

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



A aplicação do mercúrio em Medicina e Terapêutica

Ana Isabel Fernandes Abreu

Monografia orientada pela Professora Doutora Cristina Maria Leitão de
Carvalho, Professora Associada e coorientada pelo Professor Doutor
Vasco Rui Veloso Neves Branco, Investigador Júnior

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



A aplicação do mercúrio em Medicina e Terapêutica

Ana Isabel Fernandes Abreu

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Cristina Maria Leitão de
Carvalho, Professora Associada e coorientada pelo Professor Doutor
Vasco Rui Veloso Neves Branco, Investigador Júnior

2021

Resumo

O mercúrio e os seus compostos foram amplamente utilizados na medicina e na terapêutica. A exposição a várias formas de mercúrio pode ter sérias consequências reflectindo-se em neurotoxicidade, nefrotoxicidade, imunotoxicidade, cardiotoxicidade e teratogenicidade.

A aplicação do mercúrio na medicina e na terapêutica pretende rever a utilização do mercúrio com finalidade curativa, preventiva, como material de prótese e em dispositivos médicos.

Um dos casos mais notáveis da sua utilização foi no tratamento da sífilis, em que o mercúrio era utilizado de diversas formas, desde unguentos a fumigação. Foi também usado noutras doenças infecciosas, como a peste bubónica ou em doenças parasitárias, como a pediculose, em que tratamentos tópicos contendo mercúrio eram dos mais utilizados até metade do século XX. A psoríase, contava igualmente com a aplicação de agentes tópicos contendo mercúrio.

Além do uso terapêutico, o mercúrio deu o seu contributo no que diz respeito a dispositivos médicos como o termómetro e o esfigmomanómetro. Devido à crescente preocupação com a exposição ao mercúrio, culminou com a sua proibição na União Europeia em 2007. Por outro lado, as amálgamas dentárias continuam a ser usadas como material de restauro.

Devido aos seus efeitos diuréticos, foi empregue em estados edematosos. Este efeito terapêutico foi descoberto acidentalmente ao tratar um doente com suspeita de sífilis.

As propriedades antibacterianas dos compostos orgânicos resultaram no seu uso: em desinfetantes tópicos (merbromina) e em conservantes em formulações farmacêuticas (timerosal e fenilmercúrio). A merbromina, comercializada em vários países sob a designação de mercurocromo, foi amplamente utilizada como antisséptico. Exemplo do seu uso foi no tratamento de onfalocelos, sendo reportados vários casos de intoxicações em crianças. O timerosal, alvo de críticas devido ao seu uso em vacinas e potencial causador de neurotoxicidade, continua a ser empregue. A sua utilização não se cingiu apenas às vacinas, alargando-se a colírios, soluções para lentes de contacto, pomadas, produtos biológicos, entre outros.

O mercúrio foi também utilizado como laxante, desparasitante interno, em pós dentários com finalidades analgésicas. Nestas utilizações, o calomelano era comumente utilizado, por vezes de forma crónica, originando intoxicações.

Orientadora: Doutora Cristina Maria Leitão de Carvalho, Professora Associada

Coorientador: Doutor Vasco Rui Veloso Neves Branco, Investigador Júnior

Palavras-chave: Mercúrio; Desinfetantes; Sífilis; Amálgamas dentárias; Vacinas; Dispositivos médicos.

Abstract

Mercury and its compounds were used in medicine and therapy. Exposure to several forms of mercury can lead to concerns, reflected in neurotoxicity, nephrotoxicity, immunotoxicity, cardiotoxicity and teratogenicity.

The use of mercury in medicine and therapy aims to review the principal uses of mercury.

One of the most notable cases of its use was in the treatment of syphilis, in which mercury was used in different ways, from ointments to fumigation. It was also used in other infectious diseases, such as bubonic plague, or in parasitic diseases, for example pediculosis, over which treatments containing mercury were most used until the middle of the 20th century. Topical agents were also used in psoriasis, once mistaken with leprosy.

In addition to its therapeutic use, mercury was often found in medical devices such as the thermometer and the sphygmomanometer. Due to the growing concern over the mercury exposure, in 2007 the European Union has banished the use of mercury in both devices. On the other hand, dental amalgams with mercury are nowadays available as a restorative material.

Due to its diuretic effects, it was used in edematous conditions. This effect was accidentally discovered when treating a patient with a suspicion of syphilis.

The antibacterial properties of organomercurials resulted in their use as disinfectants (merbromine) and as preservatives in pharmaceutical formulations (thimerosal and phenylmercury). Merbromine, marketed in several countries under the name Mercurochrome, was widely used as an antiseptic, such as the treatment of omphaloceles in children, in which several cases of intoxication were reported. Thimerosal, which has been criticized due to its use in vaccines and its potential to cause neurotoxicity, is still used. Its usage was not limited to vaccines, but extended to eye drops, contact lens solutions, ointments, biological products, among others.

Mercury was also applied: as a laxative, as an internal deworming, and in teething powders for analgesic purposes. For these purposes, calomel was commonly used (even chronically), leading to intoxications.

Keywords: Mercury; Disinfectants; Syphilis; Dental Amalgams; Vaccines; Medical Devices

Agradecimentos

A realização deste trabalho não seria possível sem a colaboração de diversas pessoas e instituições.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e à comunidade que dela faz parte pela formação de excelência que me foi proporcionada, não só no âmbito académico, como também a nível pessoal.

Aos meus orientadores, Professora Doutora Cristina Carvalho e ao Professor Doutor Vasco Branco, por me guiarem ao longo do desenvolvimento deste trabalho e por permitirem trabalhar num tema tão interessante.

Aos meus pais, pela coragem, apoio incondicional, amizade, partilha e pela ajuda na superação dos obstáculos que surgiram ao longo desta caminhada. Por, apesar da distância, nunca me deixarem sentir sozinha.

Aos meus irmãos, Mariana e Nuno, por me inspirarem diariamente através das suas lutas e conquistas.

Ao Francisco, que embora nunca tenha percebido muito bem o tema do meu trabalho, manifestou o seu incessante apoio.

Às minhas colegas, especialmente à Cristina, companheira deste percurso académico desde o primeiro dia. À Ariana, Catarina e Inês pelo companheirismo. Sem elas não teria sido possível superar os momentos mais difíceis desta caminhada.

Aos meus amigos. Obrigada pela vossa verdadeira amizade, que permitiu a minha ausência durante este tempo, sem nunca deixarem de estar presentes quando precisei.

Haveria muitas mais pessoas a nomear. A todos esses, embora não mencionados, que me concederam o seu inestimável apoio em diversos momentos, aqui deixo o meu reconhecido e afectuoso agradecimento.

Abreviaturas

APA – Academia de Pediatria Americana

ADA – Associação Dentária Americana

APE – Agência de Protecção do Ambiente

ARSTD – Agência de Registo de Substâncias Tóxicas e Doenças

CCRSERI – Comité Científico dos Riscos Emergentes e Recentemente Identificados para a Saúde

CDC – Centro de Controle e Prevenção das Doenças

CE – Comissão Europeia

d.C – Depois de Cristo

DTPa – Difteria, Tétano e Tosse Convulsa

EAA – Espectrometria de Absorção Atómica

EEC – Espectrometria de Emissão de Chama

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

Hib – *Haemophilus influenzae* tipo B

HTA – Hipertensão Arterial

LOAEL – *Lowest-Observed-Adverse-Effect Level*

MEV – Microscópio Eletrónico de Varredura

mmHg – milímetros de mercúrio

NOAEL – *No-Observed-Adverse-Effect Level*

OMS – Organização Mundial de Saúde

OTC – *Over-the-Counter*

PA – Pressão Arterial

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PPM – Partes por milhão

SH – Grupo tiol ou Grupo sulfidrilo

SNC – Sistema Nervoso Central

TEA – Transtorno do Espectro Autista

UE – União Europeia

Índice:

1	Introdução.....	13
2	Materiais e métodos.....	16
3	Utilização do mercúrio	17
3.1.1	Doenças Infecciosas	17
3.1.1.1	Sífilis.....	17
3.1.1.2	Peste bubónica	20
3.1.2	Doenças Parasitárias	22
3.1.2.1	Pediculose.....	22
3.1.3	Dermatoses	24
3.1.3.1	Psoríase.....	24
3.1.4	Diuréticos mercuriais.....	27
3.1.5	Compostos de mercúrio como conservantes em formulações farmacêuticas	29
3.1.6	Antissépticos e Desinfetantes	35
3.1.7	Outras utilizações terapêuticas	37
3.1.8	Dispositivos médicos.....	39
3.1.8.1	Termómetros de mercúrio	39
3.1.8.2	Esfigmomanómetros de mercúrio.....	42
3.1.8.3	Amálgamas dentárias.....	45
4	Conclusões.....	49
	Referências Bibliográficas.....	51

Índice de Figuras:

Figura 1: Palma das mãos de uma criança com suspeita de acrodinia. Retirado de (Weinstein and Bernstein 2003)	18
Figura 2: Ilustração do processo de fumigação. Na cabine consta “ <i>pur um plaisir, mil douleur</i> ”, cuja tradução é “por um prazer, mil dores”. Outra tradução é “por uma noite com Vénus, uma vida com mercúrio”. Retirado de (Tampa et al. 2014) ...	19
Figura 3: Obra de Vitorino Nemésio " <i>Mau Tempo no Canal</i> " (Nemésio 1944)	22
Figura 4: Estrutura química do timerosal. Retirado de (Pubchem 2021b)	30
Figura 5: Ilustração da presença de um reflexo acastanhado na cápsula anterior da lente observada através de lâmpada de fenda. Retirado de (Atkinson 1943)	35
Figura 6: Estrutura química da merbromina. Retirado de (Pubchem 2021a)	36
Figura 7: Ilustração do termoscópio de ar de Galileo e Santorio. Retirado de (Wright and Mackowiak 2016)	40
Figura 8: Ilustração do esfigmomanómetro original de Von Basch. Retirado de (Soto-Perez-de-Celis 2007)	42
Figura 9: Esfigmomanómetro de Von Basch. Retirado de (Lawrence 1979)	43
Figura 10: Ilustração do manómetro de mercúrio de Riva-Rocci. Retirado de (Roguin 2006)	43

Índice de Tabelas:

Tabela 1: Formulação para aplicação na pele. Retirado de (Williams 1964)	26
--	----

1 Introdução

O mercúrio encontra-se na natureza sob três formas principais: mercúrio elementar (Hg^0 , mercúrio metálico ou vapor de mercúrio), mercúrio “inorgânico” (na forma de sais e óxidos de Hg^+ e Hg^{2+}) e mercúrio “orgânico” (incluindo compostos alquilados como o metilmercúrio - CH_3Hg , MeHg - e etilmercúrio - $\text{C}_2\text{H}_5\text{Hg}$, EtHg) (Carocci et al. 2014; Genchi et al. 2017; Tchounwou et al. 2012).

O mercúrio elementar, à temperatura ambiente, existe na forma líquida, que rapidamente se transforma em vapor. A elevada volatilidade faz com que permaneça suspenso na atmosfera durante muito tempo (Genchi et al. 2017). Quando este é inalado, devido à sua lipossolubilidade, penetra os alvéolos pulmonares e atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, células e organelos, como a mitocôndria (Carocci et al. 2014) e barreira placentária. Uma vez na corrente sanguínea é oxidado em Hg^+ e Hg^{2+} na presença de catálases e peroxidases (Genchi et al. 2017; Tchounwou et al. 2012).

Os compostos inorgânicos, de que fazem parte os sais de calomelanos (cloreto mercurioso) (Magos and Clarkson 2006) apresentam pouca lipossolubilidade e, portanto, baixa capacidade de atravessar as membranas (Genchi et al. 2017).

As formas orgânicas compreendem o etilmercúrio, metilmercúrio, merbromina, mertiolato ou timerosal e sais de fenilmercúrio (Graeme 1998) e apresentam elevada lipossolubilidade (Genchi et al. 2017). O metilmercúrio, é o principal composto de exposição oral, contudo a sua elevada mobilidade, deve-se à formação de um complexo com a cisteína, cuja estrutura se assemelha à metionina, entrando assim nas células (Clarkson and Magos 2006). A bioacumulação pode ocorrer especialmente no fígado, cérebro, rim e músculo (Genchi et al. 2017).

Estudos recentes sugerem que a exposição crónica, mesmo que a baixas concentrações de mercúrio, pode conduzir ao desenvolvimento de neurotoxicidade, nefrotoxicidade, imunotoxicidade, cardiotoxicidade e teratogenicidade (Genchi et al. 2017), sendo que a intoxicação é dependente do modo e tempo de exposição, da dose e fase de desenvolvimento (Pino et al. 2018).

O seu mecanismo de acção não é totalmente compreendido (Graeme 1998). Os compostos mercuriais são atraídos por grupos tióis ($-\text{SH}$) presentes nos resíduos de cisteína, originando compostos que mimetizam complexos endógenos, facilitando a sua

absorção e distribuição. O mercúrio pode interagir com o grupo selenol, evitando a interação deste com os respectivos alvos, bem como a integração dos resíduos de selenocisteína em selenoproteínas, que têm um papel preponderante como antioxidante (Branco and Carvalho 2019).

Não obstante a sua toxicidade, os compostos de mercúrio são utilizados desde os tempos ancestrais, sendo diversas as suas aplicações ao longo da história da medicina e farmácia.

Entre as primeiras utilizações do mercúrio, apontam-se as ilustrações em cavernas pré históricas com cinábrio (sulfureto de mercúrio) (Broussard, Hammett-stabler, and Winecker 2002; Carocci et al. 2014). Este composto foi encontrado em túmulos egípcios em 1500 a.C. (Graeme 1998), como conservante mas também provavelmente como protecção contra espíritos malignos (Clarkson and Magos 2006).

Pensa-se que a mais antiga aplicação do mercúrio como terapêutica tenha ocorrido no Egipto antigo, onde compostos de mercúrio sob a forma de unguentos eram usados para tratar afecções ao nível da pele (Clarkson 2002), como a sífilis e a psoríase, ou em doenças parasitárias, como a pediculose (Vicentini, Manfredini, and Contini 2018).

O mercúrio era incluído em cremes para tratar infecções. Talvez tenha sido o ponto de partida para que se achasse que este seria útil no tratamento da sífilis, sendo Paracelso um acérrimo defensor da sua utilização (Clarkson and Magos 2006).

Os seus usos terapêuticos variavam desde acção diurética, antisséptica, antibacteriana, laxante, (Genchi et al. 2017), antihelmíntica, antitússica, analgésica (Bjorklund 1995), entre outros. No século XX, a utilização do mercúrio como terapêutica era comum. Exemplo disso era a adição de calomelano aos pós dentários (Clarkson and Magos 2006).

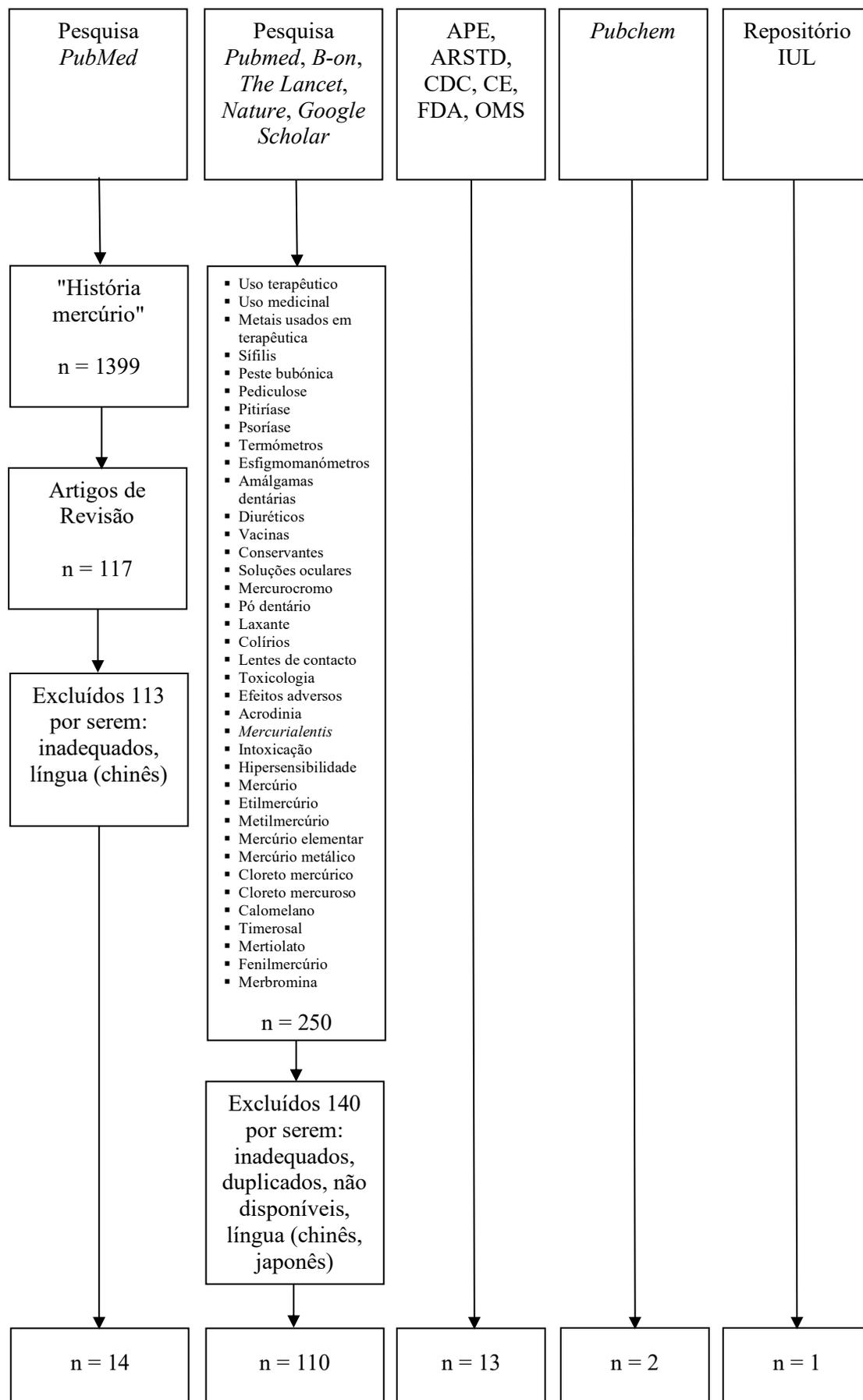
Durante muito tempo, muitas das vacinas disponíveis continham como conservante pequenas quantidades de tiosalicilato de etilmercúrio, o timerosal (Genchi et al. 2017). O timerosal e o fenilmercúrio foram também utilizados como conservantes noutras formulações farmacêuticas, como por exemplo em soluções oculares (Carocci et al. 2014). O mercurocromo, um conservante com acção antisséptica, foi amplamente utilizado, originando vários casos de intoxicação (Clarkson and Magos 2006). Para além disso, o mercúrio foi igualmente empregue em termómetros, esfigmomanómetros

e em amálgamas dentárias, tipicamente compostas por cerca de 50% de mercúrio (Genchi et al. 2017; Tchounwou et al. 2012), usadas nos Estados Unidos da América desde 1856 (Carocci et al. 2014).

Ao longo da história do mercúrio, foram também dadas várias provas acerca da sua toxicidade, que chamaram a atenção da comunidade científica (Genchi et al. 2017), sendo que a sua utilização e toxicidade começou a ser alvo de críticas já no século XIX (Graeme 1998) e a sua aplicação na medicina e na terapêutica começa gradualmente a cair em desuso.

Objetivo do trabalho: O mercúrio é um metal tóxico. O objectivo deste trabalho é rever a sua utilização na medicina e na terapêutica e se, apesar da sua toxicidade, o seu uso terá sido benéfico.

2 Materiais e métodos



3 Utilização do mercúrio

O mercúrio foi muito utilizado na medicina e na terapêutica, em doenças infecciosas, parasitárias, em dermatoses, como diurético, antisséptico e desinfetante, como conservante em formulações farmacêuticas e também teve o seu contributo no desenvolvimento de dispositivos médicos, nos quais se incluem o termómetro de mercúrio, o esfigmomanómetro de mercúrio e as amálgamas dentárias.

3.1.1 Doenças Infecciosas

3.1.1.1 Sífilis

A sífilis é uma doença sexual e verticalmente transmissível, causada pela bactéria *Treponema pallidum* (Peeling et al. 2018).

Existem várias teorias para a origem desta patologia, que permanece controversa na literatura (De Melo et al. 2010). A sífilis surgiu na Europa no século XV e rapidamente atingiu proporções epidémicas (Karamanou et al. 2013). Muitos autores acreditam que esta foi trazida para o continente Europeu pelos marinheiros de Cristóvão Colombo após a expedição à América (Jedidi et al. 2018; O'Shea 1990).

A doença foi mencionada pela primeira vez por Grunpeck em 1496 na obra *De pestilentiali sorra*, porém o termo sífilis foi introduzido por Girolamo Fracastoro (1478-1553), poeta e personalidade médica italiana, em 1530 (Maatouk and Moutran 2014; Tampa et al. 2014). Nas suas obras inclui também os principais tratamentos usados na sífilis: o mercúrio e o guaiaco (Maatouk and Moutran 2014).

O primeiro tratamento administrado foi efetivamente a planta *Guaiacum officinalis*, trazida da República Dominicana (Eppenberger, Galassi, and Rühli 2017; Karamanou et al. 2013). Contudo, Paracelso (1493-1541) criticou o uso de guaiaco, considerando-o um tratamento inútil e dispendioso, defendendo o uso de mercúrio e um dos primeiros a utilizá-lo. Não alheio à sua toxicidade, recomendava um uso prudente e externo (Ros-vivancos et al. 2018), baseado na sua máxima: “a dose faz o veneno” (Clarkson and Magos 2006).

Outrora, a predileção pelo uso mercúrio era baseada em duas teorias. A primeira teoria explicava que o contágio da sífilis era causado por partículas invisíveis, transmitidas de um hospedeiro para outro. A segunda era baseada nas propriedades farmacológicas dos sais de mercúrio como potente diurético e indutor da salivação e

este, apesar da sua toxicidade, assume-se como um pilar fundamental no tratamento da sífilis (O’Shea 1990; Ros-vivancos et al. 2018).

Os tratamentos eram realizados de diversas formas, nomeadamente através de fricções, a forma de administração mais antiga de que se tem conhecimento. Tratava-se de um método sujo, incómodo e irritante (Ros-vivancos et al. 2018) e compreendia uma dose total de 30 a 40 fricções (Leitner et al. 2007). Acredita-se que os sais de mercúrio sejam os principais responsáveis pelo desenvolvimento de acrodinia. A acrodinia, conhecida como “doença rosa”, cujos sintomas se caracterizam por suor abundante nos pés e nas mãos, apresentando cor avermelhada, edema e sensibilidade ao toque (Figura 1). Suspeita-se que tal seja causado por uma reacção de hipersensibilidade (Magos and Clarkson 2006).



Figura 1: Palma das mãos de uma criança com suspeita de acrodinia. Retirado de (Weinstein and Bernstein 2003)

Foi também utilizado sob a forma de emplastos, especialmente para tratar ulcerações e sob a forma de lavados, uma mistura de sublimado corrosivo (cloreto de mercúrio (II); $HgCl_2$) e água (Ros-vivancos et al. 2018).

A administração de mercúrio recorrendo à fumigação com cinábrio (sulfureto de mercúrio; HgS) era também comum. O doente era colocado numa cabine sobre uma estufa que produzia calor e era obrigado a respirar o vapor mercurial (Figura 2). Este tratamento provocou grande quantidade de acidentes como: asfixia, lipotimia, queda dos dentes, crises de asma, bronquite, catarro, produção de saliva abundante, viscosa e fétida, como também quadros graves de convulsões ou paralisia e até mesmo morte por intoxicação (Ros-vivancos et al. 2018).



Figura 2: Ilustração do processo de fumigação. Na cabine consta “*pur um plaisir, mil douleur*”, cuja tradução é “*por um prazer, mil dores*”. Outra tradução é “*por uma noite com Vénus, uma vida com mercúrio*”. Retirado de (Tampa et al. 2014)

A salivação e a transpiração, sinal de intoxicação por mercúrio, era outrora interpretada com uma resposta favorável ao tratamento (Karamanou et al. 2013; Leitner et al. 2007), pois acreditava-se que, ao induzir a salivação ou a diurese, ocorria a excreção do “vírus sífilico” (O’Shea 1990). As consequências do tratamento de fumigação eram tão dolorosas e prolongadas, que muitos doentes preferiam morrer a submeter-se a tal tratamento. Isto faz com que, em 1776, se desenvolva um novo sistema, em que a cabeça do doente permanecia de fora da cabine e só o corpo estava em contacto com os vapores mercuriais (Ros-vivancos et al. 2018).

No século XVIII a mercurioterapia dividia a comunidade médica. Por um lado, havia quem questionasse a eficácia da terapêutica e, por outro, eram aplicados tratamentos crónicos e aumentadas as doses para fazer face à ineficácia do tratamento (Ros-vivancos et al. 2018). Herman Boerhave (1668-1738) e o seu discípulo Gerard Van Swieten (1700-1772) contribuíram para a propagação da sua utilização na forma de sublimado, como o tratamento de eleição nos hospitais de campanha Austríacos e pouco depois em França, Itália e Inglaterra (Ros-vivancos et al. 2018). Os sais de calomelano (cloreto de mercúrio (I); Hg_2Cl_2), conhecidos como “mercúrio doce” (O’Shea 1990), tomados oralmente, utilizaram-se igualmente com bons resultados

(Ros-vivancos et al. 2018).

No século XIX, o Professor Alfred Fournier (1832-1914) estabelece o mercúrio como tratamento de primeira linha (Karamanou et al. 2013) e aumenta-se a panóplia de vias de administração. A administração oral de sais era preferida em detrimento da via cutânea, apesar do efeito laxante (Ros-vivancos et al. 2018).

Em 1863, a via parentérica foi proposta, com injeções de sublimado intramuscular, sendo esta via de administração defendida por clínicos notáveis como Moritz Kaposi (1837-1902) e Ferdinand Ritter Hebra (1816-1880). A via intravenosa era à base de cianeto de mercúrio, mas menos utilizada do que a via intramuscular. A via intrarraquídea era considerada um método extraordinário no tratamento de neurosífilis. Já a via hipodérmica fora abandonada por causar nódulos inflamatórios e por ser muito dolorosa (Ros-vivancos et al. 2018).

Em 1909, Paul Erlich (1854-1915) descobre o arsenobenzol (*Salvarsan*[®] ou 606[®]), conhecido como a “bala mágica”. Os resultados eram superiores aos do mercúrio (Karamanou et al. 2013), porém não era eficaz nas formas neurológicas da doença (Leitner et al. 2007).

A verdadeira revolução no tratamento da sífilis dá-se mais tarde com o uso da penicilina, descoberta por Alexander Fleming em 1928, cujo uso se generaliza em 1943, mais de 400 anos após o aparecimento dos primeiros casos de sífilis na Europa (Jedidi et al. 2018; Karamanou et al. 2013). Até então o mercúrio fora sempre utilizado, assumindo-se como um pilar fundamental no tratamento da doença (Ros-vivancos et al. 2018).

3.1.1.2 Peste bubónica

A peste bubónica ou peste negra é causada pelo agente bacteriano *Yersinia pestis*. Foi responsável pela morte de mais de 25 milhões de pessoas ou pelo menos um terço da população da Europa durante o século XIV. Uma das piores pandemias enfrentadas pela humanidade. Os doentes morriam rapidamente, apresentando febre alta e bubões supurativos (Glatter and Finkelman 2021).

Num navio cujo capitão, afectado pela peste, bem como os restantes 11 tripulantes por suspeita de estarem contagiados com a doença, ao chegar ao Lazareto da Cefalónia, foram submetidos a um tratamento com mercúrio interna e externamente. Toda a tripulação foi sucessivamente afectada pela praga, contudo com uma marcada

diferença de intensidade. O capitão e um dos tripulantes faleceram da doença e os restantes recuperaram. Em Malta, em 1818, em plena pandemia, o mercúrio fora administrado a título curativo e não profilático, resultando em muitas mortes. Como tal, o mercúrio seria recomendado preferencialmente a título preventivo, mediante fricções, em detrimento de uso interno (Unknown 1828).

James Cantlie (1851 – 1926), médico escocês, descreveu vários tratamentos aquando da infecção por *Yersinia pestis*. Um doente com pútrido da língua, hálito desagradável, cor icterícia da conjuntiva e um aspecto bilioso deveria ser submetido a purgação. A purgação constava da aplicação de sais de calomelano em doses entre 0,3 a 0,6 g. O clínico admitia que a acção do calomelano era insalubre. Não obstante, se administrado no início da doença, parecia ter os seus benefícios, pois fazia com que o doente na maior parte das vezes parasse de vomitar, retirando o aspecto icterício, restaurando a capacidade de se alimentar e parecendo diminuir a alteração mental, bem como os problemas cardíacos (Cantlie 1897).

Uma glândula tumefacta, quando acessível, embora com pouca evidência prática, podia ser tratada com injeções de ácido carbólico, percloro de mercúrio ou uma solução de percloro de mercúrio e potássio iodado, tendo esta última, em múltiplos casos, causado uma diminuição da temperatura (Cantlie 1897). Contra os bubões abertos poder-se-ia lavar com sublimado corrosivo 1/1000 (Almeida 2013).

Em 1899 declarou-se no Porto uma epidemia de peste bubónica, atingindo o seu pico em Agosto e Setembro. As proporções foram tais, que tiveram de ser postas em prática medidas sanitárias compulsivas. O Dr. Ricardo Jorge, nas suas medidas profiláticas, recomenda a desinfecção química com o antisséptico mais adequado e mais económico, entre os quais constava o sublimado corrosivo. As mãos lavar-se-iam com soluto de sublimado a 2/1000 (Almeida 2013).

No Diário de Notícias, a 10 de Setembro de 1899, foram publicadas instruções profiláticas sobre a peste bubónica, entre as quais que a higiene deveria ser mantida por banhos com substâncias antissépticas, nomeadamente sublimado corrosivo. Os pentes, esponjas e as escovas, depois de usados, deviam ser igualmente mergulhados durante umas horas numa solução de sublimado corrosivo. Paredes, pavimentos e móveis teriam o melhor efeito com solução de sublimado corrosivo salgado (Almeida 2013).

Vitorino Nemésio, na obra *Mau Tempo no Canal* (Figura 3), aborda a epidemia da peste bubónica que afecta o arquipélago dos Açores no início do século XX. O soro anti-pestes – soro de Yersin, que conferia alguma imunidade à doença, tardava a chegar contudo nas casas mais abastadas aumentava o consumo de sublimado (cloreto de mercúrio II) (Nemésio 1944).

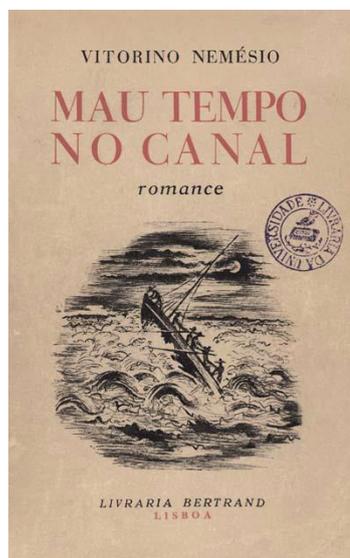


Figura 3: Obra de Vitorino Nemésio "*Mau Tempo no Canal*" (Nemésio 1944)

3.1.2 Doenças Parasitárias

3.1.2.1 Pediculose

A pediculose é causada por ectoparasitas, cujo principal sintoma é o prurido, ocorrendo a transmissão por contacto próximo (Vicentini, Manfredini, and Contini 2018). Tratam-se de parasitas obrigatórios que se podem alojar na cabeça humana (*Pediculus humanus capitis*), no corpo (*Pediculus humanus corporis*) e na região púbica (*Phthirus pubis*), e se distinguem pelas características físicas (Ashkenazi, Desatnik, and Abraham 1991; Gunning, Kiraly, and Pippitt 2019).

Existe uma forte suspeita de que Fernando II de Aragão (1467-1496), rei de Nápoles, tenha utilizado o mercúrio como agente anti pediculose. Da sua múmia, que se encontra na Basílica de *San Domenico Maggiore*, foram retiradas diversas amostras e através de Espectrometria de Absorção Atómica (EAA) e Espectrometria de Emissão de Chama (EEC), foi detectada a presença de grandes quantidades de mercúrio em amostras de cabelo, na ordem dos 827 partes por milhão (ppm) (Fornaciari et al. 2011).

De assinalar que, os níveis de metilmercúrio no cabelo considerados normais assumem valores inferiores a 1-2 ppm e o LOAEL (*Lowest-Observed-Adverse-Effect Level*) é de 50 ppm (ATSDR 1999). Geralmente, mais de 80% do mercúrio encontrado no cabelo corresponde ao metilmercúrio resultante da ingestão de peixe. A sua concentração é cerca de 250 a 300 vezes maior do que a do sangue, uma vez que este é transportado para as células foliculares, em que o alto teor de resíduos de cisteína das proteínas de queratina, constituem o local de ligação para o metilmercúrio transportado (Pino et al. 2018). Por outro lado, no caso de exposição a Hg_2Cl_2 e $HgCl_2$ a sua incorporação no cabelo é limitada (WHO 2000), daí que tais valores de mercúrio encontrados nas amostras de cabelo de Fernando II, sejam provavelmente o resultado de uma aplicação tópica de sais em detrimento da sua ingestão (Branco et al. 2017).

Apesar dos textos da época nos fornecerem evidências de que o mercúrio era um ingrediente comum de produtos cosméticos, nomeadamente o cinábrio em tintas escurecedoras de cabelo, esta hipótese é considerada pouco plausível, uma vez que o rei morreu aos 29 anos sendo pouco provável que tivesse cabelos brancos (Fornaciari et al. 2011). O exame toxicológico à pele e às esponjas, usadas como material de enchimento nas cavidades corporais, mostrou a presença de uma quantidade vestigial de mercúrio, entre 7 a 20 ppm, o que permite excluir a suspeita de que este poderia ter sido usado como agente de embalsamamento (Fornaciari et al. 2011).

Além disso, através de um estereomicroscópio e Microscópio Electrónico de Varredura (MEV) verificou-se a presença das espécies *P. capitis* e *P. pubis*. Posto isto, é admissível que os elevados valores de mercúrio encontrados no cabelo se devam ao emprego de soluções e unguentos anti pediculose. Já os baixos valores de mercúrio nas amostras de pelo da zona púbica, apesar da presença de parasitas, indicam que não terá sido aplicado o mesmo tratamento, uma vez que as fontes literárias não mencionam tratamentos tópicos nesta região (Fornaciari et al. 2011).

Outro estudo semelhante, realizado em Portugal, *The mysterious high content of mercury in hair* de Pessanha et al. (2016), suporta o uso de produtos à base de mercúrio no tratamento de pediculose nos séculos XVIII e XIX.

Com efeito, são várias as referências ao mercúrio como tratamento tópico na pediculose. É referido na farmacopeia de Lemery (1720): *Unguentum Neapolitanum simplex*, um unguento constituído por mercúrio, terebentina veneziana e banha de

porco. Campana, na farmacopeia *ferrarese*, recomenda unguentos de “precipitado branco ou vermelho”, entre outros (Vicentini, Manfredini, and Contini 2018). Até metade do século XX, os produtos mais usados no tratamento da pediculose continham mercúrio (Arnold 2017).

A *phthiriasis palpebrum* é uma infestação rara que afecta os cílios e é causada pelo ectoparasita *Phthirus pubis* (Anane et al. 2013). O tratamento compreendia a aplicação tópica de óxido de mercúrio amarelo a 1%, 2 ou 4 vezes por dia, durante 1 ou 2 semanas. Os efeitos secundários associados ao óxido de mercúrio incluíam: danos na pálpebra, conjuntiva e na membrana de Descemet, descoloração do cristalino, irritação, conjuntivite, fotofobia, ardor, entre outros. No entanto, num estudo de Ashkenazi *et al.*(1991), 35 crianças tratadas com óxido de mercúrio 4 vezes ao dia durante 2 semanas, não apresentaram efeitos adversos. Tal veio corroborar de que este seria seguro e eficaz e foi recomendado como tratamento de primeira linha, especialmente nas crianças (Ashkenazi, Desatnik, and Abraham 1991; Boniukand, Friedman, and Cruz 1982).

Vena *et al.*(1994) reportou casos de exantema após o uso de um pó antiparasitário *over the counter* (OTC), designado por MOM[®] e constituído por mercúrio metálico e amoniaco, com a finalidade de tratar pitiríase púbica (Vena et al. 1994). Mais recentemente, em 2010, foram reportados 2 casos de intoxicação por mercúrio devido à utilização de um produto aplicado no couro cabeludo durante 2 dias para tratamento de pediculose do couro cabeludo (Khodashenas, Aelami, and Balali-Mood 2015).

3.1.3 Dermatoses

3.1.3.1 Psoríase

A psoríase é uma doença inflamatória sistémica mediada pelo sistema imunitário e associada a várias comorbilidades (Reid and Griffiths 2020). Vai muito além das manifestações ao nível da pele (Boehncke and Schön 2015), como ao nível das articulações - artrite psoriática, transtornos de humor e doenças cardiovasculares, sendo portanto uma doença multifacetada (Reid and Griffiths 2020).

Os sintomas frequentemente reportados pelos doentes incluem dor, prurido e hemorragias, sendo a sua prevalência na Europa e América do Norte na ordem dos 2% (Boehncke and Schön 2015).

Foi o médico britânico Robert Willan quem descreveu a doença pela primeira vez em 1805, referindo-se a ela como “*lepra vulgaris*” e relatou as várias formas de psoríase. Apesar de actualmente ser uma doença bem estabelecida, durante muitos anos o seu diagnóstico não era bem estabelecido e era confundida com a lepra e outras afecções dermatológicas. As confusões semânticas e de diagnóstico com a lepra só terminaram com o contributo de Ferdinand von Hebra (1806-1880) e Melchior Gibert (1797-1866) (Halioua 2019).

Paralelamente ao avanço do conhecimento sobre a psoríase, o arsenal terapêutico foi sendo igualmente enriquecido no século XIX. Contava com vários agentes tópicos que envolviam o arsénio, o alcatrão e o mercúrio. Este último, já usado no tratamento da sífilis e outras doenças da pele, foi utilizado topicamente para tratar a psoríase pelo médico britânico Daniel Turner (1667-1741) em 1726. Continuou a ser usado no século XIX, em particular após recomendações do dermatologista americano, Louis Adolphus Duhring (1845-1913) em 1876 (Halioua 2019). Adolphus Duhring defende que a gestão da psoríase devia variar com o caso, contudo os tratamentos de uso externo, que incluíam unguentos de mercúrio, eram de maior utilidade e deviam ser empregues em todos os casos (Farber 1992).

Apesar da controvérsia associada à toxicidade do uso de pomadas de aminocloreto mercúrico e de situações de envenenamento acidentais, vários autores descrevem que esta opção continuava a ser eficaz quando outras opções terapêuticas se mostravam infrutíferas. Exemplo disso é quando o uso de esteroides, em psoríase na palma das mãos, dos pés e em variações hiperqueratóticas, fracassava (Farber 1992).

O uso tópico de aminocloreto mercúrico no tratamento da psoríase está documentado e foi utilizado por muitos médicos Europeus e Americanos no século XIX (Maliyar et al. 2020). Era aplicado numa base de pomada em quantidades de 0,5 a 10% (Tabela 1), sendo reportados casos de sensibilidade cutânea (Williams 1964). Aproximadamente 50% de 70 doentes tratados com aminocloreto mercúrico 10% desenvolveram gengivite, tremor e eritrodermia (Aberer, Gerstner, and Pehamberger 1990).

Tabela 1: Formulação para aplicação na pele. Retirado de (Williams 1964)

Ingredientes	Proporção
Alcatrão de carvão	0.5
Polissorbato 80	0.5
Aminocloreto mercúrico	1.0
Ácido Salicílico	1.0
Água	25.0
Petrolato hidrofílico	Q.b. para 100

Com base no empirismo e no uso comum, o mercúrio e o carvão alcançaram preeminência. Estes eram mais eficazes quando prescritos juntos. As pomadas deviam ser aplicadas em camada fina, massajadas vigorosamente e removido o seu excesso. A ação queratolítica do ácido salicílico potenciava o efeito do carvão e do mercúrio. A aplicação devia ser persistente e executada durante três a seis meses (Williams 1964).

A intoxicação por mercúrio é conhecida por ocorrer mesmo quando o uso é externo, todavia este é mais facilmente absorvido quando aplicado em áreas da pele com lesões ao invés da pele intacta. Na psoríase, a absorção de mercúrio podia ocorrer por duas razões opostas. Por um lado, era expectável que a descamação psoriática retardasse a absorção. Por outro lado, dados histológicos demonstraram que as papilas cutâneas são muito finas e alongadas, podiam causar sangramento e facilitar a absorção da pomada (Inman, Gordon, and Trinder 1956).

Foi levado a cabo um estudo para averiguar o *output* de mercúrio na urina em 24 doentes com psoríase cujo tratamento era baseado em unguentos de mercúrio, aplicado 2 vezes ao dia, ao longo de 6 semanas. Tendo em conta que os níveis de mercúrio acima de 300 µg/L era onde a toxicidade seria provável de acontecer, 13 doentes se encontravam nesta faixa, 1 deles cujos níveis atingiram os 3300 µg/L. Contudo não foram contemplados sinais de toxicidade. As conclusões deste estudo determinaram que não haviam motivos para não usar o mercúrio no tratamento da psoríase em pessoas a partir dos 5 anos, enfatizando a necessidade de investigação clínica aquando do seu uso (Inman, Gordon, and Trinder 1956).

Outros autores descreveram casos de síndrome nefrótica em doentes tratados com aminocloreto de mercúrio (Silverberg, McCall, and Hunt 1967). Hunt (1967) descreve um caso de um homem com psoríase, o qual desenvolveu síndrome nefrótica após um tratamento de 3 anos. Deste modo, a sensibilização não constitui a causa mais provável. Outros sinais de intoxicação por mercúrio como: gengivite, estomatite, *mercurialentis*, perda de dentes, salivação, gosto metálico, anemia, distúrbios gastrointestinais, neuropatia periférica, irritabilidade, tremores, alucinações não se verificaram, nem evidências de reações alérgicas cutâneas. Um mês após o paciente voltar a usar aminocloreto mercúrico, o síndrome nefrótico também se voltou a manifestar. As grandes alterações verificaram-se principalmente a nível glomerular. Após suspensão do tratamento com mercúrio o paciente recuperou, havendo portanto uma forte suspeita da relação causa-efeito (Silverberg, McCall, and Hunt 1967).

Apesar dos progressos substanciais na compreensão da patogénese da doença de forma a promover o desenvolvimento de terapias mais efectivas e específicas, continua a ser uma doença para a qual não existe cura (Boehncke and Schön 2015; Maliyar et al. 2020).

3.1.4 Diuréticos mercuriais

Designam-se por diuréticos as substâncias com a capacidade de aumentar o fluxo de urina e a excreção de água (Wile 2012). Os fármacos desta classe actuam maioritariamente através da redução da reabsorção de cloreto de sódio no nefrónio, aumentando-o na urina e, conseqüentemente, ocorre a perda de água (Wile 2012).

Intimamente relacionado com a sífilis, está a descoberta do efeito diurético do mercúrio (Rau 2006). Compostos de mercúrio (I) (Hg^+ ; sais de calomelanos) foram usados como diuréticos desde o início do século XVI (Levitt and Goldstein 1962), sendo Paracelso um dos primeiros a reconhecer as propriedades diuréticas deste metal (Pines, Sanabria, and Arriens 1944). Contudo, somente no final do século XIX, a utilização do calomelano é advogada para o tratamento de edema. Várias misturas de *Digitalis*, *Scilla* e calomelano são amplamente utilizadas até à primeira década do século XX. Uma delas, conhecida como “*Addison’s pills*”, cuja combinação elaborada pelo médico Thomas Addison (1793-1860), conduziu à excreção de grandes quantidades de urina (Seldin and Giebisch 1997).

O mecanismo de ação do calomelano é apenas demonstrado em 1866, pelo médico Ernst Jendrassik (Seldin and Giebisch 1997). Ao tratar um paciente altamente edematoso, com a suposição de que este teria sífilis, empregou pomadas e doses orais de 0,2 g de calomelanos 4 a 5 vezes ao dia e notou um aumento considerável na quantidade de urina, bem como o desaparecimento dos sintomas e da doença (Rau 2006).

Novos ensaios foram sucedendo. Ernst confirmou que o calomelano causou diurese severa (Rau 2006), e que a urina dos doentes tratados com calomelanos continha quantidades significativas de cloreto (Seldin and Giebisch 1997) sendo esta opção terapêutica eficaz quando outros medicamentos falhavam, reconhecendo o rápido início de ação do calomelano (Rau 2006).

Zeiler, em 1917, desenvolveu para a Bayer o primeiro composto mercurial orgânico com valor clínico, o Novasurol[®] (acetato de mercuri-clorofenol sódico com ácido dietilbarbitúrico), reduzindo assim os efeitos indesejáveis do mercúrio, mas mantendo a actividade no tratamento da sífilis (Crawford and McIntosh 1925; Ray and Burch 1951; Vander Veer, Clark, and Marshall 1950). Tornou-se também possível administrar o medicamento na forma parentérica (Vander Veer, Clark, and Marshall 1950).

Em 1919, no primeiro hospital universitário em Viena, surgiu uma paciente com suspeita de sífilis congénita, cujo tratamento era considerado impossível. Foi-lhe administrado Novasurol[®] (Vogl 1919), que provocou uma diurese significativa (Krziesinski 1996; Levitt and Goldstein 1962), um efeito que viria a ser confirmado noutros pacientes e que era substancialmente mais eficaz que outras formas de mercúrio injectável.

Os diuréticos mercuriais começaram a ser usados comumente no tratamento da hidropisia cardíaca e outras doenças acompanhadas pela acumulação de quantidades relevantes de fluidos nos tecidos (Pines, Sanabria, and Arriens 1944). O uso dos diuréticos mercuriais estendiam-se desde insuficiência cardíaca congestiva, síndrome nefrótica e cirrose hepática com ascite (Ray and Burch 1951). Havia, contudo, os efeitos tóxicos, que eram mais pronunciados nos órgãos onde o composto era excretado, no rim e no colón, e que contraindicavam a sua utilização em casos de anemia, caquexia,

febre, diarreia, bem como em casos onde a tensão arterial era superior a 200 mmHg (Pines, Sanabria, and Arriens 1944).

Com efeito, o uso não restrito de Novasuro[®] como diurético conduziu a inúmeros casos de mercurialismo. Os efeitos secundários a nível renal de Novasural[®] fez com que cedo se percebesse de que este não poderia ser usado transversalmente como diurético na prática clínica e foram surgindo novos compostos orgânicos com maior efeito diurético e menor toxicidade (Seldin and Giebisch 1997).

Em 1924 surge o Salyrgan[®], desenvolvido pelos laboratórios Hoechst. Posteriormente, emerge um novo composto Novurit[®] ou Mercupurin[®], que juntava Xantina, Teofilina com Salyrgan[®], cujo efeito diurético do mercúrio estaria sinergicamente aumentado e os efeitos adversos renais diminuídos (Vander Veer, Clark, and Marshall 1950), sendo o último o Thiomerin[®] (Ray and Burch 1951).

A introdução da teofilina ou de um grupo tiol reduzia a toxicidade sem perturbar o efeito diurético do mercúrio. A quantidade de mercúrio variava. O Salyrgan[®] que continha 37 a 42% de mercúrio por peso e o Thiomerin[®] com 40 mg por cm³ (Ray and Burch 1951). Iguais quantidades de diuréticos mercuriais eram comparáveis terapêuticamente (DeGraff and Lyon 1964).

Os compostos orgânicos de mercúrio eram mais eficazes do que os digitálicos ou até a cafeína (Seldin and Giebisch 1997) e foram entre 1919 e 1960 amplamente utilizados, até o seu uso ser suspenso devido à sua comprovada toxicidade (Wile 2012).

3.1.5 Compostos de mercúrio como conservantes em formulações farmacêuticas

Os compostos de etilmercúrio foram primeiramente sintetizados num laboratório em Londres no século XIX, mais precisamente em 1927 (Clarkson 2002).

O timerosal (tiosalicilato de etilmercúrio sódico) (Figura 4) é um composto que contém etilmercúrio, correspondendo a 49,55% de mercúrio (Kern et al. 2020). Foi introduzido como conservante no início de 1930. O risco de exposição ao etilmercúrio, é estimado de acordo com o metilmercúrio devido às semelhanças toxicológicas (Clarkson 2002).

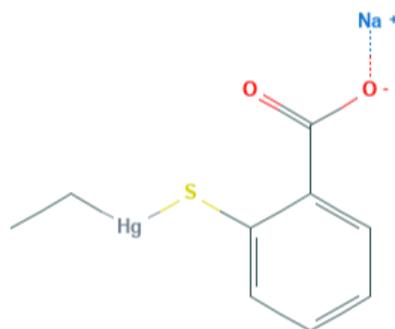


Figura 4: Estrutura química do timerosal. Retirado de (Pubchem 2021b)

As suas aplicações como conservante foram muito variadas, sendo amplamente utilizado em vacinas (Geier, Sykes, and Geier 2007). Foi também utilizado em gotas para olhos e ouvidos, em soluções de conservação de lentes de contacto e em produtos biológicos como imunoglobulinas (Geier, Sykes, and Geier 2007; Risher, Murray, and Prince 2002). Os conservantes não são necessários em produtos com formulações unidose. Frascos multidose são preferenciais por serem mais económicos e requerer menor espaço de armazenamento ao longo da cadeia do medicamento (Ball, Ball, and Pratt 2001).

Além do seu inequívoco papel como conservante, o timerosal é também empregue como agente inactivador no fabrico de certas vacinas e como agente bacteriostático durante o processo de produção de outras vacinas como por exemplo, as vacinas contra o vírus *influenza* (Ball, Ball, and Pratt 2001).

O timerosal foi amplamente utilizado em vacinas administradas de forma habitual em crianças, nomeadamente na vacina difteria, tétano e tosse convulsa (DTPa), hepatite B e em algumas vacinas de *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) (Counter and Buchanan 2004).

O CDC estimou que, antes da remoção de timerosal das vacinas, uma criança estava exposta a 12,5 µg de etilmercúrio ao nascimento, 62,5 µg aos 2 meses, 50 µg aos 4, 65,5 µg aos 6 e 50 µg aos 18 meses, totalizando 237,5 µg de etilmercúrio durante os primeiros 18 meses de vida, se todas as vacinas contendo timerosal fossem administradas (WHO 2010).

A dose normal de uma vacina pediátrica podia conter entre 12,5 – 25 µg de mercúrio por 0,5 ml (Counter and Buchanan 2004). Em alguns casos poderiam ocorrer reações de hipersensibilidade, mas sem outros efeitos adversos observados (Counter

and Buchanan 2004). A frequência de resultados positivos no teste epicutâneo foi de 1,3% na Dinamarca, 13,4% nos Estados Unidos da América (EUA), sendo que 26% ocorria em jovens saudáveis (Förström et al. 1980).

A sensibilização pelo timerosal pode ser provocada pela imunização aquando da administração de vacinas. Muitas das reacções observadas em testes epicutâneos com timerosal 0,1% foram causadas possivelmente pela natureza irritante do mesmo, com incidências de 5,3% em Itália, 5,7% na Polónia e 2,3% na França e na Bélgica (Aronson 2016).

De Setembro de 1989 a Outubro de 1990 na Dinamarca, foram reportadas reacções alérgicas graves em 18 pacientes após o uso da vacina contra a encefalite japonesa contendo timerosal. 15 das quais foram consideradas relacionadas com a vacina. 13 revelaram urticária generalizada, 1 eritema multiforme e outro caso revelou erupção cutânea. 7 das 13 reacções com manifestações de urticária iniciaram-se em menos de 24 horas e as restantes até 72 horas após a vacinação. A concentração de timerosal nestas vacinas variava entre 0,0005% a 0,0067%. Estas reacções de hipersensibilidade foram notificadas aquando da distribuição de 35000 doses de vacinas, correspondendo a uma incidência de 0,04% (Andersen and Ronne 1991).

Forstrom e colaboradores, (Förström et al. 1980) publicaram um estudo onde afirmaram que as reacções de hipersensibilidade ao timerosal nas vacinas são expectáveis que ocorram de forma frequente e que, deste modo, o timerosal presente nas vacinas deveria ser substituído por outro agente.

Ao longo da sua variada utilização, compostos com etilmercúrio foram oferecendo evidências acerca da sua toxicidade em humanos. Houve um caso reportado de uma intoxicação de mercúrio (ou borato), em uma criança de 18 meses, que resultou numa fatalidade após irrigação de uma solução contendo 0,1% de timerosal e 0,14% de borato de sódio durante mais de 4 semanas no tratamento de uma otite média purulenta, refractária a antibioterapia (Rohyans et al. 1984).

Em 1980, a FDA ao rever 18 OTC contendo mercúrio, declarou-os como não seguros e ineficazes para o seu propósito de eliminar bactérias e prevenir infecções, declarando-os uma classe com ambígua relevância quanto ao seu uso como antimicrobiano (Geier, Sykes, and Geier 2007).

Em 1999, foram despertadas preocupações em relação ao uso de timerosal como conservante de vacinas pela Academia de Pediatria Americana (APA) (Clarkson 2002). Em colaboração com o Serviço de Saúde Pública dos EUA, foi emitida uma declaração solicitando a remoção do timerosal das vacinas. Esta acção foi motivada em parte por uma avaliação de risco levada a cabo pela FDA, que consistia na identificação de perigo, avaliação de dose-resposta, avaliação da exposição e caracterização do risco (Ball, Ball, and Pratt 2001), bem como devido à suspeita de uma relação entre o timerosal nas vacinas e o desenvolvimento de perturbações no âmbito do transtorno do espectro autista (TEA) e outras perturbações no âmbito do neurodesenvolvimento (IOM 2005), contudo foram vários os estudos que não encontraram qualquer associação entre o timerosal incluído nas vacinas e alterações neurológicas em crianças (Branco, Aschner, and Carvalho 2021).

Face às preocupações, em Julho de 1999, a APE emitiu um pedido aos laboratórios para retirarem o timerosal das vacinas. Apesar de ter sido removido da maioria das vacinas nos EUA, este continua presente em vacinas nos países em vias de desenvolvimento (Counter and Buchanan 2004), onde a acessibilidade e o custo exigem a disponibilidade de frascos multidose de vacinas (WHO and UNEP 2008).

O único perigo bem estabelecido do timerosal nas doses que constam nas vacinas são reacções de hipersensibilidade do tipo retardada. Em doses muito elevadas, pode levar ao desenvolvimento de neurotoxicidade e nefrotoxicidade (Ball, Ball, and Pratt 2001).

Estimam-se que os efeitos adversos do etilmercúrio sejam similares aos de metilmercúrio, apesar do primeiro ter um peso molecular superior e o seu metabolismo se verificar a uma velocidade superior (Counter and Buchanan 2004). Baseado na sua similaridade, é expectável que o timerosal atravesse a placenta (WHO 2010), contudo não podem ser estabelecidas comparações, uma vez que o tempo de semi-vida do etilmercúrio proveniente do timerosal em vacinas é substancialmente inferior ao metilmercúrio administrado oralmente a adultos (WHO 2010). Estima-se que o etilmercúrio tenha um tempo de semi-vida de 6,9 dias e o metilmercúrio de 19,1 dias (Branco, Aschner, and Carvalho 2021). Em baixas doses, o metilmercúrio demonstrou causar anormalidades ao nível do neurodesenvolvimento (Ball, Ball, and Pratt 2001).

Em 2006, o Comité da OMS, responsável por avaliar a segurança das vacinas não encontrou evidência de toxicidade para bebés, crianças ou adultos expostos ao timerosal presente em vacinas, concluindo que não havia razão para alterar as práticas actuais de imunização, tendo em conta que os riscos permanecem por comprovar, continuando a recomendar o uso das mesmas em programas globais de imunização (WHO 2010).

Os estudos de neurotoxicidade em humanos são muito escassos e manifestam limitações. Ensaios realizados em animais revelaram alterações a vários níveis, incluindo alterações neurológicas. Nalguns desses estudos as doses usadas excederam as que são efectivamente administradas através de vacinas contendo timerosal. Outros estudos em animais, que tentaram mimetizar os esquemas de vacinação a que as pessoas estão sujeitas, revelaram dificuldades na extrapolação dos resultados (Branco, Aschner, and Carvalho 2021).

Outra aplicação do timerosal foi como conservante em colírios e soluções desinfectantes de lentes de contacto (Aronson 2016). Desde que as lentes de contacto foram introduzidas, houve uma crescente preocupação com a possibilidade de contaminação dos olhos por bactérias patogénicas (Coward, Neumann, and Callender 1984).

O primeiro sistema implementado e aprovado pela FDA para evitar a contaminação das lentes consistia num sistema térmico, seguido pelo método de desinfecção química, em que o timerosal era um dos conservantes usados e cuja concentração variaria entre 0,001% a 0,004% (Coward, Neumann, and Callender 1984).

Soluções salinas contendo timerosal e EDTA sódico foram introduzidas com o propósito de conservar as lentes (L. A. Wilson, McNatt, and Reitschel 1981). Como a lente permanecia submersa numa solução com mercúrio, esta eventualmente poderia ser impregnada com os agentes químicos presentes na solução de conservação e, aquando do contacto com o olho, promovia a sensibilização via ocular (Mondino, Salamon, and Zaidman 1982). Com efeito, o timerosal é considerado um sensibilizador e vários casos de alergia foram relatados após contacto com os olhos (Aronson 2016). Deste modo, usuários de lentes de contacto começaram a reportar vermelhidão nos olhos e irritação, bem como mudanças ao nível da córnea, no entanto, após descontinuar

o uso de lentes, os sinais e sintomas desapareciam (L. A. Wilson, McNatt, and Reitschel 1981).

Efeitos muito graves, embora raros, como a falha total unilateral de células tronco do limbo e opacificação da córnea, secundária à exposição de timerosal através de lentes de contacto (Aronson 2016), bem como os episódios de sensibilização (Mondino, Salamon, and Zaidman 1982), confirmaram a necessidade de restrições no uso deste composto em preparações oftálmicas (Aronson 2016).

O timerosal era conhecido por causar conjuntivite e queratite em usuários de lentes de contacto. Queratoconjuntivite foi a causa de 32 problemas relacionados com uso de lentes de contacto numa unidade de saúde, no total de 312, correspondendo a cerca de 10% dos casos. O mecanismo pelo qual se suspeitou que isto sucedesse era por as lentes de contacto hidrófilas absorverem o timerosal, que era continuamente libertado das lentes, permitindo um contacto prolongado com o olho, promovendo assim uma reação de hipersensibilidade retardada. Muitas das vezes estas situações eram confundidas com conjuntivite bacteriana e tratadas com soluções contendo agentes antibacterianos e timerosal, o que exacerbava o problema (Wilson-Holt and Dart 1989).

Outros compostos orgânicos mercuriais foram usados como conservantes nas soluções de lentes de contacto e como gotas oculares (Winder et al. 1980), como o fenilmercúrio (Clarkson and Magos 2006).

O uso prolongado de colírios contendo nitrato de fenilmercúrico, sobretudo como conservante em colírios com propriedades mióticas (Abrams, Davies, and Klein 1965), podia causar pigmentação no olho. Em 31 pacientes que usaram colírios com fenilmercúrio, durante 3 a 15 anos, desenvolveram uma pigmentação acastanhada na cápsula anterior da região pupilar, sendo estabelecida a presença de mercúrio, embora sem danos a nível da visão (Aronson 2016), cuja descoloração é designada por *mercurialentis* (Figura 5) (Abrams, Davies, and Klein 1965).

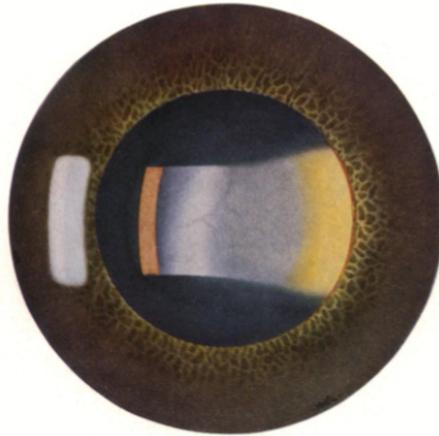


Figura 5: Ilustração da presença de um reflexo acastanhado na cápsula anterior da lente observada através de lâmpada de fenda. Retirado de (Atkinson 1943)

O nitrato de fenilmercúrio, usado numa concentração de 0,004% (Aronson 2016) ou 0,001% podia causar *mercurialentis* nos respectivos utilizadores principalmente quando a exposição era prolongada (Risher, Murray, and Prince 2002).

Um estudo feito por (Garron et al. 1977) desde 1965, observou 31 doentes com pigmentação no olho. 29 destes doentes usavam um colírio com pilocarpina e nitrato de fenilmercúrio 4 vezes ao dia. Em 18 destes doentes a pigmentação iniciou-se até seis anos após a aplicação do colírio contendo mercúrio como conservante.

Das cerca de 500 pessoas observadas a usar colírios contendo mercúrio como conservante 2 a 4 vezes ao dia por períodos superiores a 6 anos, apenas 31 indivíduos desenvolveram pigmentação, revelando uma incidência de 6%, contudo com menos de 6 anos de tratamento, só 18 desenvolveram *mercurialentis*, correspondendo a uma incidência de 3,6% (Garron et al. 1977).

Paralelamente foram realizados estudos com o timerosal como conservante, mas sem qualquer sugestão de *mercurialentis* (Abrams, Davies, and Klein 1965).

3.1.6 Antissépticos e Desinfetantes

Entre os compostos de mercúrio com propriedades antissépticas e desinfetantes encontram-se: o aminocloreto de mercúrio, o borato fenilmercúrico, o cloreto de mercúrio, o tiomersal, o iodeto de mercúrio e a merbromina.

A merbromina (dibromohidroxiomercuriofluoresceína) (Figura 6) trata-se de um composto de mercúrio orgânico com propriedades antissépticas (Aronson 2016).

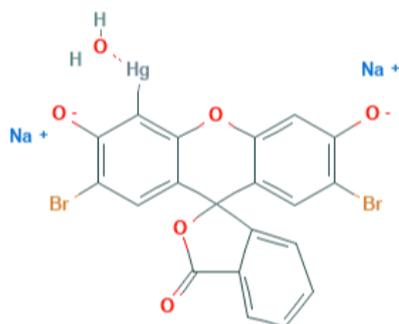


Figura 6: Estrutura química da merbromina. Retirado de (Pubchem 2021a)

Foi produzido em múltiplos países, na maioria dos quais sob a designação comercial de Mercurocromo[®] (Gollnick and Held 1990) e foi utilizada durante muito tempo em cortes, arranhões e abrasões (Risher, Murray, and Prince 2002).

Esta substância podia ser absorvida em superfícies queimadas ou outras superfícies com capacidade absorviva e conduzir a intoxicações severas e fatais. Elevadas concentrações de mercúrio no sangue, urina e outros órgãos foram demonstradas aquando do seu uso (Aronson 2016). Intoxicações foram descritas em bebés, contudo em adultos não era tão comum (Slee, Ottolander, and Wolff 1979).

Uma mulher de 59 anos foi admitida a uma cirurgia torácico-abdominal, sendo tratada seguidamente com merbromina 2% em solução aquosa nas feridas e áreas do decúbito. No 6º dia após a cirurgia, a função renal deteriorou-se e, através de várias análises, suspeitou-se de anemia aplástica devido a intoxicação por merbromina. Uma amostra de sangue e de urina no 22º dia após a cirurgia revelou uma concentração de mercúrio de 700 µg/L e de 800 µg/L respectivamente, acabando por falecer no dia seguinte (Slee, Ottolander, and Wolff 1979).

O mercúrio colocado na superfície de uma onfalocele podia ser absorvido através da membrana intacta e passar pelo peritoneu, de forma a entrar na corrente sanguínea. Já no sangue, podia se acumular na maioria dos tecidos, mais notavelmente no fígado, rins e cérebro, podendo resultar em concentrações de mercúrio muito elevadas e, conseqüentemente em morte (Beasley and Jones 1986).

Um estudo que incluiu 13 crianças sujeitas a tratamento de onfaloceles com merbromina, 6 das quais atingiram concentrações de 16 mg/L na urina (Slee, Ottolander, and Wolff 1979).

Houve um caso de fatalidade de uma criança por intoxicação pelo mercúrio, na sequência do uso de mercurocromo no tratamento de uma onfalocele infectada. A onfalocele foi primeiramente tratada com iodopovidona e ao 4º dia iniciou tratamento com Mercurocromo® 2% de 6 em 6 horas, durante 4 dias. Ao 8º dia, foi diminuída a concentração de Mercurocromo® para 0,5%, no entanto a criança acabou por morrer. Na respectiva autópsia, a análise microscópica do rim revelou necrose e depósitos de cálcio nas células epiteliais dos túbulos contornados proximais, sugerindo intoxicação por metais. Os níveis de mercúrio revelaram-se excessivos no sangue, no tecido cerebral, no rim e no fígado (Yeh, Pildes, and Firor 1978).

Apesar de vários autores considerarem que este composto não devesse ser utilizado no tratamento de queimaduras, os seus resultados favoráveis fizeram com que tivesse indicação apenas para queimaduras de segundo grau, cuja superfície máxima corporal fosse no máximo 10 a 20% (Aronson 2016).

A 22 de Abril de 1998, a FDA declarou a merbromina como não segura, nem eficaz, como ingrediente activo no uso como antisséptico de OTC de primeiros socorros, nem como antimicrobiano no tratamento de assaduras da fralda. Após 19 de Outubro de 1998, a comercialização dos produtos contendo merbromina para os usos supramencionados foi suspensa (FDA 2018).

3.1.7 Outras utilizações terapêuticas

São vários os produtos com aplicação médica/ farmacêutica que são fontes de compostos de mercúrio inorgânicos, nomeadamente medicamentos, sabões germicidas, pós dentários e cremes cutâneos (Counter and Buchanan 2004).

Cremes tópicos podiam conter entre 6 a 10% de cloreto de mercúrio ou calomelano, tendo este sido usado durante muito tempo como pó dentário nas crianças com finalidade analgésicas (Counter and Buchanan 2004). O calomelano era incluído em vários produtos com múltiplas utilizações, nomeadamente como antihelmíntico, no tratamento da obstipação, diarreia, tosse ou por razões pouco específicas (Warkany and Hubbard 1953). No século XX as adições de calomelano aos pós dentários eram muito comuns (Clarkson and Magos 2006).

Na Inglaterra, na América do Sul e na África do Leste, o calomelano era usualmente ingerido na forma de pó dentário (Warkany and Hubbard 1953), cujo conteúdo em cloreto mercúrico variava entre 27 a 33%, podendo variar entre 0,59 a

0,64 g (V. K. Wilson, Thomson, and Holzel 1952). Nestes locais a acrodinia ocorria normalmente em crianças até aos 2 anos de idade, sendo mais frequente em crianças com 9 meses de idade, cuja mortalidade rondava os 5% (Bjorklund 1995).

Um estudo realizado em Kent, entrevistou 100 mães de crianças entre os 12 e os 24 meses, em que cerca de 50% das crianças usaram pós dentários contendo calomel. Este era frequentemente iniciado nas primeiras semanas de vida e mantida a sua utilização. As razões apontadas para o seu uso eram: “irritação nos dentes, irritabilidade, não dormir à noite, dor nas gengivas, obstipação ou outros problemas digestivos” (Leys 1949).

Elevados níveis de mercúrio na urina de crianças que ingeriam calomelano através dos pós dentários corroboravam a ideia de que mercúrio era absorvido (Clarkson and Magos 2006). Talvez por isso, os pós dentários sejam apontados como o principal responsável de casos de acrodinia em crianças (Bjorklund, Mutter, and Aaseth 2017; Dathan and Ed 1954). Apenas 1 em cada 500 crianças que usavam pós dentários, desenvolveu acrodinia, daí ter demorado tanto tempo a identificar o mercúrio como o agente causador desta condição clínica (Clarkson and Magos 2006).

Os sintomas comumente reportados eram: irritabilidade, neurose, fotofobia, hiperidrose, hipotonia, ataxia, problemas digestivos, anemia, salivação excessiva, perda de memória e de dentes, extremidades edematosas e marcada vermelhidão nas mãos e nos pés. A fatalidade estava presente entre 10 a 33% dos casos (Shandley and Austin 2011).

Entre Outubro de 1949 e Junho de 1952, foram recolhidas amostras de urina de 28 crianças acrodínicas, 20 das quais revelaram exposição ao mercúrio. As fontes de exposição seriam: pós dentários contendo calomelano em 8 dos casos; comprimidos ou pós contendo calomelano em 5 dos casos; antihelmínticos contendo calomelano em 4 dos casos; unguento de mercúrio amoniacal em 1 caso; bicloreto de mercúrio em produtos de limpeza da fralda em 1 caso; e por fim, um caso de uma criança à qual foi dado calomelano e mais tarde colocou mercúrio amoníacal na face e na boca. A acrodinia foi descrita como uma sensibilidade não comum ou de idiossincrasia ao mercúrio (Warkany and Hubbard 1953).

Em 2003, foram reportados dois casos de duas irmãs gémeas de 20 meses de idade, a quem lhes teria sido dado pó dentário da Índia contendo mercúrio, administrado

1 ou 2 vezes por semana durante 4 meses. Os seus níveis de mercúrio no sangue apontavam para 176 e 209 $\mu\text{mol/L}$ (normal é inferior a 18). Apresentavam fraqueza muscular, eritema nas palmas das mãos e na planta dos pés com descamação. Os médicos suspeitaram de acrodinia (Weinstein and Bernstein 2003).

A remoção de calomelano dos pós dentários ocorre em 1953 na Austrália, seguido dos EUA (Bjorklund 1995), altura a partir da qual a acrodinia praticamente finda (Shandley and Austin 2011).

Envenenamento com estes produtos podiam levar ao aumento da frequência cardíaca, bem como da pressão arterial. Outros sintomas em crianças incluíam edema e eritema na gengiva, salivação excessiva, perda de peso, diarreia e, ou dor abdominal, espasmos musculares ou câibras nas pernas e braços. Danos renais era um efeito adverso muito comum após exposição a níveis tóxicos de mercúrio inorgânico (ATSDR 1999).

3.1.8 Dispositivos médicos

3.1.8.1 Termómetros de mercúrio

Os termómetros primitivos são usualmente designados como termoscópios. Estes forneciam informação meramente qualitativa e baseavam-se na expansão e contração de uma substância termométrica, a determinada temperatura e pressão atmosférica (Wright 2015) como por exemplo, o ar. Baseado no princípio de que, quando o ar aquece, expande, Galileo Galilei (1564-1642) é usualmente creditado por ter criado o primeiro (Sherry 2011), embora Santorio Santori (1561-1636) também seja frequentemente considerado o inventor do “termómetro” de ar (Wright 2015).

Os termoscópios consistiam numa espécie de lâmpada fundida num tubo cuja extremidade aberta estava imersa em água e o nível da água subia e descia com as variações de temperatura (Figura 7) (Scott 1884).

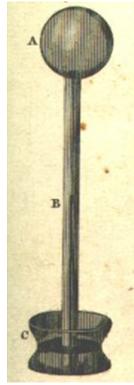


Figura 7: Ilustração do termoscópio de ar de Galileo e Santorio. Retirado de (Wright and Mackowiak 2016)

Contudo, os termoscópios eram afectados, não só pela temperatura, como também por mudanças na pressão atmosférica (McCaskey 2020; Sherry 2011), pelo que surgiram novas soluções em que o termoscópio era selado - para evitar o contacto com a atmosfera - e eram usadas novas substâncias termométricas no estado líquido (Sherry 2011), entre os quais o álcool e o mercúrio (Wright and Mackowiak 2016).

As evidências do primeiro barómetro com mercúrio datam de 1644, numa carta de Torricelli de Faenza (1608-1647), matemático italiano, em que este descreve a respectiva concepção. As suas experiências concluem que a altura da coluna de mercúrio era influenciada pela pressão atmosférica (Wright and Mackowiak 2016), facto que mais tarde contribui para que Blaise Pascal (1623-1662) reconhecesse que os termómetros de Galileo estariam enviesados (Wright 2015).

Nos anos subsequentes, a altura da coluna de mercúrio era adoptada como medida padrão de pressão barométrica, contudo os observadores em diferentes locais usavam escalas arbitrárias. O trabalho de Roberto Hooke (1635-1703) assume particular interesse, pois este foi pioneiro nas tentativas de padronização e previsão científica do tempo, relacionando-o com a altura do mercúrio (Patterson 1953).

É no início do século XVIII que ocorre a introdução de escalas de temperatura reprodutíveis (Chaldecott 1969), tendo como referências os pontos de ebulição e de congelamento da água, com a contribuição de Christensen Rømer (1644-1710) (Stein 1991). Em 1717, Fahrenheit, com as bases científicas de Rømer, vendia termómetros de mercúrio, sendo estes consistentes e a relação entre a expansão do mercúrio e a variação da temperatura, linear (McCaskey 2020; Sherry 2011).

Em 1741, Anders Celsius (1701-1744), influenciado por estudos de outros cientistas, contribuiu para o desenvolvimento do termómetro de mercúrio (Wright 2015) e apresenta a escala de temperatura centesimal (Sherry 2011). O seu termómetro marca 0 °C e 100 °C no ponto de ebulição e no ponto de congelamento da água respectivamente (Scott 1884), criando uma escala reversa, mais tarde revertida por Carl Linnaeus (1707-1778) (Pearn 2012).

Celsius constata que o ponto de ebulição da água como ponto fixo pode ser estabelecido, quando a pressão atmosférica está definida, a qual ele propõe 25,3 polegadas de mercúrio. Um grau de temperatura correspondia a uma mudança linear de uma polegada de mercúrio (Wright 2015).

A facilidade em retirar as impurezas do mercúrio, o facto deste permanecer líquido numa ampla faixa de temperaturas (-38 °C a 600 °C) ao contrário da água e do álcool, não aderir às laterais do tubo e, ao inverso da água, não se expandir à medida que se aproxima do limite inferior de fluidez, fez do mercúrio a substância termométrica de eleição (Sherry 2011).

Existem na generalidade dois tipos de termómetros de mercúrio: os orais/rectais pediátricos, que contém cerca de 0,61 g de mercúrio e os termómetros de temperatura basal, que podem conter cerca de 2,25 g de mercúrio (EPA 2018). Ambos extensivamente usados nos cuidados de saúde. Esta utilização contribuiu em paralelo para um significativo problema de saúde ambiental global, a contaminação por mercúrio (WHO-HCWH 2010). Derramamentos provenientes de termómetros de mercúrio, por exemplo, se não limpos de forma correcta podem contaminar o ar e, conseqüentemente, conduzir a sérias conseqüências a nível dos pulmões, rins, SNC (Sistema Nervoso Central) (Shimek et al. 2011), levando a OMS a fazer um apelo à sua substituição. Este apelo teve como propósito a diminuição do impacto da exposição ao mercúrio por doentes, pessoal e o ambiente com medidas a curto, médio e longo prazo (WHO 2005).

Alguns Estados Americanos proibiram a produção, venda e, ou distribuição de termómetros de mercúrio (EPA 2018). Em 2007 a União Europeia (UE) seguiu o mesmo princípio (WHO-HCWH 2010) e em 2011, é também emitido um guia técnico da OMS para a substituição dos termómetro de mercúrio.

3.1.8.2 Esfigmomanómetros de mercúrio

O termo esfigmomanómetro foi introduzido por Basch (1837-1905), que deriva da palavra grega “*Sphygmo*” (pulso) e manómetro, que significa monitor de pressão (Estañol, Delgado, and Borgstein 2013; Kalehoff and Oparil 2020).

O primeiro registo da Pressão Arterial (PA) foi executado por Stephen Hales (1677-1761) em 1733. Stephen inseriu uma extremidade de um tubo na artéria crural de um cavalo e observou que o sangue ascendeu 2,5 metros (Kalehoff and Oparil 2020; Roguin 2006).

Cerca de 100 anos depois, Karl Von Vierordt (1818-1884) apresentou ao mundo o primeiro dispositivo não invasivo de medição da PA, “o esfigmógrafo”, que consistia numa tira enrolada no antebraço, com um peso sobre a artéria radial (Kalehoff and Oparil 2020). Karl postulou que para medir a PA de forma não invasiva, seria necessário interromper o pulso (Soto-Perez-de-Celis 2007). Pesos seriam adicionados sequencialmente até que o pulso não pudesse mais ser palpado, revelando a pressão arterial sistólica (PAS) (Kalehoff and Oparil 2020; Soto-Perez-de-Celis 2007).

Inspirado por Vierordt, Von Basch construiu três dispositivos diferentes. O primeiro modelo consistia numa esfera com água conectada a uma coluna de mercúrio. A esfera era colocada sobre a artéria radial e, em seguida, preenchida com água, até que a oclusão fosse suficiente para não se sentir o pulso (Figura 8). Com a retirada da pressão, o ponto em que se verificaria o reaparecimento das pulsações, indicado pelo manómetro de mercúrio, seria considerada a PAS (Soto-Perez-de-Celis 2007).

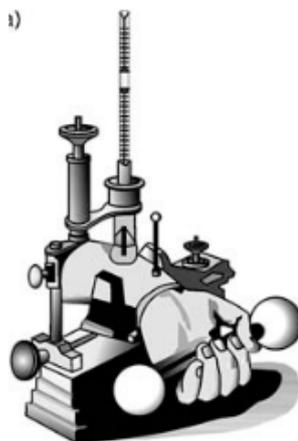


Figura 8: Ilustração do esfigmomanómetro original de Von Basch. Retirado de (Soto-Perez-de-Celis 2007)

O segundo modelo era muito idêntico ao primeiro, mas permitia o registro gráfico da variação da pressão. No último modelo, Basch introduziu uma alteração importante: em vez de conectar a bola a uma coluna de mercúrio, usou um manómetro aneróide calibrado para medir a pressão. Essa inovação seria posteriormente aplicada a diversos esfigmomanómetros, tornando possível a construção de dispositivos portáteis (Soto-Perez-de-Celis 2007). Von Basch foi pioneiro na construção do esfigmomanómetro aneróide (Figura 9) (Noyes 1936).



Figura 9: Esfigmomanómetro de Von Basch. Retirado de (Lawrence 1979)

Em 1896, Scipione Riva-Rocci (1863-1937) desenvolve o esfigmomanómetro de mercúrio quase como o conhecemos (Estañol, Delgado, and Borgstein 2013; Kalehoff and Oparil 2020; Roguin 2006). Introduziu a braçadeira elástica e a “pêra” de borracha insuflável conectada a uma coluna de mercúrio (Figura 10) (Estañol, Delgado, and Borgstein 2013; Kalehoff and Oparil 2020). A arterial radial seria pressionada ao insuflar a braçadeira e a pressão no esfigmomanómetro de mercúrio, no momento em que a pulsação da arterial radial desaparecia, era marcada como a PAS (Verrif, van Montfrans, and Bos 2008).

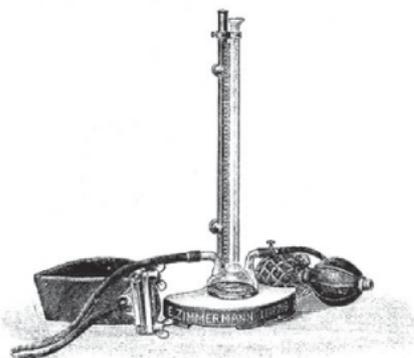


Figura 10: Ilustração do manómetro de mercúrio de Riva-Rocci. Retirado de (Roguin 2006)

Nicolai Korotkoff, em 1905 (1874-1920) sugere que os primeiros sons audíveis, quando a braçadeira era esvaziada, estariam relacionados com a PAS e o desaparecimento desses sons (Kalehoff and Oparil 2020), assinalava o início do fluxo laminar e, portanto, do relaxamento da parede arterial. Assim sendo, propôs que a Pressão Arterial Diastólica (PAD) poderia ser estimada pelo desaparecimento de todos os sons (Estañol, Delgado, and Borgstein 2013).

Desde então, a auscultação tem sido a forma mais usada na medição da PA desde a descoberta da HTA (Kalehoff and Oparil 2020). O esfigmomanómetro de mercúrio tem caído em desuso pela questão da toxicidade do mercúrio, principalmente a nível ambiental (Roguin 2006). A ISO 81060-1, de forma a evitar o derramamento de mercúrio, requer que o manómetro incorpore um dispositivo no topo do tubo que bloqueie a passagem do mercúrio líquido e, ao mesmo tempo, permita o fluxo de ar para dentro e para fora (Auvinen et al. 2009).

Em 2009, o Comité Científico dos Riscos Emergentes e Recentemente Identificados para a Saúde (CCRSERI) adopta a opinião de que os esfigmomanómetros de mercúrio não devem ser vistos como um padrão absoluto. Alguns clínicos continuam a reconhecer que a coluna de mercúrio é o indicador mais fiável dos níveis de PA, representando o “*gold standard*” na validação de outros métodos e defendem que a maior parte dos problemas surgem devido à uma má manutenção dos equipamentos (Auvinen et al. 2009). Numerosos métodos estão disponíveis para a medição da PA. O debate acerca do melhor método para a prática clínica permanece (Kalehoff and Oparil 2020).

Em 2011, a OMS lançou um guia técnico para a substituição de termómetros e esfigmomanómetros de mercúrio (Shimek et al. 2011).

A UE, aquando da convenção de Minamata (2013), proibiu o uso de esfigmomanómetros de mercúrio desde 10 de Abril de 2014. As exceções verificam-se em estudos epidemiológicos que estão em curso desde 10 de Outubro de 2012 e em casos em que estejam a ser usados como padrões de referência em estudos de validação clínica de esfigmomanómetros sem mercúrio (EC 2014).

Em 2015, na Flórida, uma criança de três anos foi admitida no hospital depois de cerca de 4 semanas com história de anorexia, perda de peso e letargia. No hospital desenvolveu ainda *rash* maculopapular, acrodinia, taquicardia, hipertensão, fraqueza,

suores, salivacão excessiva e estado mental alterado, com valores de mercúrio na urina na ordem dos 79 µg/L (normal <10 µg/L). Investigações subsequentes identificaram a fonte de mercúrio com a exposição a um esfigmomanómetro partido em casa. A Agência de Protecção do Ambiente (APE) estimou mais tarde que estariam no dispositivo de medição da PA cerca de 80 g de mercúrio (Tewell et al. 2017).

3.1.8.3 Amálgamas dentárias

A amálgama dentária é um material de cor prata, usado para restauração de dentes e é constituído por praticamente duas partes iguais: mercúrio líquido e um pó contendo prata, estanho, cobre, zinco e outros metais (EPA 2021). A amálgama, insere-se na superfície do dente e endurece em 30 minutos. Pequenas quantidades de mercúrio são libertadas para o ar como vapor de mercúrio ou dissolvido na saliva. O total de mercúrio libertado depende do número de amálgamas, área de superfície, hábitos de mastigação e outras condições. Estima-se que seja libertada uma quantidade de mercúrio que varia entre 3 a 17 µg/dia (ATSDR 1999).

Trata-se de um dos materiais de restauração mais versáteis usados na medicina dentária. Os seus custos, durabilidade e facilidade de manipulação persuadem muitos dentistas a continuar a usar este material como primeira opção (Ramesh et al. 2010).

Embora a história das amálgamas permaneça incerta, há alusões a uma pasta de 45 partes de prata e 900 partes de estanho (Berry et al. 1998; Molin 1992) em 659 d.C. usada para preenchimento de dentes na China (Berry et al. 1998; Kingston 2013).

Na Europa, Johannes Stokers, médico alemão, recomenda a amálgama como material de enchimento em 1528 (Ramesh et al. 2010), cuja mistura de enchimento era preparada levando à ebulição vitríolo verde e mercúrio. Foi o primeiro a usar o termo amálgama (Molin 1992).

No início do século XIX a mistura de bismuto, chumbo e estanho era usada para fins dentários, os quais fundiam a 100 °C, originando dor e malefícios aquando da sua aplicação. Neste período, já era do conhecimento geral que a adição de uma pequena porção de mercúrio podia diminuir consideravelmente o ponto de fusão da mistura (Molin 1992), tornando menos dolorosa a colocação da mesma no dente (Rathore, Singh, and Pant 2012).

August Onésime Taveou é conhecido como o pioneiro no uso da amálgama como material de restauração na França em 1826, recorrendo a uma “*Pâte d’Argent*”

(pasta de prata) (Cannon, Kapes, and Palkuti 1985), a qual consistia numa mistura de moedas de prata com mercúrio (Ramesh et al. 2010). A sua pasta é reconhecida como um dos melhores desenvolvimentos de biomateriais na área da restauração dentária (Szycher and Baratz 1986).

Os dentistas franceses são considerados pioneiros neste período e outros países rapidamente adoptaram as práticas francesas (Szycher and Baratz 1986) todavia, devido à expansão dos materiais, começaram a surgir alguns problemas: dentes fragmentados, protrusão das obturações, entre outros (Goldwater 1991; Kingston 2013).

Em 1833, os irmãos Crawcour apresentaram na América o seu “*Royal Mineral Succedaneum*”. *Royal* fazia referência ao ouro e *Succedaneum* a substituição do ouro, material elegido até então pela comunidade médica, pela amálgama de mercúrio. A popularidade da amálgama de mercúrio era tal que se estimou que em 1844, 50% dos trabalhos de restauração dentária em Nova Iorque empregavam a amálgama de mercúrio (Kingston 2013). Com efeito, a campanha publicitária foi tão eficaz que os dentistas fiéis ao ouro se sentiram ameaçados, pois além dos procedimentos standardizados serem impugnados, o bem-estar económico de muitos dentistas estava em risco. Iniciou-se então uma contracampanha, alegando que o mercúrio era tóxico (Goldwater 1991), aproveitando a má reputação pelos seus efeitos colaterais no tratamento da sífilis (Molin 1992).

Esta situação despoleta a primeira “guerra da amálgama”, cujo uso é considerado pela Sociedade Americana de Cirurgiões Dentistas como negligente, exigindo a expulsão dos membros que empreguem a amálgama de mercúrio no seu ofício (Ramesh et al. 2010). Tal divide a comunidade médica, gerando ressentimento e resistência por parte de alguns membros, e conduz à queda desta sociedade, originando a Associação Dentária Americana (ADA) em 1859 (Kingston 2013).

Green Vardiman Black (1836-1915) passa parte da sua vida a estudar as propriedades de várias amálgamas, desde características de expansão-contracção, anatomia do doente, a força de mastigação (Molin 1992) Em 1895, após cerca de 500 experiências, (Cannon, Kapes, and Palkuti 1985) Black publica uma fórmula de amálgama dentária que tem aceitação clínica generalizada (Berry et al. 1998), cuja composição consta de 61,75% prata, 33,25% de estanho e o restante de mercúrio (Cannon, Kapes, and Palkuti 1985).

A utilização corrente da amálgama de mercúrio levanta questões em relação à segurança do paciente face à exposição ao mercúrio. Num dos trabalhos de Black, este declara que o vapor de mercúrio pode ser prejudicial para os animais e que se deve continuar a trabalhar no sentido de detectar qualquer efeito nos utilizadores de amálgamas (Cannon, Kapes, and Palkuti 1985).

Em 1926, o Professor Alfred Stock denuncia os perigos da exposição ao mercúrio, redigindo um artigo designado: “*Die Gefahrlichkeit des Quecksilberdampfes und der Amalgame*” (O perigo do vapor de mercúrio e amálgamas) (Molin 1992). Os artigos de Stock são frequentemente citados como evidência de que as amálgamas dentárias podem provocar, não só significativa absorção de mercúrio, como também constituir uma séria ameaça à saúde, arguindo que muitos dentistas apresentam aumento de mercúrio na urina e sinais de intoxicação (Goldwater 1991).

As suas conclusões são desafiadas por Pinkus, que durante 30 anos observou trabalhadores em fábricas com maior exposição ao mercúrio do que a resultante das amálgamas, sem evidência de mercurialismo. Isto marca o início de uma nova controvérsia, que pode ser designada como a segunda “guerra da amálgama” (Goldwater 1991).

As amálgamas passaram por várias contestações. A terceira “guerra das amálgamas” iniciou-se em 1970, com o receio de que amálgamas libertariam vapor de mercúrio que poderia ser inalado e cujas concentrações na cavidade oral mostravam ser superiores aos padrões de saúde ocupacionais, havendo inclusive a suspeita de que a inalação de vapor de mercúrio pelas amálgamas pudesse causar doenças degenerativas a nível cerebral, como a doença de Alzheimer (Clarkson 2002).

Em 1991 a FDA declarou que não haviam evidências de que as amálgamas constituíssem um perigo significativo para a saúde, no entanto as reivindicações do oposto continuam a ser publicadas em jornais científicos (Rathore, Singh, and Pant 2012). Estudos realizados em autópsias de utilizadores de amálgamas continham 2 a 12 vezes mais mercúrio nos tecidos, incluindo no cérebro, comparativamente a pessoas não utilizadoras de amálgamas (Carocci et al. 2014).

Outro estudo de Halback et al. (2008) revelou que o mercúrio absorvido das restaurações com amálgamas variava entre 3 e 7,4 µg e concluíram que estes valores estavam abaixo da dose tolerável estabelecida pela OMS (30 µg por dia) (Halbach et

al. 2008). Tais valores não reúnem consenso, havendo estudos que assumiram que o valor pode variar até 17 μg (WHO 2000), contribuindo até 75% do total da exposição diária ao mercúrio (ATSDR 1999).

O CDC em 2001 afirmou que há poucas evidências de que a saúde das pessoas com amálgamas dentárias esteja comprometida e que remover as mesmas tenha um efeito benéfico na saúde (EPA 2021).

Os mineiros que queimam as amálgamas de ouro e mercúrio para vaporizar o mercúrio e recuperar o ouro podem estar expostos a concentrações de mercúrio no ar até 60 mg/m^3 , bem como as populações locais. Amostras de urina revelaram níveis de mercúrio na ordem de 20 $\mu\text{g}/\text{L}$ (WHO and UNEP 2008). O LOAEL para o vapor de mercúrio encontra-se entre 15 a 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (WHO 2000).

Não obstante e apesar de usadas há mais de 150 anos devido ao seu baixo custo, facilidade de aplicação, força, durabilidade e efeito bacteriostático, as amálgamas contendo mercúrio estão a perder popularidade, surgindo mais recentemente novos potenciais substitutos (Rathore, Singh, and Pant 2012).

4 Conclusões

Há cerca de 500 anos atrás Paracelso afirmou que todas as substâncias eram venenos, e que a dose diferenciava o veneno do remédio. A presença do mercúrio e dos seus compostos na medicina e na terapêutica ao longo dos tempos é inequívoca e conta com largos anos de utilização. Por um lado, as suas propriedades eram atractivas e úteis, por outro lado representavam um risco de toxicidade. Não obstante, o uso do mercúrio foi benéfico no desenvolvimento da medicina e da terapêutica.

É evidente que muitos casos de sucesso de tratamento se devem ao mercúrio, contudo os efeitos adversos decorrentes da intoxicação do mesmo, incluindo fatalidades, não podem ser descurados, principalmente em crianças nos seus primeiros anos de vida. Pode causar diversos efeitos adversos, desde neurológicos a renais.

Mesmo em artigos mais antigos, é de enfatizar que as suspeitas da toxicidade do mercúrio eram evidentes. Por outro lado, os efeitos secundários associados ao mercúrio muitas vezes eram interpretados como cura, como por exemplo no caso da sífilis em que o mercúrio, como potente diurético, em doses tóxicas poderia induzir salivação e isto levava a crer que seria uma forma de excretar o “vírus sífilico”, pois na altura não havia conhecimento de que se trataria de uma infecção provocada por uma bactéria. A salivação era assim, encarada como um sinal de sucesso do tratamento e não indicativa de toxicidade.

Muitas das vezes os efeitos secundários eram pouco específicos e, ou surgiam de forma retardada, pelo que a associação ao mercúrio nem sempre era evidente. O largo espectro de apresentações clínicas, principalmente em casos de exposição crónica ao mercúrio, também não facilitava a compreensão da etiologia.

Por vezes não se sabia se a intoxicação de mercúrio no período neonatal era devido ao mercúrio orgânico ingerido pela mãe durante a gestação ou se devido a aplicação externa de compostos de mercúrio, como por exemplo nos tratamentos de onfalocelos em crianças.

Nem sempre a literatura é clara, inclusive surgem contradições acerca do uso do mercúrio. Além do mais, a informação não era tão facilmente difundida com ocorre nos dias de hoje, pelo que nem sempre a utilização e, ou a forma de utilização era consensual.

Há que assinalar que as concentrações de mercúrio que não causassem toxicidade não estavam bem definidas na maior parte das vezes. Como tal, este era muitas das vezes utilizado empiricamente, baseado na experiência e no facto do seu uso ser comum. Contudo, embora se desse destaque ao mercúrio neste trabalho, nem sempre fora o tratamento farmacológico mais utilizado nem o de primeira linha.

A utilização do mercúrio não se limitou à terapêutica, mas também ao diagnóstico, com a sua inclusão em termómetros e esfigmomanómetros entre outros dispositivos, sendo que em 1644 já se discutia o uso do mercúrio em barómetros, tendo permitido um avanço considerável na operabilidade e fiabilidade destes dispositivos.

O seu uso em amálgamas tem sido cada vez menos frequente. Não há evidências que o mercúrio liberado destas resulte em efeitos secundários, contudo o desuso gradual tem em conta factores como a poluição ambiental e o facto de ser inestético.

Há vários estudos recentes que associam a toxicidade do mercúrio ao aparecimento de doenças neurodegenerativas, como a doença de alzheimer, de Parkinson ou esclerose lateral amiotrófica. As formas orgânicas já não são usadas no mundo moderno como remédio. Não obstante, a exposição deverá ser evitada ao máximo.

São necessárias estratégias para minimizar o potencial risco do mercúrio em formas ainda hoje presentes, como por exemplo o timerosal, que continua a ser incluído globalmente nas vacinas. Não há evidências de que este cause danos, excepto no que diz respeito a reacções de hipersensibilidade. Estudos neste âmbito devem ser feitos de forma a esclarecer se de facto a segurança deste composto pode ser feita à luz do metilmercúrio. A completa eliminação do timerosal nas vacinas é improvável, pelo que são necessárias mais informações para a caracterização do risco potencial do timerosal nas vacinas.

Referências Bibliográficas

- Aberer, Werner, Georg Gerstner, and Hubert Pehamberger. 1990. "Ammoniated Mercury Ointment: Outdated but Still in Use." *Contact Dermatitis* 23(3): 168–71. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0536.1990.tb04778.x>.
- Abrams, J.D., T.G. Davies, and M. Klein. 1965. "Mercurial Preservatives in Eye Drops." *British Journal of Ophthalmology* (49): 146–47.
- Almeida, M. A. P. 2013. 21 História, Ciências, Saúde-Manguinhos *Saúde Pública e Higiene Na Imprensa Diária Em Anos de Epidemias, 1854-1918*. Lisboa, Co. Lisboa. https://repositorio.iscte-iul.pt/handle/10071/11919%0Ahttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702014000200687&lng=pt&tlng=pt.
- Anane, S., I. Malek, R. Kamoun, and O. Chtourou. 2013. "Phthiriasis Palpebrarum: Diagnosis and Treatment." *Journal Francais d'Ophtalmologie* 36(10): 815–19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2013.03.018>.
- Andersen, Mette Marie, and Tove Ronne. 1991. 337 The Lancet *Side-Effects with Japanese Encephalitis Vaccine*.
- Arnold, Justin D. 2017. "Topical Mercurials for the Treatment of Pediculosis." *JAMA Dermatology* 153(5): 457.
- Aronson, J. K. 2016. "Mercury and Mercurial Salts." In *Meyler's Side Effects of Drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*, , 844–52.
- Ashkenazi, Isaac, Howard R. Desatnik, and Fabian A. Abraham. 1991. "Yellow Mercuric Oxide: A Treatment of Choice for Phthiriasis Palpebrarum." *British Journal of Ophthalmology* 75(6): 356–58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1042383/pdf/brjopthal00568-0037.pdf>.
- Atkinson, Walter S. 1943. "A Colored Reflex from the Anterior Capsule of the Lens Which Occurs in Mercurialism." *American Journal of Ophthalmology* 26(7): 685–88. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939443927138>.
- ATSDR. 1999. "Toxicological Profile for Mercury." *U.S. Department of Health and*

- Human Services*. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp46.pdf>.
- Auvinen, Anssi et al. 2009. SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) *Mercury Sphygmomanometers in Healthcare and the Feasibility of Alternatives*. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/risk_en.htm.
- Ball, Leslie K., Robert Ball, and R. Douglas Pratt. 2001. "An Assessment of Thimerosal Use in Childhood Vaccines." *Pediatrics* 107(5): 1147–54.
- Beasley, Spencer W., and Peter G. Jones. 1986. "Use of Mercurochrome in the Management of the Large Exomphalos." *Journal of Paediatrics and Child Health* 22(1): 61–63.
- Berry, Thomas G., James B. Summitt, Albert K.H. Chung, and John W. Osborne. 1998. "Amalgam at the New Millennium." *Journal of the American Dental Association* 129(11): 1547–56. <http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.1998.0101>.
- Bjorklund, G. 1995. "Mercury and Acrodynia." *Journal of Orthomolecular Medicine* 10(3–4): 145–46.
- Bjørklund, Geir, Joachim Mutter, and Jan Aaseth. 2017. "Metal Chelators and Neurotoxicity: Lead, Mercury, and Arsenic." *Archives of Toxicology* 91(12): 3787–97.
- Boehncke, Wolf Henning, and Michael P. Schön. 2015. "Psoriasis." *The Lancet* 386(9997): 983–94.
- Boniukand, Milton M, Alan H Friedman, and Zenaida C D E L A Cruz. 1982. "CLINICAL PATHOLOGICAL." 26(4). [https://sci-hub.se/10.1016/0039-6257\(82\)90082-0](https://sci-hub.se/10.1016/0039-6257(82)90082-0).
- Branco, Vasco et al. 2017. "Biomarkers of Mercury Toxicity: Past, Present, and Future Trends." *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews* 20(3): 119–54. <http://dx.doi.org/10.1080/10937404.2017.1289834>.
- Branco, Vasco, Michael Aschner, and Cristina Carvalho. 2021. Neurotoxicity of Metals: Old Issues and New Developments *Neurotoxicity of Mercury: An Old Issue with Contemporary Significance*. 1st ed. Elsevier Inc. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.ant.2021.01.001>.
- Branco, Vasco, and Cristina Carvalho. 2019. "The Thioredoxin System as a Target for

- Mercury Compounds.” *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects* 1863(12): 129255. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2018.11.007>.
- Broussard, Larry A, Catherine A Hammett-stabler, and Ruth E Winecker. 2002. “Synonym : Formula : Valence : Chemical State : Physical State : Toxicity :” *Laboratory Medicine* 33(8).
- Cannon, M. Samuel, Evelyn D. Kapes, and Gabriel A. Palkuti. 1985. “Dr. Black and the ‘Amalgam Question.’” *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 40(3): 309–26.
- Cantlie, James. 1897. “Remarks on the Treatment of Bubonic Plague.” *British Medical Journal* 1(1883): 249.
- Carocci, Alessia, Nicola Rovito, Maria Sinicropi, and Giuseppe Genchi. 2014. “Mercury Toxicity and Neurodegenerative Effects.” *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* 229.
- Chaldecott, J A. 1969. “Cromwell Mortimer, F. R. S. (c . 1698-1752) and the Invention of the Metalline Thermometer for Measuring High Temperatures .” *Notes and Records of the Royal Society of London* 24(1): 113–35.
- Clarkson, Thomas W. 2002. “The Three Modern Faces of Mercury.” *Environmental Health Perspectives* 110(SUPPL. 1): 11–23.
- Clarkson, Thomas W., and Laszlo Magos. 2006. “The Toxicology of Mercury and Its Chemical Compounds.” *Critical Reviews in Toxicology* 36(8): 609–62.
- Counter, S. Allen, and Leo H. Buchanan. 2004. “Mercury Exposure in Children: A Review.” *Toxicology and Applied Pharmacology* 198(2): 209–30.
- Coward, Bruce D., Rod Neumann, and M. Callender. 1984. “Solution Intolerance Among Users of Four Chemical Soft Lens Care Regimens.” *American Journal of Optometry & Physiological Optics* 61(8): 523–27.
- Crawford, J. Hamilton, and J. F. McIntosh. 1925. “Observations on the Use of Novasurol in Edema Due To Heart Failure.” *Journal of Clinical Investigation* 1(4): 333–58.
- Dathan, J G, and M R C P Ed. 1954. “Acrodynia Associated With Excessive Intake Of.” *British Medical Journal*: 247–49.

- DeGraff, Arthur C., and Alan F. Lyon. 1964. "Appraisal and Reappraisal of Cardiac Therapy." *American Heart Journal* 68(2): 278–80.
- EC. 2014. *Study on EU Implementation of the Minamata Convention on Mercury*.
- EPA. 2018. "Mercury." *Mercury Thermometers*.
<https://www.epa.gov/mercury/mercury-thermometers>.
- . 2021. "Mercury." *Mercury in Dental Amalgam*.
<https://www.epa.gov/mercury/mercury-dental-amalgam>.
- Eppenberger, Patrick, Francesco Galassi, and Frank Rühli. 2017. "A Brief Pictorial and Historical Introduction to Guaiacum – from a Putative Cure for Syphilis to an Actual Screening Method for Colorectal Cancer." *British Journal of Clinical Pharmacology* 83(9): 2118–19.
- Estañol, Bruno, Guillermo Delgado, and Johannes Borgstein. 2013. "Korotkoff Sounds - The Improbable Also Occurs." *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 101(5): 99–100.
- Farber, Eugene M. 1992. "History of the Treatment of Psoriasis." *Journal of the American Academy of Dermatology* 27(4): 640–45.
- FDA. 2018. "Quantitative and Qualitative Analysis of Mercury Compounds in the List." <https://www.fda.gov/regulatory-information/food-and-drug-administration-modernization-act-fdama-1997/quantitative-and-qualitative-analysis-mercury-compounds-list>.
- Fornaciari, Gino et al. 2011. "The Use of Mercury against Pediculosis in the Renaissance: The Case of Ferdinand II of Aragon, King of Naples, 1467-96." *Medical History* 55(1): 109–15.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3037217/pdf/medhis5501-07-109.pdf>.
- Förström, L., M. Hannuksela, Merja Kousa, and E. Lehmuskallio. 1980. "Merthiolate Hypersensitivity and Vaccination." *Contact Dermatitis* 6(4): 241–45.
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0536.1980.tb04922.x>.
- Garron, L. K., I. S. Wood, W. H. Spencer, and T. L. Hayes. 1977. "A Clinical Pathologic Study of Mercurialentis Medicamentosus." *Transactions of the American Ophthalmological Society* 74: 295–320.

- Geier, David A., Lisa K. Sykes, and Mark R. Geier. 2007. "A Review of Thimerosal (Merthiolate) and Its Ethylmercury Breakdown Product: Specific Historical Considerations Regarding Safety and Effectiveness." *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews* 10(8): 575–96.
- Genchi, Giuseppe et al. 2017. "Mercury Exposure and Heart Diseases." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14(1): 1–13.
- Glatter, Kathryn A., and Paul Finkelman. 2021. "History of the Plague: An Ancient Pandemic for the Age of COVID-19." *American Journal of Medicine* 134(2): 176–81. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.08.019>.
- Goldwater, L.J. 1991. "Mercury in Dentistry." *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 29(2): 151–64.
- Gollnick, Klaus, and Stephan Held. 1990. "Merbromin (Mercurochrome) - a Photosensitizer for Singlet Oxygen Reactions." *Journal of Photochemistry and Photobiology, B: Biology* 5(1): 85–93.
- Graeme, Kimberlie A. 1998. "Selected Topics: Toxicology HEAVY METAL TOXICITY , PART I : ARSENIC AND MERCURY." *The Journal of Emergency Medicine* 16(1): 45–56.
- Gunning, Karen, Bernadette Kiraly, and Karly Pippitt. 2019. "Lice and Scabies: Treatment Update." *American Academy of Family Physicians* 99(10): 635–42. <https://www.aafp.org/afp/2019/0515/afp20190515p635.pdf>.
- Halbach, S. et al. 2008. "Blood and Urine Mercury Levels in Adult Amalgam Patients of a Randomized Controlled Trial: Interaction of Hg Species in Erythrocytes." *Environmental Research* 107(1): 69–78.
- Halioua, B. 2019. "A History of Psoriasis." *Annales de Dermatologie et de Venereologie* 146(2): 160–65. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.11.001>.
- Inman, Peter M., B. Gordon, and P. Trinder. 1956. "Mercury Absorption and Psoriasis." *British Medical Journal* (64): 1202–6.
- IOM. 2005. *Social Sciences Immunization Safety Review: Thimerosal - Containing Vaccines and Neurodevelopmental Disorders*.
- Jedidi, H, C. Laverdeur, F. Depierrreux-Lahaye, and A. Beckers. 2018. "Une Petite

- Histoire de La Syphilis La Maladie à Travers l'art et l'artiste [A Brief History of Syphilis. The Disease through the Art and the Artist]." *Rev Med Liege*. 73(7–8): 363–69. <https://www.rmlg.ulg.ac.be/show.php>.
- Kalehoff, Jonathan P., and Suzanne Oparil. 2020. "The Story of the Silent Killer." *Current Hypertension Reports* 22(9).
- Karamanou, Marianna, Kyriakos Kyriakis, Gregory Tsoucalas, and George Androutsos. 2013. "Hallmarks in History of Syphilis Therapeutics." *Le infezioni in medicina* 21(4): 317–19.
- Kern, Janet K., David A. Geier, Kristin G. Homme, and Mark R. Geier. 2020. "Examining the Evidence That Ethylmercury Crosses the Blood-Brain Barrier." *Environmental Toxicology and Pharmacology* 74(December): 103312. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2019.103312>.
- Khodashenas, Ezzat, Mohammadhassan Aelami, and Mahdi Balali-Mood. 2015. "Mercury Poisoning in Two 13-Year-Old Twin Sisters." *Journal of Research in Medical Sciences* 20(3): 308–11.
- Kingston, Gareth. 2013. "The Rise and Fall of Mercury Amalgam." *Primary dental journal* 2(3): 74–75.
- Krzesinski, J.M. 1996. "Histoire et Perspective Du Traitement Par Diurétiques." *Rev Med Liege*. 51(1): 30–34.
- Lawrence, Christopher. 1979. "Physiological Apparatus in the Wellcome Museum. Early Sphygmomanometers." *Medical History* 23(4): 474–78.
- Leitner, R. M.C., C. Körte, D. Edo, and M. E. Braga. 2007. "Historia Del Tratamiento de La Sífilis." *Revista Argentina de Dermatologia* 88(1): 6–19. <http://www.scielo.org.ar/pdf/rad/v88n1/v88n1a01.pdf>.
- Levitt, Marvin F., and Marvin H. Goldstein. 1962. "Mercurial Diuretics." *Renal Diseases, Department of Medicine The Mount Sinai Hospital, New York, N. Y.* 38(4): 249–63.
- Leys, Duncan. 1949. "Letters to the Editor." *The Lancet*: 1053.
- Maatouk, Ismael, and Roy Moutran. 2014. "History of Syphilis: Between Poetry and Medicine." *Journal of Sexual Medicine* 11(1): 307–10.

- Magos, Laszlo, and Thomas W. Clarkson. 2006. "Overview of the Clinical Toxicity of Mercury." *Annals of Clinical Biochemistry* 43(4): 257–68.
- Maliyar, Khalad, Patrick Fleming, Boluwaji Ogunyemi, and Charles Lynde. 2020. "A Brief History of Psoriasis Management in Canada." *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 24(3): 273–77.
- McCaskey, John P. 2020. "History of 'Temperature': Maturation of a Measurement Concept." *Annals of Science* 77(4): 399–444. <https://doi.org/10.1080/00033790.2020.1817980>.
- De Melo, Fernando Lucas et al. 2010. "Syphilis at the Crossroad of Phylogenetics and Paleopathology." *PLoS Neglected Tropical Diseases* 4(1).
- Molin, Carl. 1992. "Amalgam - Fact and Fiction." *Scandinavian Journal of Dental Research* 100: 66–73.
- Mondino, Bartly J., Samuel M. Salamon, and Gerald W. Zaidman. 1982. "Allergic and Toxic Reactions in Soft Contact Lens Wearers." *Survey of Ophthalmology* 26(6): 337–44.
- Nemésio, Vitorino. 1944. *Mau Tempo No Canal*. 1874th ed. Lisboa.
- Noyes, B. 1936. "The History of the Thermometer and the Sphygmomanometer." *Bulletin of the Medical Library Association* 24(3): 155–65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16016287> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC234122>.
- O'Shea, J. G. 1990. "'Two Minutes with Venus, Two Years with Mercury' - Mercury as an Antisyphilitic Chemotherapeutic Agent." *Journal of the Royal Society of Medicine* 83(6): 392–95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1292694/>.
- Patterson, Louise Diehl. 1953. "The Royal Society's Standard Thermometer, 1663-1709." *The History of Science Society* 44(1): 51–64. <http://link.springer.com/10.1007/978-94-6209-122-1>.
- Pearn, John. 2012. "Sir George Shuckburgh Evelyn (1751-1804): Precision in Thermometry." *Journal of Medical Biography* 20(1): 42–46.
- Peeling, Rosanna W et al. 2018. "HHS Public Access. Syphilis." *Nat Rev Dis Primers*.

3(17073): 49.

Pines, Ignacy, Antonio Sanabria, and R. T. Hernandez Arriens. 1944. "Mercurial Diuretics: The Addition of Magnesium Sulphate to Prevent the Toxic Effects of Their Intravenous Administration." *Heart* 6(4): 197–213. <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/hrt.6.4.197>.

Pino, A. et al. 2018. "Determination of Mercury in Hair of Children." *Toxicology Letters* 298. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.06.1215>.

Pubchem. 2021a. "Merbromin - Compound Summary." *Merbromin*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Merbromin#section=2D-Structure>.

———. 2021b. "Thimerosal - Compound Summary." *Thimerosal*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Thimerosal>.

Ramesh, Barti, Kulvinder Wadhvani, Aseem Tikku, and Anil Chandra. 2010. "Dental Amalgam: An Update." *Journal of Conservative Dentistry* 13(4): 204–8.

Rathore, Monika, Archana Singh, and Vandana A. Pant. 2012. "The Dental Amalgam Toxicity Fear: A Myth or Actuality." *Toxicology International* 19(2): 81–88.

Rau, Silvia. 2006. "From Caffeine to Furosemide: The History of Diuretics." *Pharmazie in Unserer Zeit* 35(4): 286–92.

Ray, Thorpe C., and George E. Burch. 1951. "Clinical Aspects of Mercurial Diuretics." *Circulation* 3(1): 926–37.

Reid, Claire, and Christopher E.M. Griffiths. 2020. "Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects." *Acta Dermato-Venereologica* 100(adv00032): 69–79.

Risher, John F., H. Edward Murray, and George R. Prince. 2002. "Organic Mercury Compounds: Human Exposure and Its Relevance to Public Health." *Toxicology and Industrial Health* 18(3): 109–60.

Roguin, Ariel. 2006. "Scipione Riva-Rocci and the Men behind the Mercury Sphygmomanometer." *International Journal of Clinical Practice* 60(1): 73–79.

Rohyans, JoAnn, Philip D. Walson, Gay A. Wood, and William A. MacDonald. 1984. "Mercury Toxicity Following Merthiolate Ear Irrigations." *The Journal of Pediatrics* 104(2): 311–13.

- Ros-vivancos, Cristina et al. 2018. "Evolución Del Tratamiento de La Sífilis a Lo Largo de La Historia." *Official Journal of the Spanish Society of Chemotherapy* 31(6): 485–92.
- Scott, Robert H. 1884. "Brief Notes on the History of Thermometers." *Quarterly Journal of the Royal Meteorological Society* 10(51): 167–71. <http://doi.wiley.com/10.1256/qj.03.130>.
- Seldin, Donald W., and Gerhard H. Giebisch. 1997. *Diuretic Agents: Clinical Physiology and Pharmacology*. USA: Academic Press. <https://books.google.pt/books?id=VHcsw6unuAC&pg=PA18&lpg=PA18&dq=ernst+jendrassik+mercury&source=bl&ots=X2i3g07Qit&sig=ACfU3U3LEctYzNTD0L1OBkekMqtC5A7PYw&hl=pt-PT&sa=X&ved=2ahUKEwi-8rL3gK3vAhXITsAKHVOSDNQQ6AEwA3oECAQQA#v=onepage&q=ernst+jendrassik+mercu>.
- Shandley, Kerrie, and David W. Austin. 2011. "Ancestry of Pink Disease (Infantile Acrodynia) Identified as a Risk Factor for Autism Spectrum Disorders." *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues* 74(18): 1185–94.
- Sherry, David. 2011. "Thermoscopes, Thermometers, and the Foundations of Measurement." *Studies in History and Philosophy of Science* 42(4): 509–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.shpsa.2011.07.001>.
- Shimek, Jo Anna, Jorge Emmanuel, Peter Orris, and Yves Chartier. 2011. "Thermometers and in Health Care Replacement of Mercury Thermometers and Sphygmomanometers in Health Care Technical Guidance Edited by : Jo Anna M Shimek ,." *World Health Organization*: 1–59. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44592/9789241548182_eng.pdf;jsessionid=A42C1FC153CA1357251482DBB63C9095?sequence=1.
- Silverberg, Donald S., John T. McCall, and James C. Hunt. 1967. "Nephrotic Syndrome With Use of Ammoniated Mercury." *Archives of Internal Medicine* 120(5): 581–86.
- Slee, Peter H. Th. J., Gerard J. Ottolander, and Frederik A. Wolff. 1979. 205 *Acta Medica Scandinavica A Case of Merbromin (Mercurochrome®) Intoxication Possibly Resulting in Aplastic Anemia*.

- Soto-Perez-de-Celis, Enrique. 2007. "Karl Samuel Ritter Von Basch: The Sphygmomanometer and the Empire." *Journal of Hypertension* 25(7): 1507–9.
- Stein, Martin T. 1991. "Historical Perspective on Fever and Thermometry." *Clinical Pediatrics Supplement*: 5–7.
- Szycher, Michael, and Robert S. Baratz. 1986. "Modern Biomaterials Advance the Ancient Art of Dentistry." *Journal of Biomaterials Applications* 1(4): 307–15.
- Tampa, M et al. 2014. "Brief History of Syphilis." *Journal of Medicine and Life* 7(1): 4–10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3956094/?report=reader>.
- Tchounwou, Paul B., Clement G. Yedjou, Anita K. Patlolla, and Dwayne J. Sutton. 2012. "Molecular, Clinical and Environmental Toxicology Volume 3: Environmental Toxicology." *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology* 101: 133–64. <http://link.springer.com/10.1007/978-3-7643-8340-4>.
- Tewell, Mackenzie et al. 2017. 66 Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report *Mercury Poisoning at a Home Day Care Center — Hillsborough County, Florida, 2015*.
- Unknown. 1828. "Mercury Used as a Preventive against the Plague." *The Lancet* 10(253): 447. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673601526641>.
- Vander Veer, Joseph B., Thomas W. Clark, and David S. Marshall. 1950. "The Prolonged Use of an Oral Mercurial Diuretic in Ambulatory Patients with Congestive Heart Failure." *Circulation* 1(4): 516–22.
- Vena, Gino, Caterina Foti, Mauro Grandolfo, and Gianni Angelini. 1994. "Vena1994.Pdf." : 214–16.
- Verrif, E., C. van Montfrans, and J. W. Bos. 2008. "Reintroduction of Riva-Rocci Measurements to Determine Systolic Blood Pressure?" *Netherlands Journal of Medicine* 66(11): 480–82.
- Vicentini, Chiara Beatrice, Stefano Manfredini, and Carlo Contini. 2018. "Ancient Treatment for Lice: A Source of Suggestions for Carriers of Other Infectious Diseases?" *La infezioni in Medicina*: 181–92. https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_26_2_2018_16.pdf.
- Vogl, Alfred. 1919. "The Discovery of the Organic Mercurial Diuretics." *University*

- College of Medicine N.Y.*: 881–83.
- Warkany, Josef, and Donald M. Hubbard. 1953. “Acrodynia and Mercury.” *The Journal of Pediatrics* 42(3): 365–86.
- Weinstein, Michael, and Stacey Bernstein. 2003. 168 Canadian Medical Association *Pink Ladies: Mercury Poisoning in Twin Girls*.
- WHO-HCWH. 2010. *Toward the Tipping Point WHO-HCWH Global Initiative to Substitute Mercury-Based Medical Devices in Health Care*.
www.mercuryfreehealthcare.org.
- WHO. 2000. “Chapter 6.9 Mercury General Description.” *Air Quality Guidelines* (5): 1–15.
- . 2005. “Policy Paper.”
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69129/WHO_SDE_WSH_05.08.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- . 2010. “Children’s Exposure to Mercury Compounds.” *WHO*.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44445/9789241500456_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1.
- WHO, and UNEP. 2008. “Guidance for Identifying Populations At Risk From Mercury Exposure.” *IOMC (Inter-Organization Programme For The Sound Management of Chemicals, A cooperative agreement among UNEP, ILO, FAO, WHO, UNIDO, UNITAR and OECD* (August): 176.
https://wedocs.unep.org/.../IdentifyingPopnatRiskExposuretoMercury_2008Web.pdf?..
- Wile, David. 2012. “Diuretics: A Review.” *Annals of Clinical Biochemistry* 49(5): 419–31.
- Williams, Donald H. 1964. “Drugs for Psoriasis.” *Canadian Medicine Association* 91: 755–56.
- Wilson-Holt, N., and J. K.G. Dart. 1989. “Thiomersal Keratoconjunctivitis, Frequency, Clinical Spectrum and Diagnosis.” *Eye (Basingstoke)* 3(5): 581–87.
- Wilson, Louis A., James McNatt, and Robert Reitschel. 1981. “Delayed Hypersensitivity to Thimerosal in Soft Contact Lens Wearers.” *American*

Academy of Ophthalmology 88(8): 804–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(81\)34945-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(81)34945-8).

Wilson, Vera K., M. L. Thomson, and A. Holzel. 1952. “Mercury Nephrosis in Young Children with Special Reference to Teething Powders Containing Mercury.” *British medical journal* 163(4143): 478–478.

Winder, A. F., G. A. K. Sheraidah, N. J. Astbury, and M. Ruben. 1980. “Penetration of Mercury from Ophthalmic Preservatives into the Human Eye.” *The Lancet*: 237–39.

Wright, William F. 2015. “Early Evolution of the Thermometer and Application to Clinical Medicine.” *Journal of Thermal Biology* 56: 18–30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtherbio.2015.12.003>.

Wright, William F., and Philip A. Mackowiak. 2016. “Origin, Evolution and Clinical Application of the Thermometer.” *American Journal of the Medical Sciences* 351(5): 526–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2015.11.019>.

Yeh, T. F., R. S. Pildes, and H. V. Firor. 1978. 13 *Clinical Toxicology Mercury Poisoning from Mercurochrome Therapy of an Infected Omphalocele*.