que respeita aos resultados obtidos, às matrizes biológicas utilizadas para quantificar o mercúrio, à forma como os estudos foram conduzidos e às características das populações estudadas.

Quatro estudos que compararam os níveis de mercúrio de diferentes matrizes biológicas entre grupos de indivíduos hipertensos e não-hipertensos (19,20,22,61) encontraram níveis mais elevados de mercúrio total na urina [0,54 µg/g Cr (22), 0,39 µg/g Cr (61) e 1,36 µg/L (19)], no sangue [1,75 µg/L (19)] e no cabelo [1,50 µg/g (19)] dos participantes hipertensos em relação aos não-hipertensos. *Afridi et al.* (19), *Wu et al. 2018* (22) e *Wu et al. 2017* (61) encontraram esta associação tanto no género feminino como no género masculino. No entanto, *Choi et al.* (20) só encontrou níveis mais elevados de mercúrio sanguíneo no grupo de hipertensos do género masculino (média de Hg no sangue: género masculino = 6,9 µg/L versus género feminino = 4,4 µg/L). No caso do estudo de *Wu et al. 2017* (61), referido anteriormente, o grupo de hipertensos é constituído principalmente por homens e indivíduos mais velhos

relativamente ao grupo de controlo, o que pode ter influenciado os resultados encontrados, sugerindo uma influência de género nos resultados obtidos.

Kim et al. (21) estabeleceu uma associação dose-efeito numa população de 3800 coreanos: quanto maior a concentração de mercúrio no sangue, maior a probabilidade de hipertensão. *Bautista et al.* (2009) (48), apesar de não ter encontrado associação estatisticamente significativa entre níveis de mercúrio, tanto no sangue como no cabelo, e PAS ou PAD, verificou que os participantes do estudo com níveis superiores de mercúrio no cabelo ($\geq 0,496$ $\mu\text{g/g}$) apresentaram uma probabilidade quatro vezes superior de terem HTA do que os participantes com níveis inferiores ($< 0,496$ $\mu\text{g/g}$; $p=0,02$). No entanto, o mesmo não se verificou para os níveis de mercúrio no sangue (2,01 $\mu\text{g/L}$), uma vez que não atingiram significância estatística ($p=0,23$).

Alguns estudos encontraram associação estatisticamente significativa entre níveis de mercúrio no cabelo (55,56) e no sangue de coreanos (49) e de comunidades Inuit do Canadá (53,54), e aumento tanto da PAS como da PAD. Já outros encontraram associação positiva apenas para um dos parâmetros da PA: apenas para a PAS, em populações de 251 indivíduos de 6 comunidades da Amazônia Brasileira ($[\text{Hg}]_{\text{cabelo}}=17,8$ $\mu\text{g/g}$) (60), 205 indivíduos de 14 comunidades Inuit do Canadá ($[\text{Hg}]_{\text{sangue}}=26,658$ $\mu\text{g/L}$) (57) e em 1240 mulheres dos E.U.A. em idade fértil ($[\text{Hg}]_{\text{sangue}}=1,8$ $\mu\text{g/L}$) (59) ou 263 em trabalho de parto ($[\text{Hg}]_{\text{sangue}}=1,77$ $\mu\text{g/L}$) (71); apenas para a PAD, em populações de 2114 indivíduos da Coreia ($[\text{Hg}]_{\text{sangue}}=3,9$ $\mu\text{g/L}$) (62), 823 da cidade de Wuhan na China ($[\text{Hg}]_{\text{urina}}=0,32$ $\mu\text{g/g}$ de creatinina) (61) e em 262 profissionais de medicina dentária dos E.U.A ($[\text{Hg}]_{\text{cabelo}}=0,45$ $\mu\text{g/g}$) (63).

Goodrich et al. (2013) (63) encontrou associações estatisticamente significativas, apesar de parcialmente influenciadas por outliers, entre exposição a baixos níveis de mercúrio e alterações da PA, numa população de profissionais de medicina dentária. No entanto, as associações são divergentes, dependendo da quantificação do mercúrio no cabelo (que reflete maioritariamente exposição a MeHg) ou na urina (mercúrio elementar/inorgânico). A primeira está associada a aumento da PAD, enquanto a segunda está associada a diminuição na PAS. Apesar do baixo nível de exposição a mercúrio inorgânico (concentração média $[\text{Hg}]_{\text{urina}}=0,94$ $\mu\text{g/L}$) observada na população estudada, a associação negativa entre mercúrio na urina e PAS foi influenciada por vários indivíduos com níveis de mercúrio na urina mais elevados. Os autores deste estudo sugerem que esta relação deverá ser estudada numa população com níveis de exposição a mercúrio preferencialmente iguais ou superiores a 10 $\mu\text{g/L}$. No entanto, como verificado nos estudos incluídos nesta revisão sistemática, é difícil encontrar populações com um número significativo de indivíduos com níveis tão elevados de mercúrio. Para além disso, a associação encontrada foi estatisticamente positiva para os homens (1,27 $\mu\text{g/L}$) e não para as mulheres (0,74 $\mu\text{g/L}$). Tanto para o cabelo como para a urina, o género masculino parece influenciar as tendências observadas neste estudo, o que pode refletir a influência do género na relação entre mercúrio e PA, tal como sugerido pelos resultados de

dois estudos mencionados anteriormente (20,61), ou simplesmente resultar de uma variação aleatória devido ao pequeno tamanho da amostra (N=262). Para além disso, não incluíram o tabagismo, um fator de risco para HTA, como fator de confundimento. *Nielsen et al.* (67) realizou um estudo numa população mais alargada, de 1861 Inuit da Gronelândia, onde incluiu o tabagismo como fator de confundimento, e também encontrou alterações na PA induzidas pelo mercúrio no sangue apenas no género masculino (20,5 µg/L *versus* 14,7 µg/L nas mulheres), nomeadamente associação negativa entre mercúrio no sangue e HTA e PAD (67). *Pedersen et al.* (68) também encontrou uma associação negativa, mas não verificou essa tendência para o género masculino (média de [Hg]_{sangue}=16,2 µg/L para uma população de 186 gronelandeses), no entanto não estratificou as análises estatísticas por género tal como *Nielsen et al.* (67) e *Goodrich et al.* (63).

Também *Park et al.* (2013) (50) observou uma relação negativa entre concentrações de Hg urinário (refletindo principalmente Hg inorgânico) e HTA ([Hg]_{urina}=0,51 µg/L), não tendo encontrado qualquer associação entre Hg no sangue e HTA ([Hg]_{sangue}=1,03 µg/L). Assim sendo, poder-se-ia colocar a hipótese de que o mercúrio inorgânico diminui a PA. Uma explicação plausível poderá ser o facto de o rim ser o órgão alvo de toxicidade do mercúrio inorgânico, podendo este ter um efeito diurético através da diminuição da reabsorção tubular.

É possível constatar que, à exceção de dois estudos (58,69), nenhum estudo incluído nesta revisão sistemática quantificou as diferentes espécies de mercúrio, tendo apenas sido quantificado o mercúrio total. Para quantificar a carga de exposição ao mercúrio foram usadas várias matrizes biológicas, como sangue total, sangue do cordão umbilical, cabelo, urina e unhas. Entre todas estas matrizes, o cabelo parece ser a melhor matriz, uma vez que não só é facilmente acessível como as concentrações e as formas de mercúrio não são alteradas após a sua deposição no cabelo. Cada centímetro de cabelo corresponde a aproximadamente 1 mês de crescimento, sendo, assim, possível obter a história de exposição ao mercúrio num período de tempo tanto maior quanto maior for a extensão de cabelo analisada (56). Tipicamente, o cabelo é um biomarcador da exposição a metilmercúrio e a urina da exposição a mercúrio inorgânico. No entanto, apenas uma fração de mercúrio no cabelo pode refletir a exposição a Hg inorgânico (63). Assim, não é possível aferir com elevado grau de certeza se, de facto, é o metilmercúrio responsável pela elevação da PAD e o mercúrio inorgânico pela diminuição da PAS, uma hipótese colocada por *Goodrich et al.* (63). *Valera et al.* (2013) (69) quantificou a concentração do MeHg no sangue (MeHg sanguíneo 15,4 µg/L), tendo encontrado uma associação inversa entre MeHg e PAD, mas esta associação encontra-se no limite da significância estatística (p=0,04) e a população é muito pequena (N=313) para obter resultados robustos. Também *Wells et al.* (58) quantificou, para além do Hg total (1,77 µg/L), o MeHg (1,77 µg/L) e o Hg inorgânico (0,43 µg/L) no sangue do cordão umbilical de recém-nascidos de 263 mulheres em trabalho de parto. Estes autores (58) encontraram uma associação estatisticamente significativa entre elevados níveis de MeHg no cordão umbilical dos recém-nascidos e elevada PAS das mães, em modelos controlados para

Hg inorgânico, não tendo encontrado associação entre MeHg e PAD, nem entre mercúrio total e qualquer parâmetro da PA. No entanto, tal como *Valera et al.* (2013) (69), a população estudada é muito pequena para obter resultados robustos (N=263).

Verifica-se também que, dos estudos que encontraram associação inversa entre níveis de mercúrio e PAS ou PAD, nenhum deles quantificou os níveis de mercúrio no cabelo, um biomarcador do MeHg, que permite aferir os níveis de acumulação no organismo a longo prazo (61). Em vez disso, usaram sangue, que reflete exposição recente a fontes de mercúrio orgânico, principalmente metilmercúrio proveniente da alimentação, e urina, que reflete principalmente exposição a fontes de mercúrio elementar/inorgânico, proveniente das amálgamas dentárias, por exemplo (62). Ambos são biomarcadores de exposição recente a mercúrio, enquanto a HTA é uma condição crônica que se desenvolve ao longo de anos (50).

Posto isto, seria de esperar que concentrações de Hg no cabelo estariam associadas a efeitos adversos na PA. No entanto, alguns estudos realizados em populações da Amazônia Brasileira (23), Suécia (24), Estados Unidos (25,26,52) e Finlândia (51) não encontraram qualquer associação entre PA e níveis de mercúrio, tanto no sangue e urina como no cabelo e unhas (um biomarcador que reflete a exposição a mercúrio orgânico a longo prazo, tal como o cabelo). Por outro lado, dois estudos prospetivos verificaram que, apesar de não encontrarem associação estatisticamente significativa entre mercúrio e PA, o mercúrio pode diminuir os efeitos benéficos na PA dos nutrientes do peixe, nomeadamente n-3 PUFA. *Xun et al.* (52) sugere que, numa população de 4508 americanos de diferentes cidades, os efeitos dos n-3 PUFA são mais pronunciados a níveis elevados de selénio (concentrações de selénio superiores ou iguais a 0,84 µg/g) e baixos níveis de mercúrio ([Hg]<0,21 µg/g) nas unhas. *Virtanen et al.* (51) sugere que os efeitos benéficos dos PUFA no risco de morte súbita por doença cardíaca são reduzidos pela exposição a níveis elevados de mercúrio quantificados no cabelo ($\geq 1,28$ µg/g).

Globalmente, o efeito tóxico do mercúrio parece ser mais evidente em populações com níveis mais elevados de exposição ao mercúrio. Numa população de 2169 adultos Inuit do Canadá (53), existe maior prevalência de HTA nos indivíduos com concentrações de mercúrio no sangue elevadas ($\geq 7,8$ µg/L) comparativamente a indivíduos com concentrações mais baixas ($< 7,8$ µg/L). Esta associação é também sugerida pelos resultados obtidos por *Choi et al.* (20), onde a média de concentrações de mercúrio no sangue dos homens é de 6,9 µg/L, por *Fillion et al.* (60), onde a média de concentrações de mercúrio no cabelo da população estudada é de 17,8 µg/g, e por *Valera et al. 2008* (57), onde a média de concentrações de mercúrio no sangue da população estudada é de 26,6 µg/L. Para reforçar esta hipótese, em algumas populações com níveis mais baixos de exposição a mercúrio não foi encontrada associação estatisticamente significativa (51) ou foi encontrada associação negativa entre mercúrio e PA (63). No entanto, em contraste com a hipótese colocada, uma população com níveis elevados de mercúrio no sangue (17 µg/L) (67) apresentou uma associação inversa entre mercúrio e

PAD nos homens (20,5 µg/L; N=812) e nenhuma associação entre mercúrio e PAS. *Nielsen et al.* (67) sugere que esta relação não é linear ao longo do intervalo de concentrações de mercúrio, referindo que a PAD se mantém inalterada para concentrações de mercúrio no sangue bastante baixas, seguida por uma diminuição constante.

Hu et al. 2017 (53) refere haver uma tendência para o mercúrio inorgânico ter uma associação negativa com a PA, tal como sugerido por 2 estudos mencionados anteriormente e incluídos nesta revisão sistemática (50,63), e o MeHg uma associação positiva com a PA, tal como sugerido por 15 estudos incluídos nesta revisão (20,21,48,49,53-63). No entanto, esta revisão não permite corroborar esta hipótese, uma vez que outros estudos encontraram associações positivas entre concentrações de mercúrio na urina (refletem a exposição a Hg inorgânico) e PA (19,22,61) e associações negativas entre concentrações de mercúrio no sangue (refletem a exposição a metilmercúrio) (67-69) e PA.

As discrepâncias entre os resultados dos diferentes estudos podem ser atribuídas às diferenças nas fontes e extensão da exposição ao mercúrio, tipo de amostra, tamanho amostral do estudo e questões metodológicas relacionadas com a quantificação da exposição a mercúrio e medidas de PA (61). Para além disso, todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática são estudos transversais, à exceção de *Xun et al.* (52) e *Virtanen et al.* (51), que apenas referem a influência do mercúrio nos efeitos benéficos dos PUFA's na PA. Os estudos transversais não permitem determinar o período de latência entre a exposição às diferentes fontes de mercúrio e o diagnóstico de HTA, pelo que não é possível estabelecer uma causalidade entre estes dois fatores.

De uma forma global, a maioria das evidências são provenientes de estudos com baixo risco de viés. Apenas 5 estudos são plausíveis de terem sub ou sobrestimado os resultados (risco elevado de viés): o exame físico dos participantes do estudo desenvolvido por *Dórea et al.* (23) foi realizado por um dos autores do estudo, podendo ter influenciado os resultados de acordo com o seu interesse; *Goodrich et al.* (63), *Hong et al.* (55), *Johansson et al.* (24) e *Lim et al.* (56) não consideraram o tabagismo, um importante fator de risco da hipertensão (72), como fator de confundimento; *Lim et al.* (56) avaliou os níveis de mercúrio de 1589 coreanos, mas omitiu os valores de PA de 403 indivíduos. Fica por saber se a inclusão dos valores de PA omitidos poderia eventualmente alterar os resultados obtidos nesse estudo. Apesar do risco elevado de viés destes 5 estudos, o conjunto de todos os estudos incluídos nesta revisão apresenta um baixo risco de viés, não tendo afetado negativamente a qualidade do corpo da evidência.

Esta revisão sistemática deparou-se com algumas dificuldades na classificação da qualidade do corpo da evidência. Por um lado, a inconsistência dos resultados apresentados pelos diferentes estudos e a dificuldade em identificar uma explicação plausível para a heterogeneidade da evidência levou-nos a ser severos na avaliação negativa dos fatores de

qualidade “Inconsistência da evidência” e “Imprecisão da evidência”. Mas por outro, os restantes fatores não parecem afetar de forma negativa ou positiva a qualidade do corpo da evidência. No entanto, não consideramos plausível manter a classificação da qualidade como “moderada qualidade” uma vez que a “Inconsistência da evidência” e a “Imprecisão da evidência” sofreram uma avaliação de -2 graus. Mas, tendo em atenção os restantes fatores, fomos conservativos na transição para “baixa qualidade”. Desta forma, consideramos razoável classificar a qualidade do corpo da evidência como “moderada a baixa”.

A evidência disponível é insuficiente para avaliar os efeitos da exposição ao mercúrio na PA, devido à inconsistência dos achados entre os diferentes estudos. São necessárias informações adicionais que permitam uma avaliação dos efeitos.

Desta forma, sugiro que, no futuro, sejam realizados estudos que avaliem a associação entre exposição a mercúrio e hipertensão em populações de suscetibilidade elevada a exposição a mercúrio, com tamanhos amostrais robustos, utilizando o cabelo como matriz biológica para quantificar os níveis de exposição. O cabelo é uma matriz fácil de obter e não invasiva que permite, adicionalmente, quantificar níveis de exposição num longo período de tempo (cada centímetro de cabelo corresponde a aproximadamente 1 mês de crescimento). No entanto, se o objetivo passar pelo estudo dos mecanismos de ação das diferentes espécies de mercúrio, sugiro a utilização da urina para quantificar os níveis de mercúrio inorgânico e o cabelo para quantificar os níveis de metlmercúrio. Apesar de a urina representar uma janela temporal muito curta de exposição ao mercúrio, a avaliação da exposição a mercúrio inorgânico no cabelo é impossível, uma vez que 90% do mercúrio depositado no cabelo é mercúrio orgânico (MeHg). Na utilização de urina como matriz biológica, os estudos deverão ser preferencialmente estudos prospetivos, para que seja possível determinar um período de latência entre exposição a mercúrio e diagnóstico de HTA.

Conclusão

Não existem evidências suficientes que permitam avaliar a influência do mercúrio na pressão arterial devido à inconsistência dos resultados obtidos pelos diferentes estudos.

Estas divergências de resultados podem ser devidas à heterogeneidade das características individuais dos estudos, das matrizes utilizadas para quantificar os níveis de exposição ao mercúrio e das populações estudadas.

Recomendo que estudos futuros sobre a influência do mercúrio na pressão arterial incluam populações com gamas alargadas de exposição a mercúrio e tamanhos amostrais robustos utilizando o cabelo como matriz biológica para quantificar os níveis de exposição a mercúrio orgânico num longo intervalo de tempo. Recomendo também a quantificação do mercúrio inorgânico na urina de forma a entender os mecanismos de ação das diferentes espécies de Hg. No entanto, o desenho destes estudos deverá ser prospetivo, uma vez que a urina representa uma janela temporal muito curta de exposição ao mercúrio e a hipertensão é uma condição que se desenvolve ao longo de anos.

Bibliografia

1. Sociedade Portuguesa de Hipertensão [Internet]. Fatores de Risco Cardiovasculares. 2017 [cited 2017 Nov 21]. Available from: https://www.sphta.org.pt/pt/base8_detail/24/89
2. George HM. Hipertensão Arterial: definição e classificação. Direção-Geral da Saúde. 2013;1-6.
3. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. World Health. 2014;176.
4. Kannel WB. Blood Pressure as a Cardiovascular Risk Factor. JAMA [Internet]. 1996 May 22 [cited 2017 Sep 26];275(20):1571. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1996.03530440051036>
5. World Health Organization. Questions and answers on hypertension [Internet]. Online Q&A. World Health Organization; 2015 [cited 2017 Sep 25]. p. 1-3. Available from: <http://www.who.int/features/qa/82/en/>
6. Barreto M, Kislaya I, Rodrigues AP, Antunes L, Gil AP, Silva AC, et al. Prevalência de hipertensão arterial em Portugal: resultados do Primeiro Inquérito Nacional com Exame Físico (INSEF 2015). 2015;(2):34-8.
7. Sociedade Portuguesa de Hipertensão. Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial. Rev Port Hipertens e Risco Cardiovasc. 2014;
8. Direção-Geral da Saúde. Portugal: Doenças Cérebro-Cardiovasculares em Números - 2015. Saúde em Números [Internet]. 2015;92. Available from: <https://www.dgs.pt/em-destaque/portugal-doencas-cerebro-cardiovasculares-em-numeros-201511.aspx>
9. Silva AJ, Pinto CS, Falcão IM, Serrano P. Revista da Direção Geral da Saúde - Saúde em números. 2015;1-113.
10. Polonia J, Martins L, Pinto F, Nazare J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal. J Hypertens [Internet]. 2014;32(6):1211-21. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004872-201406000-00011>
11. Global Burden of Disease Visualisations: Cause of Death [Internet]. [cited 2017 Sep 25]. Available from: <http://thelancet.com/lancet/visualisations/cause-of-death>
12. WHO. Preventing Noncommunicable Diseases (NCDs) By Reducing Environmental Risk Factors. 2017; Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258796/1/WHO-FWC-EPE-17.01-eng.pdf?ua=1>

13. Cai Y, Zhang B, Ke W, Feng B, Lin H, Xiao J, et al. Associations of Short-Term and Long-Term Exposure to Ambient Air Pollutants With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2016;68(1):62-70.
14. Yin W, Hou J, Xu T, Cheng J, Wang X, Jiao S, et al. Association of individual-level concentrations and human respiratory tract deposited doses of fine particulate matter with alternation in blood pressure. *Environ Pollut [Internet]*. 2017;230:621-31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2017.07.006>
15. Franceschini N, Fry RC, Balakrishnan P, Navas-Acien A, Oliver-Williams C, Howard AG, et al. Cadmium body burden and increased blood pressure in middle-aged American Indians: the Strong Heart Study. *J Hum Hypertens [Internet]*. 2017;31(3):225-30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2016.67>
16. Hall EM, Acevedo J, López FG, Cortés S, Ferreccio C, Smith AH, et al. Hypertension among adults exposed to drinking water arsenic in Northern Chile. *Environ Res*. 2017;153:99-105.
17. Lamas GA, Navas-Acien A, Mark DB, Lee KL. Heavy metals, cardiovascular disease, and the unexpected benefits of chelation therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(20):2411-8.
18. Houston MC. Role of mercury toxicity in hypertension, cardiovascular disease, and stroke. *J Clin Hypertens*. 2011;13(8):621-7.
19. Afridi HI, Kazi TG, Talpur FN, Kazi A, Arain SS, Arain SA, et al. Interaction between essential elements selenium and zinc with cadmium and mercury in samples from hypertensive patients. *Biol Trace Elem Res*. 2014;160(2):185-96.
20. Choi B, Yeum K-J, Park S-J, Kim K-N, Joo N-S. Elevated serum ferritin and mercury concentrations are associated with hypertension; analysis of the fourth and fifth Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES IV-2, 3, 2008-2009 and V-1, 2010). *Environ Toxicol [Internet]*. 2015 Jan [cited 2017 Dec 15];30(1):101-8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/tox.21899>
21. Kim Y-NA, Kim Y-NA, Yang A-R, Lee B-H. Relationship between Blood Mercury Level and Risk of Cardiovascular Diseases: Results from the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV) 2008-2009. *Prev Nutr Food Sci [Internet]*. 2014 Dec 31 [cited 2017 Dec 18];19(4):333-42. Available from: <http://koreascience.or.kr/journal/view.jsp?kj=E1FSA3&py=2014&vnc=v19n4&sp=333>
22. Wu W, Jiang S, Zhao Q, Zhang K, Wei X, Zhou T, et al. Associations of environmental exposure to metals with the risk of hypertension in China. *Sci Total Environ [Internet]*. 2018 May [cited 2017 Dec 19];622-623:184-91. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969717334010>
23. Dórea JG, de Souza JR, Rodrigues P, Ferrari Í, Barbosa AC. Hair mercury (signature of fish consumption) and cardiovascular risk in Munduruku and Kayabi Indians of Amazonia. *Environ Res [Internet]*. 2005 Feb [cited 2017 Dec 15];97(2):209-19. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001393510400091X>

24. Johansson N, Basun H, Winblad B, Nordberg M. Relationship between mercury concentration in blood, cognitive performance, and blood pressure, in an elderly urban population. *Biometals* [Internet]. 2002 Jun [cited 2017 Dec 18];15(2):189-95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12046928>
25. Miller C, Karimi R, Zhang Q, Yang J, Meliker J. Mercury, eicosapentanoic acid and docosahexaenoic acid demonstrate limited effect on plasma paraoxonase-1 activity and blood pressure among avid seafood consumers in the Long Island Study of Seafood Consumption, NY, USA. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2017 Apr [cited 2017 Dec 15];220(2):373-7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438463916303996>
26. Shiue I. Higher urinary heavy metal, arsenic, and phthalate concentrations in people with high blood pressure: US NHANES, 2009-2010. *Blood Press* [Internet]. 2014 Dec 19 [cited 2017 Dec 15];23(6):363-9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08037051.2014.925228>
27. Santana V, Medina G, Torre A. The Minamata Convention on Mercury and its implementation in the Latin America and Caribbean region. 2014;
28. Sinicropi MS, Amantea D, Caruso A, Saturnino C. Chemical and biological properties of toxic metals and use of chelating agents for the pharmacological treatment of metal poisoning. *Arch Toxicol*. 2010;84(7):501-20.
29. Ye B-J, Kim B-G, Jeon M-J, Kim S-Y, Kim H-C, Jang T-W, et al. Evaluation of mercury exposure level, clinical diagnosis and treatment for mercury intoxication. *Ann Occup Environ Med* [Internet]. 2016;28(1):5. Available from: <http://aoemj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40557-015-0086-8>
30. Patrick L. Mercury toxicity and antioxidants: Part 1: role of glutathione and alpha-lipoic acid in the treatment of mercury toxicity. *Altern Med Rev* [Internet]. 2002 [cited 2017 Sep 29];7(6):456-71. Available from: <http://www.altmedrev.com/publications/7/6/456.pdf>
31. Ozuah PO. Mercury poisoning. *Curr Probl Pediatr*. 2000;30(3):91-9.
32. Crowe W, Allsopp PJ, Watson GE, Magee PJ, Strain JJ, Armstrong DJ, et al. Mercury as an environmental stimulus in the development of autoimmunity - A systematic review. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2017;16(1):72-80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.020>
33. Unep. Minamata Convention on Mercury - Text and Annexes. UNEP, 2013a. 2013;69.
34. Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. Vol. 36, *Critical Reviews in Toxicology*. 2006. p. 609-62.
35. Li WC, Tse HF. Health risk and significance of mercury in the environment. *Environ Sci Pollut Res*. 2015;22(1):192-201.
36. Lyman SN, Jaffe DA. Formation and fate of oxidized mercury in the upper troposphere and lower stratosphere. *Nat Geosci* [Internet]. 2011;5(2):114-7. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ngeo1353>

37. Hamdy MK, Noyes OR. Formation of methyl mercury by bacteria. *Appl Microbiol.* 1975;30(3):424-32.
38. Groth E. Scientific foundations of fish-consumption advice for pregnant women: Epidemiological evidence, benefit-risk modeling, and an integrated approach. *Environ Res.* 2017;152:386-406.
39. Pulster E. *Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology.* 2015;(1956):491-503.
40. United Nations Environment Programme. *Mercury-Time to Act* [Internet]. Vol. 1, Diesel. 2013. 44 p. Available from: <http://search.informit.com.au/fullText;dn=049862812700964;res=IELENG>
41. Teixeira F, Bernardes A. Decreto-Lei n.º 76/2008 Ministério da economia e da inovação. 2008;2222-6.
42. Hachiya N. The History and the Present of Minamata Disease – Entering the second half a century –. 2006;49(3):112-8.
43. Dixon R. Mercury and the GEF. *Glob Environ Facil.* 2013;
44. Menezes B, Oliveira D, Sasseti L, Prazeres V. Norma da Direção-Geral da Saúde - Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil. Programa Nac Saúde Infant e Juv [Internet]. 2013;1-121. Available from: <papers2://publication/uuid/F8431BE9-EE38-48E0-AC22-7AECFDD0241F>
45. Woodruff TJ, Sutton P. The navigation guide systematic review methodology: A rigorous and transparent method for translating environmental health science into better health outcomes. *Environ Health Perspect.* 2014;122(10):1007-14.
46. Johnson PI, Sutton P, Atchley DS, Koustas E, Lam J, Sen S, et al. The Navigation guide—evidence-based medicine meets environmental health: Systematic review of human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect.* 2014;122(10):1028-39.
47. Navigation Guide Protocol for Rating the Quality and Strength of Human and Non - Human Evidence University of California , San Francisco Program on Reproductive Health and the Environment December 2012. 2012;(December):1-19.
48. Bautista LE, Stein JH, Morgan BJ, Stanton N, Young T, Nieto FJ. Association of blood and hair mercury with blood pressure and vascular reactivity. *Wmj.* 2009;108(5):250-2.
49. Park S, Choi N-K. Associations of blood heavy metal levels with intraocular pressure. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2016 Aug [cited 2017 Dec 15];26(8):546-550.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27497680>
50. Park SK, Lee S, Basu N, Franzblau A. Associations of blood and urinary mercury with hypertension in U.S. Adults: The NHANES 2003-2006. *Environ Res* [Internet]. 2013;123:25-32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2013.02.003>
51. Virtanen JK, Nyantika AN, Kauhanen J, Voutilainen S, Tuomainen T-P. Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids, methylmercury and blood pressure in an older population. *Hypertens Res* [Internet]. 2012 Oct 7 [cited 2017 Dec 15];35(10):1000-4. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/hr.2012.80>

52. Xun P, Hou N, Daviglius M, Liu K, Morris JS, Shikany JM, et al. Fish oil, selenium and mercury in relation to incidence of hypertension: a 20-year follow-up study. *J Intern Med* [Internet]. 2011 Aug [cited 2017 Dec 15];270(2):175-86. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2796.2010.02338.x>
53. Hu XF, Eccles KM, Chan HM. High selenium exposure lowers the odds ratios for hypertension, stroke, and myocardial infarction associated with mercury exposure among Inuit in Canada. *Environ Int* [Internet]. 2017 May [cited 2017 Dec 15];102:200-6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412016309308>
54. Valera B, Dewailly E, Poirier P. Environmental Mercury Exposure and Blood Pressure Among Nunavik Inuit Adults. *Hypertension* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2017 Dec 15];54(5):981-6. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.135046>
55. Hong D, Cho SH, Park SBSJSB, Kim SY, Park SBSJSB. Hair mercury level in smokers and its influence on blood pressure and lipid metabolism. *Environ Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2017 Dec 15];36(1):103-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23603462>
56. Lim S, Chung H-U, Paek D. Low dose mercury and heart rate variability among community residents nearby to an industrial complex in Korea. *Neurotoxicology* [Internet]. 2010 Jan [cited 2017 Dec 15];31(1):10-6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161813X09002241>
57. Valera B, Dewailly E, Poirier P. Cardiac autonomic activity and blood pressure among Nunavik Inuit adults exposed to environmental mercury: a cross-sectional study. *Environ Heal* [Internet]. 2008 Dec 6 [cited 2017 Dec 15];7(1):29. Available from: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-7-29>
58. Wells EM, Herbstman JB, Lin YH, Hibbeln JR, Halden RU, Witter FR, et al. Methyl mercury, but not inorganic mercury, associated with higher blood pressure during pregnancy. *Environ Res* [Internet]. 2017 Apr [cited 2017 Dec 15];154:247-52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28110211>
59. Vupputuri S, Longnecker MP, Daniels JL, Guo X, Sandler DP. Blood mercury level and blood pressure among US women: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Environ Res* [Internet]. 2005 Feb [cited 2017 Dec 15];97(2):195-200. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935104000830>
60. Fillion M, Mergler D, Passos CJS, Larribe F, Lemire M, Guimarães JRD. A preliminary study of mercury exposure and blood pressure in the Brazilian Amazon. *Environ Heal* [Internet]. 2006 Dec 10 [cited 2017 Dec 18];5(1):29. Available from: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-5-29>

61. Wu W, Jiang S, Zhao Q, Zhang K, Wei X, Zhou T, et al. Environmental exposure to metals and the risk of hypertension: A cross-sectional study in China. *Environ Pollut* [Internet]. 2017 Feb [cited 2017 Dec 19];233:670-8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0269749117334875>
62. Eom S-Y, Choi S-H, Ahn S-J, Kim D-KD-WD-K, Kim D-KD-WD-K, Lim J-A, et al. Reference levels of blood mercury and association with metabolic syndrome in Korean adults. *Int Arch Occup Environ Health* [Internet]. 2014 Jul 4 [cited 2017 Dec 15];87(5):501-13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23824410>
63. Goodrich JM, Wang Y, Gillespie B, Werner R, Franzblau A, Basu N. Methylmercury and elemental mercury differentially associate with blood pressure among dental professionals. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2013 Mar [cited 2017 Dec 15];216(2):195-201. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438463912000314>
64. Valera B, Dewailly E, Poirier P. Impact of mercury exposure on blood pressure and cardiac autonomic activity among Cree adults (James Bay, Quebec, Canada). *Environ Res* [Internet]. 2011 Nov [cited 2017 Dec 15];111(8):1265-70. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935111002131>
65. Valera B, Dewailly É, Poirier P, Counil E, Suhas E. Influence of mercury exposure on blood pressure, resting heart rate and heart rate variability in French Polynesians: a cross-sectional study. *Environ Heal* [Internet]. 2011 Dec 13 [cited 2017 Dec 15];10(1):99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22078280>
66. Rajae M, Sánchez B, Renne E, Basu N. An Investigation of Organic and Inorganic Mercury Exposure and Blood Pressure in a Small-Scale Gold Mining Community in Ghana. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2015 Aug 21 [cited 2017 Dec 15];12(8):10020-38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26308023>
67. Nielsen ABS, Davidsen M, Bjerregaard P. The association between blood pressure and whole blood methylmercury in a cross-sectional study among Inuit in Greenland. *Environ Heal* [Internet]. 2012 Dec 2 [cited 2017 Dec 15];11(1):44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22747793>
68. Pedersen E, Jorgensen M, Pedersen M, Siggaard C, Sorensen T, Mulvad G, et al. Relationship Between Mercury in Blood and 24-h Ambulatory Blood Pressure in Greenlanders and Danes. *Am J Hypertens* [Internet]. 2005 May [cited 2017 Dec 15];18(5):612-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882543>
69. Valera B, Dewailly É, Poirier P. Association between methylmercury and cardiovascular risk factors in a native population of Quebec (Canada): A retrospective evaluation. *Environ Res* [Internet]. 2013 Jan [cited 2017 Dec 15];120:102-8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935112002332>

70. Mordukhovich I, Wright RO, Hu H, Amarasiriwardena C, Baccarelli A, Litonjua A, et al. Associations of Toenail Arsenic, Cadmium, Mercury, Manganese, and Lead with Blood Pressure in the Normative Aging Study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2011 Aug 30 [cited 2017 Dec 15];120(1):98-104. Available from: <http://ehp.niehs.nih.gov/1002805>
71. Wells EM, Herbstman JB, Lin YH, Hibbeln JR, Halden RU, Witter FR, et al. Methyl mercury, but not inorganic mercury, associated with higher blood pressure during pregnancy. *Environ Res* [Internet]. 2017;154(January):247-52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2017.01.013>
72. Feng D, Liu T, Su D-F, Wang H, Ding P, He Y-H, et al. The association between smoking quantity and hypertension mediated by inflammation in Chinese current smokers. *J Hypertens* [Internet]. 2013 Sep [cited 2018 Apr 25];31(9):1798-805. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24036901>