



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

AMANDA LOPES ARAÚJO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A EXPOSIÇÃO MERCURIAL E O
RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES: PERFIL
LIPÍDICO E SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA EM UMA
POPULAÇÃO RIBEIRINHA DA AMAZÔNIA**

BELÉM-PA

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A EXPOSIÇÃO MERCURIAL E O RISCO DE
DOENÇAS CARDIOVASCULARES: PERFIL LIPÍDICO E
SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA EM UMA POPULAÇÃO RIBEIRINHA
DA AMAZÔNIA**

Autora: Amanda Lopes Araújo

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Elena Crespo López

Coorientadora: Dr.^a Gabriela de Paula Arrifano

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Avaliação Biológica de Produtos Naturais e Sintéticos, Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará como requisito final para obtenção do título de Mestra.

BELÉM-PA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a)
autor(a)

A658a Araújo, Amanda Lopes.
ASSOCIAÇÃO ENTRE A EXPOSIÇÃO MERCURIAL E
O RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES: PERFIL
LIPÍDICO E SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA EM UMA
POPULAÇÃO RIBEIRINHA DA AMAZÔNIA / Amanda Lopes
Araújo. — 2021.
70 f. : il. color.

Orientador(a): Prof^a. Dra. Maria Elena Crespo López
Coorientação: Prof^a. Dra. Gabriela de Paula Arrifano
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas, Belém, 2021.

1. Amazônia. 2. Mercúrio. 3. Risco cardiovascular. 4.
Apoliproteínas. 5. Suscetibilidade Genética. I. Título.

CDD 571.954663

AMANDA LOPES ARAÚJO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A EXPOSIÇÃO MERCURIAL E O RISCO DE DOENÇAS
CARDIOVASCULARES: PERFIL LIPÍDICO E SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA EM
UMA POPULAÇÃO RIBEIRINHA DA AMAZÔNIA**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Ciências
Farmacêuticas da Universidade Federal do
Pará para obtenção do título de Mestra.
Área de concentração: Avaliação Biológica
de Produtos Naturais e Sintéticos.

Aprovado em: 27 de Julho de 2021

Banca Examinadora

Prof.^a. Dr.^a Maria Elena Crespo López, PPGCF-UFPA (Orientadora)

Dr.^a Gabriela de Paula Arrifano (Coorientadora)

Prof.^a. Dr.^a Vanessa Jóia de Mello, PPGCF-UFPA

Prof.^a Dr.^a Barbarella de Matos Macchi, ICB-UFPA

Dr. Marcus Augusto Oliveira, Pós-Doc ICB/UFPA

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu amado pai, Carlos Lima (*in memoriam*). Que também foi meu grande amigo, contador de piadas e solucionador de problemas. À ele dedico todas as minhas conquistas, pois carregou meu mundo junto ao dele e me ensinou a sonhar alto. Ele me apresentou uma saudade infinita, mas a sua luta incentivou todos os meus sonhos e o seu amor curou a minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao meu bondoso e amado Deus, pelo dom da vida e por encher meu coração de fé e coragem para sempre me fazer seguir em frente.

Ao melhor pai do mundo, que sempre se encheu de orgulho para falar da minha trajetória. Agradeço com todo amor e gratidão por sempre acompanhar todas as etapas da minha vida. E mesmo de longe, por continuar sendo a maior força e inspiração da minha vida.

À minha inspiradora mãe, agradeço cada nova conquista da minha vida. Obrigada por nunca medir esforços para minha educação e por sempre colocar meus sonhos a frente dos seus. Também agradeço por ser uma das minhas maiores fontes de força e fé. Obrigada por ser minha amiga, meu pai, minha felicidade e tudo o que preciso.

À minha irmã Aline, por ser sempre minha fortaleza. Agradeço por me fazer sentir bem e olhar a vida com mais esperança. Obrigada por carregar as minhas memórias de amor e sorrisos, tê-la como umas das maiores partes da minha história é uma das melhores sensações da vida.

À minha amada família Lopes por sempre me apoiarem para que eu não desistisse de caminhar nunca. Meu muito obrigada pelo amor, incentivo, força e apoio incondicional. À minha avó Maria pelo amor e carinho redobrado. Aos meus tios e tias, pelo valor incalculável que possuem no meu caminho. Aos meus padrinhos, por segurarem minha mão e me levantarem em todas as quedas. Aos meu primos, por serem os primeiros e melhores amigos da minha vida. Agradeço à todos, por vibrarem comigo e me fazerem esquecer as dores do mundo.

Aos meus avós Manoel Lopes e Josefa Ribamar (*in memoriam*), não há escrita que daria conta de demonstrar tudo o que me ensinaram e o significado do amor de vocês à mim. Agradeço por uma vida repleta de felicidade.

À Halicia Celeste, sou grata pela amizade que construímos. Agradeço por estar comigo em todos os momentos, me entender e doar seu coração. Obrigada por essa amizade que supera as dificuldades da vida e é base uma da outra.

À família Barboza, por marcarem o meu coração com momentos de alegria, carinho e pela força que me deram. Em especial, agradeço ao Leandro, por me incentivar a sempre ser melhor e acreditar que sou capaz de alcançar todos os meus sonhos. Obrigada por todos os momentos compartilhados.

À minha orientadora, Professora Dra. Maria Elena. Não há palavras suficientes para expressar o meu agradecimento. Deixo então registrado a minha profunda admiração pela excelente profissional que ama a pesquisa e a docência, e pessoa com um coração gigantesco cheio de empatia. Obrigada por todos os dias ter a oportunidade de aprender um pouco mais e por sempre acreditar na minha capacidade.

À minha Coorientadora Dra. Gabriela Arrifano. Agradeço por sempre estar disposta a me ensinar, pela enorme disponibilidade e por todo incentivo na minha carreira. Mais que isso, agradeço pela amizade, conselhos e fortes laços criados durante esses anos de laboratório. Agradeço por me inspirar muita força e coragem para lutar.

À Letícia Sacramento, minha querida amiga e parceira acadêmica. Agradeço por ter a chance de construir uma grande amizade e poder conhecer um coração bondoso. Muito obrigada por compartilhar comigo as angústias durante os trabalhos, os conhecimentos científicos adquiridos no início dessa jornada e pelas inúmeras risadas arrancadas.

À minha amiga do LFM, Raquel, a quem guardo com muito carinho no coração. Agradeço pelos ensinamentos durante esse anos de laboratório, mais que isso, agradeço pela amizade construída.

Agradeço especialmente às comunidades ribeirinhas amazônicas que vivem no Lago Tucuruí, por acreditarem na ciência feita pelo nosso grupo de pesquisa

EPIGRAFE

Nada na vida deve ser temido, é apenas para ser entendido. Agora é a hora de entendermos mais, para que possamos ter menos medo.

Marie Curie

RESUMO

LOPES-ARAÚJO, A. **Associação entre a exposição mercurial e o risco de doenças cardiovasculares: perfil lipídico e susceptibilidade genética em uma população ribeirinha da Amazônia.** 2021. Dissertação (Mestrado)- Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Pará, Pará, 2021.

O mercúrio é um metal pesado responsável por inúmeros episódios de contaminação humana no mundo todo. Embora o cérebro tenha sido inicialmente identificado como o principal órgão alvo na intoxicação aguda por mercúrio, na exposição crônica outras consequências nocivas a longo prazo, como hipertensão ou dislipidemias, estão sendo destacadas. Apesar de as populações ribeirinhas da Amazônia estarem cronicamente expostas a este metal e alterações pressóricas já tenham sido detectadas, não há dados disponíveis sobre a possível associação do risco cardiovascular com a exposição mercurial. Assim, avaliamos o risco cardiovascular através do perfil lipídico e da suscetibilidade genética, e sua possível associação com a exposição ao mercúrio em uma população ribeirinha da Amazônia cronicamente exposta. Ribeirinhos do Lago Tucuruí (formado por uma das maiores barragens na Amazônia) concordaram em fornecer dados antropométricos (altura, peso, idade, sexo), pressão sanguínea e amostras de sangue e cabelo. O teor de mercúrio total e metilmercúrio foi quantificado por ICP-MS e GC-Pyro-AFS, respectivamente. No soro, o perfil lipídico (LDL, triglicérides, HDL, colesterol total e não-HDL) e os níveis das apolipoproteínas B (ApoB) e A-I (ApoA-I) foram avaliados por espectrofotometria. O gene de ApoB (APOB, SNP rs693, um dos polimorfismos mais prevalentes, responsável por elevados níveis de ApoB) foi genotipado por PCR em tempo real usando o sistema TaqMan. O estudo contou com um total de 414 participantes que apresentaram um perfil dislipidêmico com a maioria dos parâmetros alterados. Os elevados níveis de mercúrio (sendo principalmente metilmercúrio) estiveram correlacionados significativamente com as alterações dislipidêmicas. O índice ApoB/ApoA-I também o esteve correlacionado, apoiando a possível relação causal entre a exposição e as dislipidemias. A distribuição dos alelos da APOB na população foi semelhante àquela descrita para outras populações da América do Sul. Esse resultado indicaria a ausência de uma suscetibilidade genética aumentada na população de estudo, sugerindo que as alterações encontradas na ApoB teriam uma

origem ambiental e não genética. Pela primeira vez, a associação entre a exposição mercurial e as dislipidemias foi demonstrada em populações da Amazônia.

Palavras-chave: Amazônia, Apolipoproteínas, Mercúrio, ribeirinhos, risco cardiovascular, suscetibilidade genética.

ABSTRACT

LOPES-ARAÚJO, A. **Association between mercury exposure and cardiovascular disease risk: lipid profile and genetic susceptibility in the Amazonian riverine population.** 2021. Dissertação (Mestrado)- Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Pará, Pará, 2021.

Mercury is a heavy metal responsible for numerous episodes of human exposure worldwide. Although the brain was initially identified as the main target organ in acute mercury poisoning, in chronic exposure other harmful long-term consequences, such as hypertension or dyslipidemia, are being highlighted. Although the riverine populations of the Amazon are chronically exposed to this metal and blood pressure changes have already been detected, there are no data available on the possible association between mercury exposure and the cardiovascular risk. Thus, we assessed cardiovascular risk through the lipid profile and genetic susceptibility, and its possible association with exposure to mercury in a chronically exposed Amazonian riverine population. Riverines of Tucuruí Lake (originated by one of the largest dams in the Amazon) agreed to provide anthropometric data (height, weight, age, and sex), blood pressure and blood and hair samples. The content of total mercury and methylmercury was quantified by ICP-MS and GC-Pyro-AFS, respectively. In serum, the lipid profile (LDL, triglycerides, HDL, total and non-HDL cholesterol) and the levels of apolipoproteins B (ApoB) and A-I (ApoA-I) were evaluated by spectrophotometry. The ApoB gene (APOB, SNP rs693, one of the most prevalent polymorphisms, responsible for high levels of ApoB) was genotyped by real-time PCR using the TaqMan system. The study involved a total of 414 participants which had a dyslipidemic profile with altered parameters. High levels of mercury (mainly methylmercury) were significantly correlated with dyslipidemic changes. The ApoB/ApoA-I index was also correlated with the metal, supporting the possible causal relationship between mercury exposure and dyslipidemia. The distribution of APOB alleles in the population was similar to that described for other populations in South America. This result indicates the absence of an increased genetic susceptibility in the study population, suggesting that the changes found in ApoB would have an environmental and non-genetic origin. For the first time, the association between mercurial exposure and dyslipidemia has been demonstrated in populations in the Amazon.

Keywords: Apolipoproteins, Amazon, Cardiovascular risk, Genetic susceptibility, Mercury, Riverine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Ciclo biogeoquímico do mercúrio representando os fenômenos de biotransformação e bioacumulação	19
Figura 2- Proporção de mercúrio total em tecidos distintos conforme a ingestão de MeHg através do consumo de peixes	20
Figura 3- Frações lipídicas aterogênicas que contêm uma ApoB por VLDL, IDL e LDL e fração lipídica não aterogênica que contém uma ApoA-I por HDL	28
Figura 4- . Proporção dos participantes do Lago de Tucuruí de acordo como os níveis de exposição de THg no cabelo.....	40
Figura 5- Distribuição genotípica do gene APOB na população ribeirinha do Lago de Tucuruí	43
Figura 6- Prevalência de risco cardiovascular na população ribeirinha do lago de Tucuruí	43
Figura 7- Prevalência de IAM na população ribeirinha do lago de Tucuruí	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Alguns exemplos de estudos com populações humanas expostas à mercúrio e associação com alterações na pressão arterial.....	24
Tabela 2- Fatores de risco usados para calcular cada um do escore de risco cardiovascular.....	27
Tabela 3- Características antropométricas e clínicas da população ribeirinha do Lago de Tucuruí.....	39
Tabela 4- Teor de mercúrio total (THg) e metilmercúrio (MeHg) no cabelo da população ribeirinha do Lago Tucuruí	40
Tabela 5- Características antropométricas e clínicas dos grupos com <10 µg/g ou ≥10 µg/g de mercúrio total (THg) do Lago de Tucuruí.....	41
Tabela 6- Parâmetros bioquímicos da população ribeirinha do Lago de Tucuruí.....	42
Tabela 7- Dados da Correlação de Spearman dos valores de THg no cabelo e colesterol total, LDL, colesterol não-HDL, ApoB, Índice ApoB/ApoA-I e ApoA-I.....	45

LISTA DE SIGLAS

Hg	Mercúrio
EtHg	Etilmercúrio
MeHg	Metilmercúrio
ApoB	Apolipoproteína B
ApoA	Apolipoproteína A
ApoB/ApoA-I	Índice Apolipoproteína B/Apolipoproteína A-I
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa (do inglês <i>Very Low Density Lipoprotein</i>)
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (do inglês <i>Low Density Lipoprotein</i>)
HDL	Lipoproteína de alta densidade (do inglês <i>High Density Lipoprotein</i>)
APOB	Gene da Apolipoproteína B
SNP	Polimorfismos de nucleotídeo único (do inglês <i>Single Nucleotide Polimorfism</i>)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia Estatística
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
RPM	Rotação por minuto
ICP-MS	Espectrometria de massa por plasma acoplado indutivamente
GC-PYRO-AFS	Espectrometria de Fluorescência Atômica com Sistema de Pirólise Acoplada a Cromatografia Gasosa
IEC	Instituto Evandro Chagas
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase

HWE	Equilíbrio de Hardy-Weinberg
IMC	Índice de Massa Corporal
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
OMS	Organização Mundial de Saúde
USEPA	Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (do inglês <i>United States Environmental Protection Agency</i>)

LISTA DE SÍMBOLOS

Hg^0 Mercurio elementar

Hg^{2+} Íon mercúrico

Hg_2^{2+} Íon mercuroso

$\text{C}_6\text{H}_5\text{Hg}$ Fenilmercurio

$^\circ\text{C}$ Graus Celsius

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
1.1 Mercúrio	18
1.2 Mercúrio e Amazônia	21
1.3 Metilmercúrio e doenças cardiovasculares	23
1.4 Prevenção de doenças cardiovasculares: perfil lipídico, Índice ApoB/ApoA-I e gene da APOB	26
2 OBJETIVOS	31
2.1 Objetivo geral	31
2.2 Objetivos específicos	31
3 MATERIAIS E MÉTODOS	32
3.1 População de estudo	32
3.2 Critérios de inclusão e exclusão	32
3.3 Aspectos éticos	33
3.4 Coleta de dados e amostras	33
3.5 Quantificação de mercúrio	34
3.6 Perfil lipídico	35
3.7 Determinações quantitativas de apolipoproteínas A-I e B e cálculo do índice ApoB/ApoA-I	36
3.8 Genotipagem da apolipoproteína B	36
3.8.1 EXTRAÇÃO DE DNA	36
3.8.2 AMPLIFICAÇÃO POR PCR EM TEMPO REAL	37
3.9 Análises estatísticas	37
4 RESULTADOS	38

4.1 Características antropométricas e pressóricas	38
4.2 Exposição mercurial: teor de mercúrio total e metilmercúrio no cabelo.....	39
4.3 Características antropométricas dos participantes com menos de 10 µg/g de mercúrio total no cabelo e daqueles com 10 ou mais µg/g.....	41
4.4 Parâmetros bioquímicos.....	41
4.5 Suscetibilidade genética: genótipos da Apolipoproteína B.....	42
4.6 Risco cardiovascular relacionado a exposição mercurial.....	43
5 DISCUSSÃO.....	45
6 CONCLUSÃO.....	54
REFERÊNCIAS.....	56
ANEXOS.....	67

1 INTRODUÇÃO

1.1 Mercúrio

A contaminação por metais pesados estabelece uma série de consequências para a saúde. O mercúrio se destaca em meio aos outros metais por sua alta toxicidade e fácil mobilidade nos ecossistemas (VASSALLO, 2016). Por isso, a exposição humana ao mercúrio é uma preocupação atual em todo o mundo.

O mercúrio é um elemento químico natural caracterizado como metal pesado (SANTOS, 2001; CLARKSON et al., 2007; FARINA, et al., 2013), podendo estar presente no ambiente de três maneiras químicas distintas: mercúrio elementar, inorgânico e orgânico (CLARKSON & MAGOS, 2006).

O mercúrio elementar (Hg^0) se caracteriza por ser um líquido prateado em temperatura ambiente. É comumente descrito como vapor de mercúrio quando exposto a altas temperaturas e é altamente volátil (CLARKSON & MAGOS, 2006; WHO, 2007; GUZZI & LAPORTA, 2008).

O Mercúrio inorgânico está presente naturalmente no meio ambiente. É resultante da ligação de íons de mercúrio (Hg^+ e Hg^{+2}) com demais substâncias químicas (Cloro, Enxofre ou Oxigênio), sendo denominado de compostos inorgânicos ou sais de mercúrio (LIU et al., 2007; WHO, 2008).

A forma orgânica é oriunda de ligações covalentes formadas com átomos de Carbono, que originam compostos de mercúrio orgânico como: Fenilmercúrio (C_6H_5Hg), Etilmercúrio ($EtHg$) e Metilmercúrio ($MeHg$) (LIU et al., 2007), sendo este último, a forma mais tóxica encontrada como poluente de rios, lagos e oceanos e que gera grandes preocupações para saúde (HACON et al., 2003; GUZZI, 2008; GANDHI, PANCHAL, & DHULL, 2014). Sua alta toxicidade pode estar associada a suas características farmacocinéticas, que possibilitam a rápida absorção devido a fácil passagem do $MeHg$ em todas as barreiras celulares (SILVA & ESTANISLAU, 2015; CRESPO-LÓPEZ et al., 2005; CRESPO-LÓPEZ et al., 2009).

No meio aquático, o mercúrio é produto da ação química de bactérias metanogênicas que convertem as formas inorgânicas do metal em orgânicas, como o MeHg (BAIRD & CANN, 2004; DIAS et al., 2008; BERZAS-NEVADO et al., 2010). Este processo de biotransformação é denominado metilação (GOCHFELD, 2003) (Figura 1).

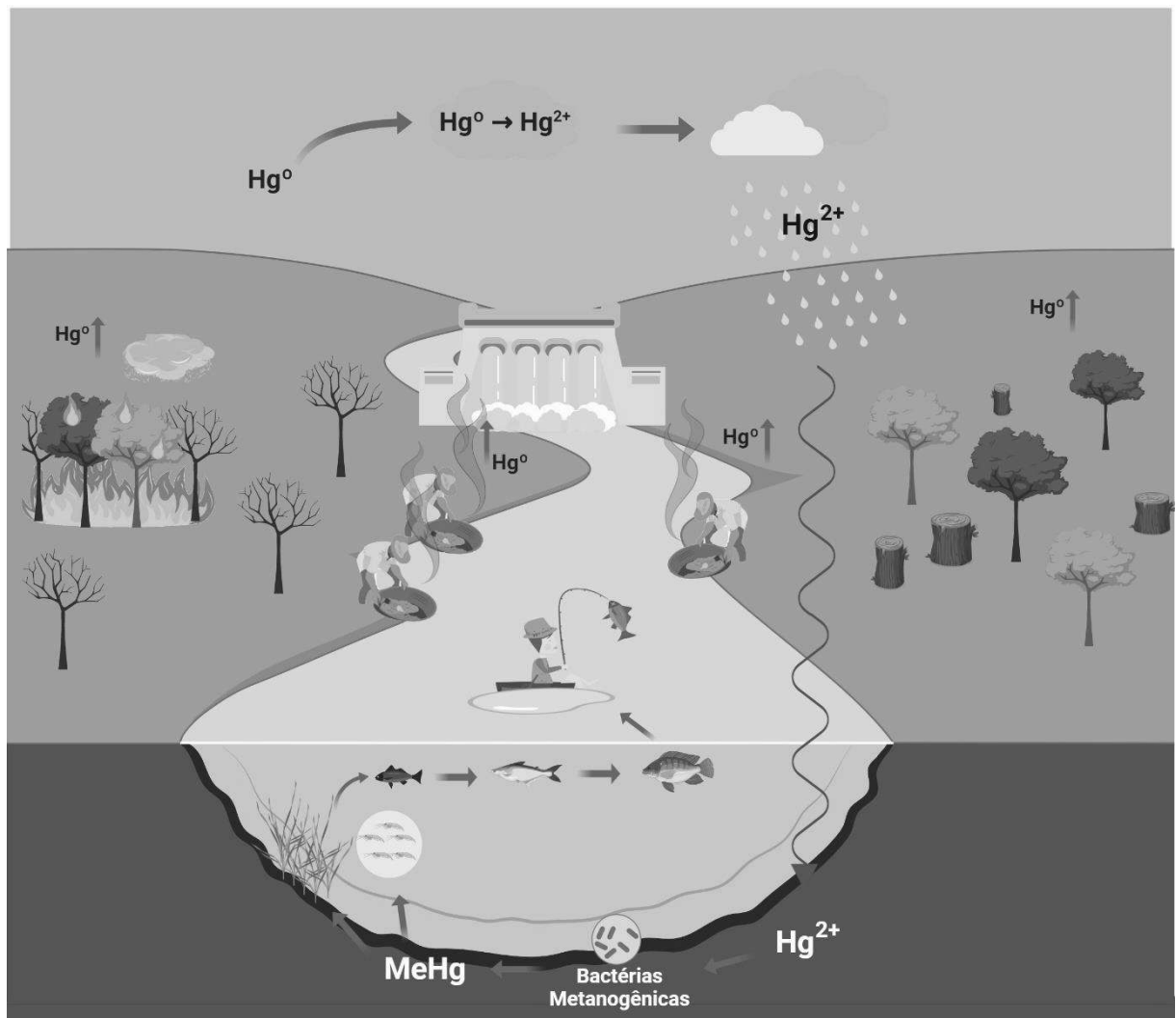


Figura 1. Ciclo biogeoquímico do mercúrio representando os fenômenos de biotransformação (transformação bacteriana do mercúrio inorgânico a metilmercúrio) e bioacumulação.

Nesta forma orgânica, o metal não sofre degradação ambiental e possui alta capacidade de bioacumular. Após metilação do mercúrio, os peixes podem absorvê-lo pela água ou por ingestão de fitoplâncton/zooplâncton/peixes menores, e em seguida ocorrer o consumo de peixes contaminados por humanos (CORBETT, et al., 2007; ARAÚJO et al., 2010). Posteriormente, ocorre a biomagnificação, capacidade

da concentração de mercúrio através da cadeia alimentar, ao passo que cada nível trófico ultrapassado apresenta taxas metálicas cada vez mais elevadas (CRESPO-LÓPEZ et al., 2005; MORAES, 2011). Assim, quando o meio ambiente está contaminado, o maior conteúdo de mercúrio é encontrado no homem, que está no topo da cadeia alimentar e precisa ser monitorado para evitar episódios de intoxicação (consequência deletéria provocada pela exposição ao metal).

Em humanos, o cabelo é a principal matriz utilizada para quantificar o biomarcador de exposição (nível de mercúrio) por ser um método simples, não invasivo e servir para avaliar a exposição mercurial a meio prazo. No cabelo, o mercúrio (especialmente MeHg) é depositado de forma proporcional à concentração no sangue e no cérebro (Figura 2), sendo um registro histórico da exposição de acordo ao crescimento capilar (1 cm/mês) (NUTTAL et al., 2016).

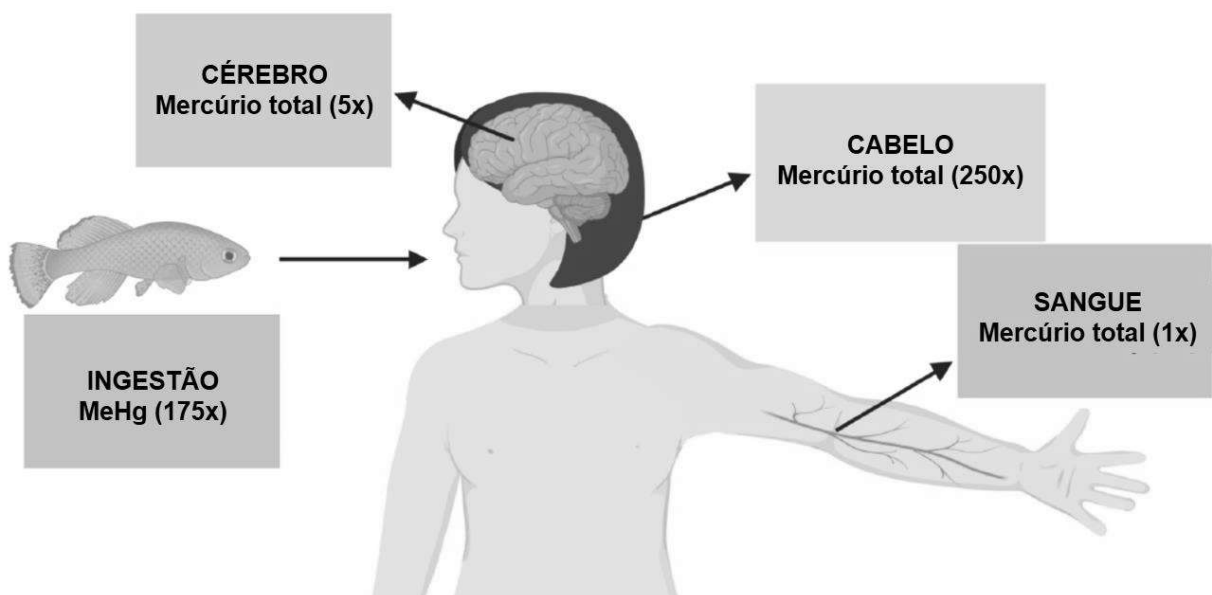


Figura 2. Proporcão de mercúrio total em tecidos distintos conforme a ingestão de MeHg através do consumo de peixes (adaptado de CRESPO-LÓPEZ et al., 2021)

A quantificação de mercúrio no cabelo tem sido frequentemente usada para o monitoramento de populações humanas cronicamente expostas, tais como as que podem ser encontradas na Amazônia (BERZAS NEVADO et al., 2010).

1.2 Mercúrio e Amazônia

O mercúrio é um dos principais poluentes ambientais na Amazônia, resultando em um grave problema de saúde pública (CRESPO-LÓPEZ et al., 2021). Na região, o solo possui de forma natural grandes quantidades do metal, e ainda, sofre intensificação do ciclo biogeoquímico por ações que favorecem a movimentação e dispersão em toda Amazônia; como as queimadas, a mineração artesanal ou em pequena escala e construção de barragens (CRESPO-LÓPEZ et al., 2021).

Por deter o maior sistema fluvial do mundo, a Bacia Amazônica é alvo da exploração de seus recursos hídricos para geração de energia elétrica, onde o governo brasileiro visa ainda implementar mais de 200 hidrelétricas (CRESPO-LOPEZ et al., 2021).

A Hidrelétrica de Tucuruí, uma das maiores barragens da Amazônia, inundou uma área de 2.430 km² (ARRIFANO et al., 2018a). Quando construída, se preocupou principalmente com o funcionamento da barragem, deixando em segundo plano as consequências para população e meio ambiente (FEARNSIDE, 2001). Além das mudanças ambientais (ecossistema aquático alterado acima e abaixo da barragem, perda de floresta, perda de espécies endêmicas, aumento da liberação de gases do efeito estufa, entre outros), a criação da barragem também resultou no deslocamento e mudança de hábitos de comunidades tradicionais, declínio da pesca na jusante e proliferação de mosquitos no reservatório (FEARNSIDE, 2001; LIMA, 2016; ARRIFANO et al., 2018a; PESTANA et al., 2019b).

Mesmo sendo considerada um dos mais importantes hotspots da região, mais de 80% da floresta não foi devidamente desmatada, deixando restos vegetais para decomposição durante o represamento (FEARNSIDE, 2001). Já é bem discutido na literatura que a construção de grandes hidrelétricas altera ciclos biogeoquímicos complexos, como o mercúrio, e favorece sua concentração no ambiente (FEARNSIDE, 2001; PESTANA et al., 2019b). O reflexo da construção de hidrelétricas vem sendo investigado na América do Sul desde a década de 90, através de várias abordagens para melhor compreensão da atuação do metal nesses ambientes alterados (PESTANA et al., 2019b). A formação desses lagos pelas barragens submerge grandes áreas de floresta nativa e favorece a metilação e a

bioacumulação e biomagnificação *in loco* do mercúrio (ARRIFANO et al., 2018a; CRESPO-LÓPEZ et al., 2021).

Comunidades ribeirinhas amazônicas que vivem em áreas próximas à mineração de ouro artesanal ou em pequena escala, e populações próximas às barragens são descritas na literatura com elevada exposição mercurial e danos neurotóxicos (SANTOS-SACRAMENTO et al., 2021).

Essas populações ribeirinhas da Bacia Amazônica estão dentro das comunidades mais afetadas pela exposição ao mercúrio, com uma exposição preocupantemente superior as demais populações também expostas ao redor do mundo (CRESPO-LÓPEZ et al., 2021; SANTOS-SACRAMENTO et al., 2021). Eles vivem em comunidades isoladas ao longo do rio e possuem uma economia de subsistência (PIPERATA et al., 2011; MACHADO et al., 2021). A alimentação é uma das principais vias de exposição mercurial, através do consumo de peixes que apresentam níveis elevados de mercúrio e que caracterizam a dieta básica e fundamental fonte de proteínas (representando aproximadamente 80% da ingestão total) dos ribeirinhos amazônicos, além de ser ingerido como hábito cultural destas comunidades (MACHADO et al., 2021; CRESPO-LÓPEZ et al., 2021).

O consumo de peixes contaminados com mercúrio estão relacionados com a maior ocorrência de mortes por infarto do miocárdio, doença arterial coronariana e demais doenças cardiovasculares (SALONEN et al., 1995). Apesar do consumo de peixes apresentar efeitos cardioprotetores, altos níveis de mercúrio podem se sobrepor a estes benefícios (VIRTANEN et al., 2004). O consumo constante de peixes contaminados resulta em elevadas concentrações de mercúrio no sangue, e se relaciona com o risco aumentado de doenças cardiovasculares (YONG-NAM et al., 2014).

1.3 Metilmercúrio e doenças cardiovasculares

Classicamente, os estudos foram voltados para o efeito neurotóxico do mercúrio, devido os compostos serem amplamente reconhecidos pela toxicidade para o sistema nervoso central (RODRIGUES, et al., 2007; COSTA et al., 2008; FONSECA et al., 2008; CECCATELLI et al., 2010). No entanto, sabe-se que o metal também pode ter implicações cardiopatóxias (GENCHI et al., 2017).

Na década de 50 a hipertensão passou a ser associada a sintomas clássicos da toxicidade após exposição a metilmercúrio, e posteriormente, estudos mostraram que a hipertensão era mais frequente em pacientes com Síndrome de Minamata do que em habitantes não expostos a metilmercúrio (WAKITTA, 1987). Em 1987, Wakitta mostrou que ratos tratados cronicamente com metilmercúrio apresentaram aumento de Pressão Arterial Sistólica (WAKITTA, 1987).

Após estudos em animais, passou-se a investigar essas alterações em humanos (Tabela 1). Uma recente revisão sistemática e meta-análise avaliou a relação entre a exposição mercurial e pressão arterial em diversas populações (HU et al., 2018). A revisão demonstrou uma associação não linear (em forma de U) entre a prevalência de hipertensão e a exposição mercurial (HU et al., 2018). Como resultado, essa revisão demonstrou que já existem evidências epidemiológicas na literatura para propor um limite de 2-3 µg/g de mercúrio total no cabelo para o aparecimento das alterações pressóricas (HU et al., 2018).

Tabela 1: Alguns exemplos de estudos com populações humanas expostas à mercúrio e associação com alterações na pressão arterial.

População	Exposição	Nível de Mercúrio	Resultados	Referência
Crianças	Ambiental (acidente com mercúrio elementar)	24 ng/mL 42 ng/mL Sangue	Hipertensão grave	TORRES, et al., 2000
Homens e mulheres europeus	Mineração	-	Aumento da mortalidade por hipertensão em trabalhadores das minas quando comparados a trabalhadores de fábricas. E o risco de morrer de hipertensão aumenta com exposição cumulativa ao mercúrio.	BOFFETTA et al., 2001
Mulheres	Consumo de peixes	1,8 µg/L total 0,8 não consumo 2,3 consumo Sangue	A interação entre o mercúrio total e a ingestão de peixe foi significativa para a PA sistólica.	VUPPUTURI et al., 2005
Ribeirinhos amazônicos de Tapajós	Consumo de peixes	17.8 µg/g ± 12.0 Cabelo	Significativa relação de dose-efeito entre exposição a mercúrio e pressão arterial sistólica.	FILLION et al., 2006
Mulheres sauditas	Crems clareadores de pele	3,588 ± 3,420 µg/L Sangue	Não mostrou associação significativa entre hipertensão e níveis de mercúrio no sangue.	AL-SALEH et al., 2006

A existência de estudos epidemiológicos passou a sustentar a ideia da cardiotoxicidade do mercúrio e apresentar possíveis mecanismos de como o metal aumenta o risco de doenças cardiovasculares (VIRTANEN et al., 2007). Uns dos mecanismos seria a redução da biodisponibilidade de selênio devido possuir forte afinidade pelo mercúrio e capacidade de formar um complexo insolúvel (selênio-mercúrio), que reduziria a atividade de enzimas antioxidantes (glutathiona peroxidase, catalase e superóxido dismutase) e aumentaria a produção de espécies reativas de oxigênio, radicais livres e ânions superóxidos (GENCHI et al., 2017). A redução da atividade antioxidante e aumento da oxidação elevam o risco de doenças cardiovasculares (VIRTANEN et al., 2007).

Ainda, o mercúrio provoca a externalização de um fosfolipídio de membrana chamado fosfaditilserina, que eleva a oxidação de LDL e degrada os fosfolipídios da membrana plasmática (GENCHI et al., 2017). Essa externalização ocorre devido as modificações estruturais que ocorrem na membrana durante as etapas iniciais da apoptose induzida pela exposição a Hg (INSUG et al., 1997). Além disso, o metal é

capaz de inativar a paraoxonase (enzima antioxidante extracelular), e essa inativação ocasiona um HDL disfuncional que reduz o transporte reverso de colesterol (GENCHI et al., 2017).

Além da hipertensão, nos últimos anos, outras consequências deletérias a longo prazo foram destacadas para exposição humana crônica, como dislipidemias, aterosclerose, infarto do miocárdio, disfunção coronariana e síndromes metabólicas (VIRTANEN et al., 2007; HOUSTON, 2011; KAWAKAMI et al., 2012; BERGDAHL et al. 2013; HONG et al., 2013; EOM et al., 2013; WILDEMANN et al. 2015; GENCHI et al., 2017). Recentemente, foi demonstrado que a exposição crônica está relacionada ao aumento de doenças cardiovasculares e risco de morte por todas as causas (HU et al., 2021). Essa mesma revisão sistemática demonstra que à medida que a concentração de mercúrio total no cabelo ultrapassa 2 µg/g, há um risco maior de múltiplos desfechos cardiovasculares (doença isquêmica do coração, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral) (HU et al., 2021).

Infelizmente, apesar das populações amazônicas estarem atualmente entre as mais expostas no mundo (BASU et al., 2018; SHARMA et al., 2019), as possíveis alterações cardiovasculares associadas ao mercúrio são praticamente desconhecidas nessas populações. Além das alterações pressóricas descritas por Fillion e colaboradores (2006) e Arrifano e colaboradores (2018d), não existe um único estudo até hoje que tenha analisado a associação da exposição ao mercúrio com o risco cardiovascular nas populações expostas da Amazônia.

A análise do risco de doenças cardiovasculares torna-se essencial em pessoas expostas ao mercúrio, considerando que indivíduos que possuem histórico de exposição podem apresentar hipertensão, doenças coronárias, ateroscleroses ou outras doenças vasculares (HOUSTON, 2011).

1.4 Fatores de risco de doenças cardiovasculares: perfil lipídico, Índice ApoB/ApoA-I e gene da APOB

No Brasil e no mundo, as doenças cardiovasculares são as principais causas de mortes desde os anos 60 (PRÉCOMA et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2020). Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, anualmente mais de 350 mil brasileiros morrem por doenças cardiovasculares, representando 30% do total de mortes no país, superando mortes por câncer, acidentes, violência, entre outras. (CARDIÔMETRO, 2020). Estima-se que no ano de 2020, aproximadamente 23,266 mortes na Região Norte foram por conta de doenças cardiovasculares (CARDIÔMETRO, 2020). Para solucionar este problema é essencial a prevenção mediante o uso de índices de risco cardiovascular.

O risco cardiovascular é a possibilidade de uma doença cardiovascular acometer um indivíduo futuramente dependendo da associação de diversos fatores de risco, que quando presentes no indivíduo aumentam as chances do aparecimento e desenvolvimento dessas doenças (DE JESUS BISPO et al., 2016). Fatores estes, que estão divididos em modificáveis e não modificáveis. Os modificáveis são dislipidemias, diabetes mellitus, hipertensão, obesidade, sedentarismo, tabagismo, má alimentação, alcoolismo, estresse e estão ligados ao comportamento e estilo de vida do indivíduo, com potencial de serem prevenidos ou tratados. Entretanto, os não modificáveis, como sexo, idade, etnia e hereditariedade, são aqueles com os quais o indivíduo precisa conviver, sem capacidade de alteração (DE SEIXAS-NASCIMENTO et al., 2012).

Vale ressaltar que o risco cardiovascular é potencializado à medida que um dos fatores citados anteriormente se faz presente. Sendo assim, para verificar o risco cardiovascular, se faz necessário primeiramente o uso de escores de risco global (AZEVEDO et al., 2012). Os escores de risco global são baseados nos resultados da avaliação do risco de trabalhos com coortes longitudinais que se propuseram a identificar indivíduos em risco (MEYSAMIE et al., 2017). Alguns dos escores mais recomendados são o Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE), Risco de Framingham e o Risco de Reynolds (Tabela 2) (PENNELLS et al., 2019). Esses

modelos de predição mostram a possibilidade de desenvolvimento de uma doença cardiovascular ou óbito decorrente de um evento cardiovascular e permite fazer uma estratificação de acordo com o risco, sendo essenciais tanto na prevenção quanto gestão de DCV (GARG et al., 2017). A partir dessa estratificação, é possível adotar estratégias de prevenção e estabelecer prioridades de atuação e necessidade de intervenção médica em populações com maior risco, sendo um importante fator de prevenção (PIMENTA & CALDEIRA, 2014; MALTA et al., 2021).

Tabela 2. Fatores de risco usados para calcular cada um do escore de risco cardiovascular.

Escore de Risco Cardiovascular em 10 anos			
Fatores de Risco	Framingham	SCORE	Reynolds
Idade	✓	✓	✓
Sexo	✓	✓	✓
Tabagismo	✓	✓	✓
Diabetes	✓		
Histórico familiar de DCV			✓
Pressão Arterial Sistólica	✓	✓	✓
Colesterol total	✓	✓	✓
Colesterol HDL	✓		✓
Proteína C-Reativa			✓

Nota: SCORE, Systematic Coronary Risk Evaluation; DCV, doenças cardiovasculares; HDL, lipoproteínas de alta densidade.

Atualmente, os níveis plasmáticos de apolipoproteínas B e A-I (ApoB e ApoA-I, respectivamente) tem sido utilizado como marcadores mais precisos de doenças cardiovasculares através do cálculo do índice de ApoB/ApoA-I (WALLDIUS et al., 2004; ENKHMAA et al., 2010; KAPPELLE et al., 2011). Isto porque a ApoB é a principal apolipoproteína contida nas frações lipídicas aterogênicas (Quilomicrons, VLDL remanescentes, LDL) e a ApoA-I da fração não-aterogênica (HDL).

A ApoB é uma glicoproteína constituída por 4.536 aminoácidos e apresenta um peso molecular de aproximadamente 540 kilodaltons. Ela pode ser encontrada em duas formas: ApoB-48 e ApoB-100. A ApoB-48 é sintetizada no intestino e é constituinte dos quilomicrons e seus remanescentes. A ApoB-100 se origina no fígado e é encontrada nas porções aterogênicas VLDL, IDL e LDL (uma molécula de ApoB por partícula). Essa apolipoproteína é capaz de estabilizar e transportar colesterol e

triglicérides no plasma, refletindo o número de partículas com potencial aterogênico (WALLDIUS, 2012). Além disso, a Apo B-100 desempenha um papel chave na ligação das partículas de LDL aos receptores celulares (FORTI et al., 2007)

A ApoA-I é sintetizada no fígado e no intestino, é a principal proteína constituinte de HDL e representa o seu metabolismo, pois é exclusiva dessa partícula (WALLDIUS, 2012). Além disso, a ApoA-I estimula o transporte reverso de colesterol (por ser ligante para o cassete ABCA-I- o transportador que promove o fluxo de colesterol livre e fosfolípidos das células), apresenta efeitos antioxidantes e atividade antiinflamatória, reflexo do seu efeito antiaterogênico (FORTI et al., 2007; LU et al., 2011) (Figura 3).

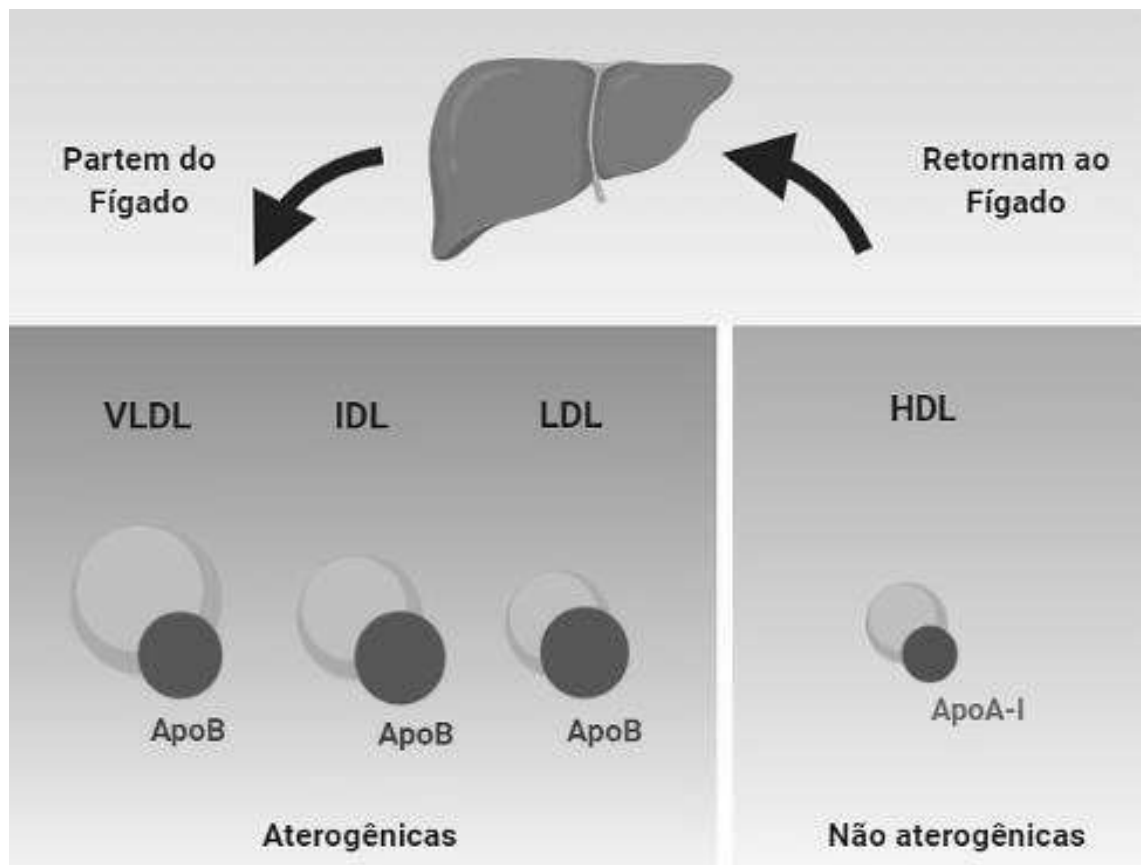


Figura 3. Frações lipídicas aterogênicas que contêm uma ApoB por VLDL, IDL e LDL e fração lipídica não aterogênica que contém uma ApoA-I por HDL (adaptado de WALLDIUS, 2012).

Assim, este risco é relacionado ao aumento dos níveis de ApoB, diminuição de ApoA-I e, portanto, aumento no índice de ApoB/ApoA-I (LIMA et al., 2007). Estudos epidemiológicos e clínicos indicam que estas alterações são melhores preditores de doenças cardiovasculares, por refletir o balanço de colesterol transportado, sendo um melhor marcador de risco do que avaliação dos índices lipídicos como colesterol

total/HDL-C, LDL-C/HDL-C e colesterol não-HDL/HDL-C (WALLDIUS et al., 2006; KIM et al., 2005). Alguns estudos apontam que o aumento da razão ApoB/ApoA-I é um preditor tão forte para alterações metabólicas, que supera fatores de risco cardiovascular tradicionalmente conhecidos como: hipertensão, diabetes mellitus, tabagismo, obesidade, etc. (TIAN et al., 2019).

Pontos de cortes do índice ApoB/ApoA-I para avaliar o risco cardiovascular em homens e mulheres foram definidos (WALLDIUS et al., 2004). Ao longo dos anos tendo sido proposta uma maior estratificação do risco de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) (WALLDIUS et al., 2012).

Uma vez que o aumento nos níveis de ApoB no plasma está intimamente relacionado à predição de doenças que afetam o coração, como a doença cardiovascular isquêmica, o infarto agudo do miocárdio, a doença arterial coronariana ou a síndrome metabólica. (WALLDIUS et al., 2001; MCQUEEN et al., 2008; ZAMBON et al., 2016; ST-PIERRE et al., 2016), essa estreita relação fez com que estudos girassem em torno do gene APOB, que codifica a proteína ApoB (VALIM, 2016). Quando esse gene apresenta alterações, as concentrações séricas de LDL-C podem ser altamente afetadas (HU et al., 2009).

O APOB é um gene altamente polimórfico localizado no braço curto do cromossomo 2, contendo 29 éxons e 28 íntrons ao longo de 43 Kb (NIU et al., 2017). Esses polimorfismos podem ser Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs), como o rs693 (polimorfismo *Xba*I), amplamente estudado devido associação com alterações lipídicas no plasma e risco de doenças cardiovasculares (VALIM, 2016; NIU et al., 2017). Estudos demonstram que o rs693 está associado ao aumento dos níveis de colesterol total, ApoB, LDL e triglicerídeos e diminuição de HDL em diversas populações (BARONI et al., 2003; HU et al., 2009; NIU et al., 2017). Sendo assim o rs693 é de grande importância, uma vez que se relaciona ao metabolismo lipídico e é considerado um marcador genético, determinando suscetibilidade ou resistência a doenças cardiovasculares (FLAUZINO et al., 2014)

O SNP rs693 é encontrado no éxon 26 do gene APOB, se caracteriza pela substituição de nucleotídeo guanina por adenina (-7376G>A) (TAMBURUS et al., 2018). Por ser uma mutação silenciosa, ela não afeta a sequência de aminoácidos da

ApoB, ou seja, o resíduo de aminoácido (Thr) não é modificado após a troca de nucleotídeo (TAMBURUS et al., 2018; NIU et al., 2017).

Para este gene, a distribuição global dos alelos A e G é de 25% e 75% respectivamente, enquanto na população Americana é de 38% para A e 62% para G (SelfDecode). Três genótipos distintos já foram descritos para esse polimorfismo: AA, AG e GG (BUROKER et al., 2010). O alelo A, de menor frequência, foi descrito como fator de risco por afetar fortemente a ligação ao receptor de LDL (XIAO et al., 2017).

Alguns estudos encontraram associação do polimorfismo A com o aumento dos níveis de ApoB, colesterol total, triglicerídeos e LDL e diminuição dos níveis de HDL, embora os resultados na literatura sejam conflitantes (ALVES et al., 2020). Os mecanismos que levam associação entre o SNP rs693 e variações nos níveis de lipídios não são amplamente descritos (ALVES et al., 2020). No entanto, estudos sugerem que ocorre em função do desequilíbrio de ligação com mutações funcionais que acontecem dentro do próprio gene da APOB ou em sequências próximas (MACHADO et al., 2001; TAMBURUS et al., 2018), resultando em alterações estruturais ou de expressão, que afetam a área de ligação ao receptor de LDL da ApoB, e por consequência os níveis lipídicos (ALVES et al., 2020).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Este estudo objetivou avaliar o risco cardiovascular através do perfil lipídico e a suscetibilidade genética proporcionada pelo APOB, e sua possível associação com a exposição ao mercúrio em uma população ribeirinha da Amazônia cronicamente exposta.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar dados antropométricos e clínicos (sexo, idade, peso, altura, circunferências da cintura e pescoço e pressão arterial) da população ribeirinha de Tucuruí exposta ao mercúrio
- Quantificar os níveis de mercúrio total e metilmercúrio no cabelo dos indivíduos participantes do estudo
- Analisar o perfil lipídico e os níveis de apolipoproteínas A-I e B no sangue desta população
- Analisar a possível suscetibilidade genética de acordo com a distribuição dos genótipos da APOB na população ribeirinha de Tucuruí exposta ao mercúrio
- Avaliar possíveis correlações entre os parâmetros estudados

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 População de estudo

A população estudada habita o Lago onde funciona a Usina Hidrelétrica de Tucuruí. O município (latitude de $-03^{\circ} 45' 58''$ e longitude de $-49^{\circ} 40' 21''$) localiza-se na microrregião de Tucuruí e pertence à mesorregião do Sudeste Paraense, no estado do Pará. Segundo dados do ano de 2010 do IBGE, o município abrange uma área de 2.086 km² e possui 97.128 habitantes.

Para determinar um tamanho amostral adequado, foram consultados trabalhos da literatura que avaliaram alguns dos parâmetros considerados neste trabalho em populações ribeirinhas da Amazônia, realizados por grupos de pesquisa brasileiros e que foram publicados em revistas de alto impacto, Qualis B1 ou acima (FILLION et al., 2006; PINHEIRO et al., 2007, 2008; CRESPO-LÓPEZ et al., 2009; 2011). Assim, estabeleceu-se um mínimo de 200 participantes para a obtenção de uma amostra representativa.

3.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos na pesquisa indivíduos adultos de ambos os sexos, com idades entre 18 e 70 anos, moradores há mais de dois anos das comunidades ribeirinhas do município e que consumiam em sua dieta uma quantidade de peixes equivalente a 5 vezes ou mais por semana.

3.3 Aspectos éticos

O presente trabalho foi aprovado pelo CONEP/Brasil (CAAE nº 43927115.4.0000.0018). Os participantes do Lago Tucuruí (uma das maiores barragens na Amazônia) concordaram em fornecer dados antropométricos (altura, peso, idade, sexo), pressão sanguínea e amostras de sangue e cabelo. Todos os participantes foram informados individualmente sobre os objetivos do projeto e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido autorizando as análises prestadas.

3.4 Coleta de dados e amostras

A coleta de dados do presente estudo de corte transversal foi realizada anualmente na região, através de expedições entre os anos de 2015 e 2018.

Os dados antropométricos registrados foram sexo, idade, peso, altura, circunferências do pescoço e cintura. O peso foi obtido através de uma balança digital calibrada. Os participantes ficavam no centro da plataforma, eretos, descalços e sem acessórios. A estatura foi mensurada com uma fita métrica, fixada no local de coleta, com indivíduos em posição vertical e os braços estendidos ao longo do corpo. As circunferências do pescoço e cintura também foram mensuradas com fita métrica, com participante em pé e postura ereta.

As medidas de pressão arterial, sistólica e diastólica, foram obtidas utilizando um aparelho de pressão arterial de pulso automático. Os indivíduos foram orientados a permanecer em repouso por 5 minutos antes da aferição. Foram realizadas duas medições, com intervalos de aproximadamente 10 minutos, sendo o valor final o cálculo da média dos resultados obtidos.

Uma amostra de sangue venoso (aproximadamente 10 ml) foi coletada e dividida em dois tubos *vacutainer* diferentes: um com EDTA para realizar genotipagem e um tubo com fator ativador de coágulo direcionado a avaliações sorológicas e bioquímicas. Este último foi centrifugado a 3.000 rpm durante 15 minutos e separado o soro. As análises bioquímicas foram realizadas no campo e alíquotas de soro foram congeladas para seu transporte e conservação para testes posteriores.

Adicionalmente, uma amostra de cabelo foi coletada da região occipital com tesouras inox devidamente higienizadas com etanol (P.A.) da Merck (Merck, Elmsford, Estados Unidos) antes de cada coleta. As amostras foram mantidas em envelopes de papel identificados correspondentes a cada participantes. As etapas de coleta, lavagem, armazenamento e análise das amostras seguiram o protocolo indicado pela International Atomic Energy Agency (FARIAS et al., 2008).

3.5 Quantificação de mercúrio

As quantificações de mercúrio foram realizadas em parceria com o Departamento de Química Analítica y Tecnología de los Alimentos da Facultad de Ciencias Ambientales da Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM, Espanha).

A determinação dos níveis de mercúrio no cabelo foi baseada em um estudo anterior (ARRIFANO et al., 2018a). Resumidamente, 100 mg de cabelo foi adicionado a 10 mL de uma solução de ácido nítrico 6N. Essa mistura foi posta em um sistema de micro-ondas de vasos fechados e irradiada durante 5 minutos a 80°C. Para determinação de mercúrio total, os extratos obtidos foram diretamente analisados por espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS). Enquanto para a especiação, 2 ml do extrato foi submetido a derivatização com 500 µl de tetraetilborato de sódio (3%, p/v) e 2 ml de hexano. Em seguida foram agitadas manualmente e centrifugadas durante 5 minutos a 6,000 g. A camada orgânica foi separada em um frasco de vidro cromatográfico e injetada em um sistema de cromatografia gasosa (GC-pyro AFS) (ARRIFANO et al., 2018a).

3.6 Determinação do Perfil Lipídico

As amostras de soro de cada participante foram usadas para obter o perfil lipídico dos participantes, utilizando os kits: Colesterol Total (Laborclin, Brasil), Colesterol HDL Precipitante (Laborclin, Brasil), Triglicerídeos (Laborclin, Brasil). Os testes foram realizados utilizando ensaios colorimétricos específicos, utilizando kits de laboratório, de acordo com as diretrizes do fabricante (Laborclin). As amostras foram analisadas por espectrofotometria em um equipamento bioquímico semiautomático (BioPlus 2000).

Para a determinação de colesterol e triglicerídeos, brevemente, utilizou-se 10 µl de amostras de soro misturadas em 1 ml de seus respectivos reagentes colorimétricos, homogeneizados por vórtex e incubados por 5 minutos a 37°C. Para a determinação de HDL, utilizou-se a técnica de HDL precipitante. Resumidamente, 250 µl de amostra de soro foram adicionadas a 50 µl de HDL reagente de precipitação, homogeneizado por vórtex e centrifugado a 3.500 rpm por 15 minutos. Do sobrenadante obtido, foi adicionado 10 µl em 1 ml de reagente de colesterol total e incubado por 5 minutos a 37°C. Os valores de colesterol total, triglicerídeos e HDL foram calculados de acordo com as diretrizes do fabricante e a leitura das absorbâncias realizadas a 500 nm.

Os níveis de LDL foram calculados utilizando a fórmula $LDL-C = (Colesterol\ total - HDL-C) - (Triglicerídeos/5)$ (FRIEDWALD, 1972). O colesterol não-HDL foi determinado calculando a diferença entre os níveis de colesterol total e HDL ($não-HDL-C = CT - HDL$) (FROST & HAVEL, 1998). Para todos os lipídios, a unidade de medida utilizada foi mg/dl.

3.7 Determinações quantitativas de apolipoproteínas A-I e B e cálculo do Índice ApoB/ApoA-I

Os níveis de apolipoproteínas A-I e B foram determinadas quantitativamente nas amostras sorológicas por espectrofotometria automatizado, no equipamento COBAS INTEGRA 400 Plus – ROCHE, em parceria com o Instituto Evandro Chagas. Os valores assumidos como referência para ApoB variam de 60 a 155mg/dl e para ApoA-I de 110 a 210mg/dl. O índice ApoB/ApoA-I foi calculado para cada indivíduo de acordo com estudos anteriores (WALLDIUS et al., 2014).

O ponto de corte do índice ApoB/ApoA-I para avaliar o risco cardiovascular em homens foi $<0,9$ e em mulheres foi $< 0,8$ (WALLDIUS et al., 2004).

A estratificação do risco de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) foi classificada em: baixo risco (0,40-0,69 para homens e 0,30-0,59 para mulheres); moderado (0,70-0,89 para homens e 0,60-0,79 para mulheres); alto risco (0,90-1,10 para homens e 0,80-1,00 para mulheres) (WALLDIUS et al., 2012).

3.8 Genotipagem da Apolipoproteína B

3.8.1 EXTRAÇÃO DE DNA

Foi extraído DNA genômico a partir de 200 μ l de sangue total das amostras através do PureLink® Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen) de acordo com as instruções do fabricante. O DNA foi quantificado por fluorimetria através do kit Qubit® dsDNA BR Assay Kits e utilizando o Qubit® 3.0 Fluorometer (Invitrogen/Life Technologies).

3.8.2 AMPLIFICAÇÃO POR PCR EM TEMPO REAL

A sequência do gene da Apolipoproteína B (APOB) foi amplificada por PCR em tempo real pelo método Genotyping TaqMan® Assay (Applied Biosystems) com o polimorfismo de nucleotídeo simples (SNP) rs693, no equipamento StepOne Plus Real Time PCR (96-well) da Applied Biosystems. Esta técnica possibilita a avaliação de dois alelos variantes em um polimorfismo de nucleotídeo simples (SNP) de um segmento de DNA, onde fluoróforos VIC/FAM marcam respectivamente os alelos A/G.

Cada reação foi composta por: 5 µl de TaqMan® Genotyping Master Mix, 4,25 µl de água de farmácia, 0,25 µl de TaqMan® SNP Genotyping Assay rs693 (Applied Biosystems) e 0,5 µl de DNA genômico. Foram realizados controles negativos e todas as reações foram feitas em duplicatas. Os genótipos foram determinados utilizando o software StepOne™ v2.3 (Applied Biosystems).

3.9 Análises estatísticas

O equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) foi analisado para os genótipos. O teste de D'Agostino-Pearson foi aplicado para avaliar a normalidade das variáveis. As diferenças entre os participantes com teor de mercúrio no cabelo acima e abaixo de 10 µg/g foram testadas por Mann Whitney e Teste Exato de Fisher. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar dados não paramétricos e analisar valores absolutos, apresentando-os em medianas e intervalos interquartis. O Teste exato de Fisher foi aplicado para demonstrar diferenças para dados apresentados como frequências. O teste de Spearman foi utilizado para analisar correlações simples entre dois parâmetros. O valor de $P < 0,05$ foi considerado significativo para todas as análises.

4 RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de inclusão/exclusão, o presente trabalho contou com 414 indivíduos, onde 26 recusaram a coleta de cabelo. Para avaliar as possíveis associações de mercúrio com os parâmetros estudados, os participantes foram divididos em dois grupos: um com baixos níveis de mercúrio ($<10 \mu\text{g/g}$) e outro com altos níveis ($\geq 10 \mu\text{g/g}$).

4.1 Características antropométricas e pressóricas

As características antropométricas e clínicas do total de participantes são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Características antropométricas e clínicas da população ribeirinha do Lago de Tucuruí. Dados apresentados como medianas e intervalos interquartis para o total dos participantes. Valores de mediana acima dos limites recomendados são destacados em negrito.

Características	Total n= 414
Gênero	
Feminino	248 (59,9%)
Masculino	166 (40,1%)
Idade, anos	45 (33-56)
Peso, kg	65,2 (57,2-74,7)
Altura, cm	156,0 (151,0-163,0)
IMC, kg/m ²	26,0 (23,4-29,7)
Circunferência da cintura, cm	88,0 (81,0-97,5)
Circunferência do pescoço, cm	36,0 (34,0-38,0)
Pressão Arterial Sistólica, mm Hg	127,0 (116,0-142,0)
Pressão Arterial Diastólica, mm Hg	81,0 (72,0-92,0)

Nota: IMC, Índice de Massa Corporal.

Considerando os limites estabelecidos nas Diretrizes Brasileiras mais recentes para obesidade (MANCINI et al., 2016), 59,7% (IC 95%, 54,7-64,4%) da população total apresentava IMC acima do recomendado com sobrepeso (25-29,9 kg/m²) ou obesidade (≥ 30 kg/m²), fazendo que as medianas da população já fiquem acima desse limite. Além disso, 36,2% (IC 95%, 31,5-41,1%) apresentavam pressão alta, considerando as atuais Diretrizes Brasileiras para Hipertensão Arterial (BARROSO et al., 2021), isto é, ≥ 140 mm Hg e/ou >90 mm Hg, para PAS e PAD, respectivamente.

4.2 Exposição mercurial: teor de mercúrio total e metilmercúrio no cabelo

Os dados de mercúrio podem ser consultados na Tabela 4 onde foram considerados os níveis de mercúrio total e a porcentagem de metilmercúrio.

Tabela 4. Teor de mercúrio total (THg) e metilmercúrio (MeHg) no cabelo da população ribeirinha do Lago de Tucuruí. Dados apresentados como medianas e intervalos interquartis para o total dos participantes e para aqueles com $<10 \mu\text{g/g}$ ou $\geq 10 \mu\text{g/g}$ de mercúrio total.

Teor no Cabelo	Total n=388	$<10 \mu\text{g/g}$ THg n=224	$\geq 10 \mu\text{g/g}$ THg n=164	*Valor de P
THg, $\mu\text{g/g}$	7,9 (3,7-14,6)	4,3 (2,3-6,7)	15,5 (11,9-19,9)	<0.0001
MeHg, %	88,75 (85,03-91,00)	86,8 (83,0-89,6)	90,0 (86,9-92,1)	0.0002

Nota: *Valor de P para indivíduos com $<10 \mu\text{g/g}$ de mercúrio total versus indivíduos com $\geq 10 \mu\text{g/g}$. b Teste de Mann-Whitney.

A grande parte do teor de mercúrio no cabelo esteve na forma de metilmercúrio (Tabela 4), fato característico de exposição pelo consumo de peixe contaminado. Mais de 42% dos participantes que doaram cabelo apresentaram níveis de exposição iguais ou acima de $10 \mu\text{g/g}$ de mercúrio, chegando a atingir níveis tão elevados quanto $75 \mu\text{g/g}$. Cerca de 8% dos participantes apresentaram níveis de mercúrio acima de $20 \mu\text{g/g}$ (Figura 4).



Figura 4. Proporção dos participantes do Lago de Tucuruí de acordo como os níveis de exposição de mercúrio total (THg) no cabelo.

4.3 Características antropométricas dos participantes com menos de 10 µg/g de mercúrio total no cabelo e daqueles com 10 ou mais µg/g.

Não houve diferença significativa entre os grupos com alto e baixo mercúrio nas características antropométricas (Tabela 5).

Tabela 5. Características antropométricas e clínicas dos grupos com <10 µg/g ou ≥10 µg/g de mercúrio total (THg) do Lago de Tucuruí. Dados apresentados como medianas e intervalos interquartis. Valores de mediana acima dos limites recomendados são destacados em negrito.

Características	<10 µg/g THg n= 224	≥10 µg/g THg n= 164	*Valor de P
Gênero			
Feminino	157 (70,1%)	82 (50%)	<0.001
Masculino	67 (29,1%)	82 (50%)	^a
Idade, anos	47 (33-56)	44 (32-54)	ns ^b
Peso, kg	65,2 (57,4- 74,2)	64,7 (56,1-73,0)	ns ^b
Altura, cm	156,0 (151,3-162,0)	155,0 (150,0-164,0)	ns ^b
IMC, kg/m ²	26,1 (23,5-29,9)	25,5 (23,3-29,2)	ns ^b
Circunferência da cintura, cm	89,0 (81,7-98,2)	87,0 (79,0-96,0)	ns ^b
Circunferência do pescoço, cm	36,0 (33,0-38,0)	36,0 (34,0-38,0)	ns ^b
Pressão Arterial Sistólica, mm Hg	127,0 (115,3-143,8)	127,0 (116,0-140,0)	ns ^b
Pressão Arterial Diastólica, mm Hg	82,0 (72,0-92,0)	79,0 (72,0-91,0)	ns ^b

Nota: IMC, Índice de Massa Corporal.

4.4 Parâmetros bioquímicos

A Tabela 6 apresenta a análise bioquímica de todos os participantes do presente estudo. A população total do estudo apresentou medianas dos níveis de colesterol não-HDL, HDL, colesterol total e LDL que estiveram fora dos limites recomendados nas atuais diretrizes para dislipidemias, de acordo com as Diretrizes

de dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia (FALUDI et al, 2017). Essas diretrizes consideram como desejáveis valores de >40 mg/dL para HDL, <160 mg/dl para colesterol não HDL, <190 mg/dl para colesterol total e <130 mg/dl para LDL. A população apresentou um perfil dislipidêmico com a maioria dos parâmetros alterados.

Interessantemente, os participantes com altos níveis de mercúrio total (≥ 10 $\mu\text{g/g}$) apresentaram níveis significativamente mais elevados de colesterol total, LDL, colesterol não-HDL, ApoB e do índice ApoB/ApoA-I (Tabela 6).

Tabela 6. Parâmetros bioquímicos da população ribeirinha do Lago de Tucuruí. Dados apresentados como medianas e intervalos interquartis para o total dos participantes e para aqueles com <10 $\mu\text{g/g}$ ou ≥ 10 $\mu\text{g/g}$ de mercúrio total. Valores de mediana acima dos limites recomendados são destacados em negrito.

Parâmetros bioquímicos	Total n=414	<10 $\mu\text{g/g}$ THg n=224	≥ 10 $\mu\text{g/g}$ THg n=164	*Valor de P
Triglicerídeos, mg/dl	98,0 (67,5-139,5)	103,0 (69,0-144,0)	96,0 (66,0-135,0)	ns ^b
Colesterol total, mg/dl	199,0 (172,0-226,5)	194,0 (166,0-223,0)	205,0 (180,0-233,0)	0,0048 ^b
HDL, mg/dl	38,0 (32,0-44,0)	38,0 (32,0-44,0)	37,0 (30,0-44,0)	ns ^b
LDL, mg/dl	139,4 (113,6-164,2)	131,0 (104,8-156,7)	145,6 (121,0-171,2)	0,0001 ^b
Colesterol não-HDL, mg/dl	161,0 (135,0-188,0)	155,0 (127,3-184,0)	165,0 (143,0-193,0)	0,0050 ^b
ApoB, mg/dl	91,5 (74,0- 109,0)	87,5 (71,0-104,8)	95,0 (79,0-120,0)	0,0021 ^b
ApoA-I, mg/dl	127,0 (110,0-146,0)	129,0 (112,0-149,0)	124,0 (108,0-144,0)	ns ^b
Índice ApoB/ApoA-I	0,70 (0,56-0,93)	0,67 (0,54-0,87)	0,75 (0,58-1,01)	0,0071 ^b

Nota: *Valor de P para indivíduos com <10 $\mu\text{g/g}$ de mercúrio total versus indivíduos com ≥ 10 $\mu\text{g/g}$. b Teste de Mann-Whitney; ns=não significativo. HDL, lipoproteínas de alta densidade; LDL, lipoproteínas de baixa densidade; ApoB, Apolipoproteína B; ApoA-I, Apolipoproteína A-I.

4.5 Suscetibilidade genética: genótipos da Apolipoproteína B

Todos os genótipos detectados para o SNP rs693 da APOB estiveram em equilíbrio de Hardy-Weinberg. O genótipo e o alelo mais frequentes foram A/G e G, respectivamente (Figura 5).

Nenhuma diferença significativa foi detectada na distribuição de genótipos de APOB entre participantes com níveis de mercúrio altos ou baixos (Figura 5). Ainda, a suscetibilidade genética da população foi semelhante àquela descrita para as populações da América (SelfDecode).

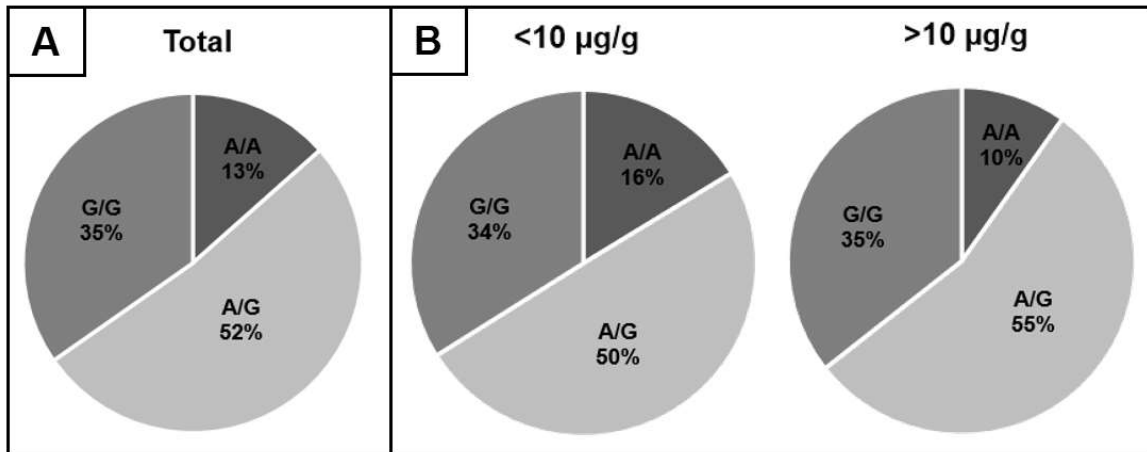


Figura 5. Distribuição genotípica de APOB na população ribeirinha do Lago de Tucuruí. A) Total de participantes. B) Indivíduos contendo <math><10\mu\text{g/g}</math> e $\geq 10\mu\text{g/g}$ de mercúrio total.

4.6 Risco cardiovascular relacionado a exposição mercurial

Em relação à prevalência de risco cardiovascular (Figura 6), 34% da população apresentou risco aumentado para doenças cardiovasculares. Ao observarmos os grupos de mercúrio tivemos um aumento nessa prevalência, onde o grupo com THg <math><10\mu\text{g/g}</math> apresentou prevalência de 30%, saltando para 39% no grupo de indivíduos com THg $\geq 10\mu\text{g/g}$.

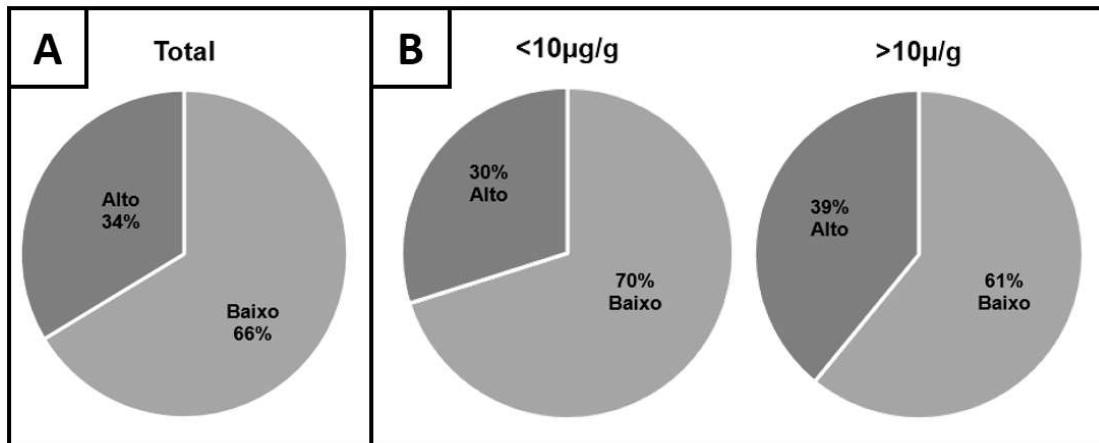


Figura 6. Prevalência de risco cardiovascular na população ribeirinha do Lago de Tucuruí. A) Total de participantes. B) Indivíduos contendo <math><10\mu\text{g/g}</math> e

Adicionalmente, considerando as faixas de risco descritas para o IAM, a população total exibe 28% de risco moderado (Figura 7).

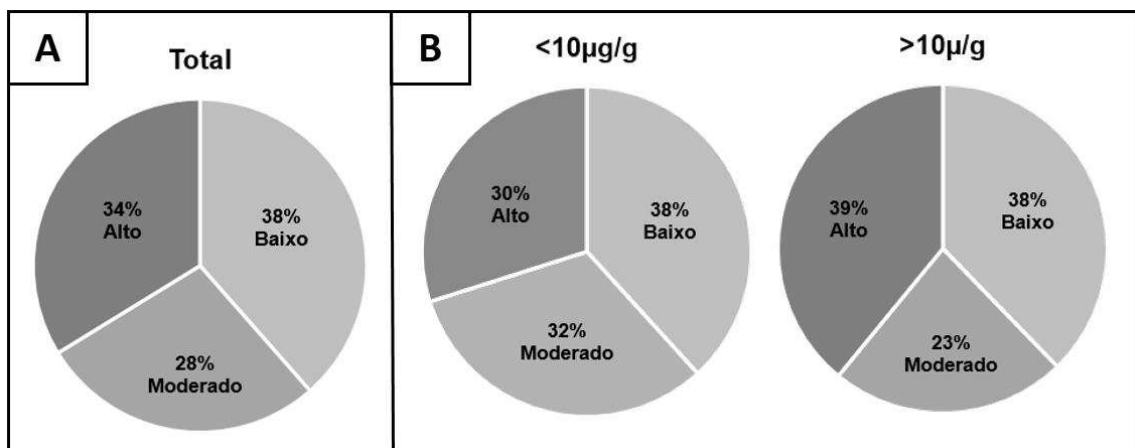


Figura 7. Prevalência de risco de Infarto agudo do miocárdio (IAM), na população ribeirinha do Lago de Tucuruí. A) Total de participantes. B) Indivíduos contendo <math><10\mu\text{g/g}</math> e

Todos os parâmetros lipídicos (colesterol total, LDL, colesterol não-HDL) e os valores de ApoB, ApoA-I e índice ApoB/ApoA-I estiveram significativamente correlacionados com o teor de mercúrio total no cabelo (Tabela 7).

Tabela 7. Dados da Correlação de Spearman dos valores de THg no cabelo e colesterol total, LDL, colesterol não-HDL, ApoB, Índice ApoB/ApoA-I e ApoA-I.

Correlação de Spearman	Valor de rs	Valor de P
Colesterol total	0,1150	0,0242
LDL	0,1711	0,0008
Colesterol, não-HDL	0,1202	0,0186
ApoB	0,1841	0,0005
Índice ApoB/ApoA-I	0,1784	0,0007
ApoA-I	-0,1132	0,0330

Nota: LDL, lipoproteínas de baixa densidade; ApoB, Apolipoproteína B; ApoA-I, Apolipoproteína A-I.

5 DISCUSSÃO

Nosso trabalho é o primeiro a demonstrar uma associação das alterações no perfil dislipidêmico e do risco cardiovascular de populações ribeirinhas amazônicas com a exposição mercurial. Mais da metade dos participantes apresentou sobrepeso/obesidade e hipertensão (Tabela 3). A exposição foi confirmada por uma mediana de 7,9 $\mu\text{g/g}$ de mercúrio total no cabelo, sendo 88% na forma de metilmercúrio (Tabela 4). A população total também apresentou elevados valores de colesterol total, LDL, colesterol não-HDL e baixo HDL (Tabela 5). Os participantes com maior teor de mercúrio demonstraram valores significativamente mais elevados de colesterol total, LDL, colesterol não-HDL, ApoB e índice ApoB/ApoA-I do que aqueles com menor teor de mercúrio (Tabela 6). Não houve diferença significativa na distribuição genotípica de APOB entres os grupos de baixo ou alto teor de THg (Figura 5). Ainda, 34% dos participantes apresentaram alto risco para doenças cardiovasculares, com uma maior prevalência no grupo com maior teor de mercúrio (39%) em comparação ao de menor teor (30%) (Figura 6). Os valores de colesterol total, LDL, colesterol não-HDL, ApoB, ApoA e índice ApoB/ApoA-I estiveram correlacionados significativamente com mercúrio (Tabela 7).

Após a aplicação dos critérios de inclusão/exclusão, este estudo contou com 414 participantes. Uma recente revisão do nosso grupo que avaliou os estudos sobre neurotoxicidade mercurial demonstrou uma média de 209 participantes/estudo

(SANTOS-SACRAMENTO et al., 2021), provavelmente devido à baixa densidade demográfica que as populações ribeirinhas apresentam. Ainda, o número de participantes não sofreu muitas alterações ao longo dos anos, possível consequência do tamanho e do remoto acesso a essas comunidades (SANTOS-SACRAMENTO et al., 2021). Logo, nossa amostra incluiu aproximadamente o dobro de participantes da maioria dos estudos que foram publicados sobre a intoxicação mercurial e considerados epidemiologicamente relevantes pela comunidade científica internacional. Mesmo que sejam limitadas essas informações sobre o número de habitantes no Lago de Tucuruí, o último censo realizado pelo IBGE em 2010, mostrou um total de 4.686 moradores da zona rural, incluindo ribeirinhos e fazendeiros entre outros. Assim, nosso estudo inclui quase o 10% de todos os habitantes da zona rural do município, sendo ainda maior essa percentagem se consideramos apenas o universo de população ribeirinha.

Uma proporção de 59,9% de mulheres participou do nosso estudo. Essa diferença de participação entre homens e mulheres é comum em estudos epidemiológicos na Amazônia, e pode estar associada a um hábito cultural, onde as mulheres se preocupam mais com a saúde do que os homens (COUTO et al., 2010; ARRIFANO et al., 2018d).

Este trabalho escolheu cuidadosamente os parâmetros a serem avaliados para a adequada análise de risco cardiovascular e mercúrio. Em relação aos parâmetros antropométricos, eles são utilizados para avaliar a composição corporal e também na predição do risco de doenças cardiovasculares (CARVALHO et al., 2015; LOUREIRO et al., 2020). Além disso, a avaliação das características antropométricas é vantajosa em populações de difícil acesso, como a ribeirinhas, por serem medidas de fácil aplicação, baixo custo e não invasivas (MACHADO et al., 2021). A pressão arterial foi inserida por ser de fácil mensuração, mesmo em situações adversas no campo, e estar relacionada à predição de risco cardiovascular (FILLION et al., 2006). Por fim, a associação entre alterações nos valores lipídicos e aumento de doenças cardiovasculares é bem descrita na literatura (FALUDI et al., 2017).

Os valores da antropometria em nosso estudo são semelhantes a outros trabalhos realizados por nosso grupo na região. O trabalho publicado mais recentemente, demonstrou a prevalência de 57% e 56% (para Tucuruí e Tapajós, respectivamente) para pré-obesidade e/ou obesidade, apontando para um risco

cardiometabólico aumentado (MACHADO et al., 2021). Nossos dados de IMC na região do Lago de Tucuruí reforçam trabalhos anteriores, com 59,7% da população apresentando IMC acima dos valores considerados normais (18,5-24,9 Kg/m²), sinalizando assim, uma preocupante situação dos moradores dessa região (Tabela 3).

Assim como a obesidade, a hipertensão também é um fator de risco para doenças cardiovasculares. No entanto, são bastante escassos os estudos epidemiológicos sobre hipertensão em comunidades ribeirinhas amazônicas. Na região do Rio Tapajós, apenas dois trabalhos mostraram evidências de prevalência de hipertensão, indicando para um aumento nos últimos anos de 8% pra 24% (FILLION et al., 2006; ARRIFANO et al., 2018d). Verificar essa análise temporal é inviável para populações como as de Tucuruí, diante da existência de apenas um trabalho que se dispôs a estudar esse parâmetro, revelando resultados semelhantes aos nossos (ARRIFANO et al., 2018d).

Este estudo do nosso grupo propôs que fatores tanto ambientais como de suscetibilidade genética, poderiam ser responsáveis pela prevalência alta de doenças não comunicáveis nessas populações (ARRIFANO et al., 2018d). Deste modo, nosso trabalho é o primeiro a investigar o perfil dislipidêmico, além dos parâmetros relacionados a hipertensão ou diabetes, e sua possível associação com um fator ambiental (exposição mercurial) ou com a suscetibilidade genética.

Na região de Tucuruí a contaminação por mercúrio difere da encontrada em outras regiões da Amazônia por não sofrer influência direta do garimpo, como por exemplo no Tapajós (ARRIFANO et al., 2018a).

Comunidades que vivem próximas a hidrelétricas, como as populações ribeirinhas que residem no Lago de Tucuruí, vem apresentando altos níveis de mercúrio, maiores do que os encontrados na região do Tapajós (LEINO & LODENIUS, 1995; ARRIFANO et al., 2018a). Em nosso estudo, as medianas de THg no cabelo encontradas no conjunto de participantes e no grupo de maior exposição ($\geq 10\mu\text{g/g}$) foi de 7,9 e 15,5 $\mu\text{g/g}$, respectivamente (Tabela 4), e atingindo valores de até 75 $\mu\text{g/g}$, apontando para uma grave e preocupante exposição na região. Esses valores de THg no cabelo encontradas na população do nosso estudo estão bem acima dos limites de referências estabelecidos por organizações internacionais, sendo que cerca de 8% dos participantes apresentam níveis acima de 20 $\mu\text{g/g}$ de mercúrio total no cabelo

(Figura 4). A partir da ingestão de doses de referência de MeHg definidas por organizações como a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos-USEPA e a Organização Mundial de Saúde-OMS, foi calculado um valor de equivalência para a quantidade de THg no cabelo, de até 1 µg/g para USEPA e 2,3 µg/g para OMS (CRESPO-LÓPEZ et al., 2021).

Além da quantificação de THg, foram realizadas também a especificação do metal para identificar a espécie química predominante responsável pela exposição. A partir destas análises foi encontrado que a maior porcentagem de mercúrio estava na forma de metilmercúrio. Esta espécie orgânica, é a forma química mais tóxica do mercúrio encontrada como poluente ambiental (HACON et al., 2003; GUZZI et al., 2008). Este comportamento se dá devido às características farmacocinéticas que concedem fácil passagem através de qualquer membrana celular, garantindo rápida absorção, distribuição e lenta eliminação do organismo (CRESPO-LÓPEZ et al., 2005; 2009; 2021).

A partir desta especificação, é possível também levantar hipóteses sobre uma possível origem da exposição. Como descrito anteriormente, em ambientes aquáticos as espécies inorgânicas de mercúrio são biotransformadas pela ação de bactérias metanogênicas a MeHg, forma orgânica que consegue ultrapassar membranas biológicas e entrar na cadeia alimentar, aumentando sua concentração nos indivíduos ao longo de cada nível trófico (CRESPO-LÓPEZ et al., 2021). Assim, encontrar uma elevada percentagem de MeHg nas amostras humanas, é um indicativo de exposição pela via alimentar através do consumo de alimentos (provavelmente peixes, no caso da população ribeirinha) contaminados com o metal. O peixe é a mais importante fonte de proteína da dieta da população ribeirinha amazônica (consumida entre 5 e 7 refeições por semana) (CRESPO-LÓPEZ et al., 2021; MACHADO et al., 2021). Na região de Tucuruí, peixes piscívoros e onívoros como *Cichla spp.* ou *Geophagus surinamensis* (conhecidos popularmente como Tucunaré e Cará, nesta ordem) apresentam altos níveis de mercúrio (0,41-2,2 µg/g), semelhantes aos de regiões com influência dos garimpos (PALERMO et al., 2004; KEHRIG et al., 2008 e 2009; RODRIGUEZ et al., 2014).

Nosso grupo defende que o mercúrio é onipresente na Amazônia, sendo os casos de contaminação e intoxicação favorecidos por diversos fatores (CRESPO-LOPEZ et al., 2021). Um desses fatores são os solos antigos da Amazônia, que atuam

como fontes adicionais de mercúrio por conter altas concentrações após diversos ciclos relacionados à matéria orgânica (PESTANA et al., 2019a). Também, o ciclo geoquímico do mercúrio pode ser intensificado por condições que promovem a proliferação das bactérias metanogênicas, especialmente com a construção de barragens. A profundidade de barragens, por exemplo, diminui o oxigênio dissolvido no meio, criando condições anóxicas para bactérias metanogênicas e favorecendo assim a biotransformação do mercúrio. Além disso, a dinâmica de oxigenação e agitação da coluna d'água durante as estações de seca e chuva facilitam a circulação do metal nos compartimentos aquáticos (PESTANA et al., 2019b). Outras condições físico-químicas como temperatura, estado redox e decomposição de matéria orgânica também favorecem o ciclo (ARRIFANO et al., 2018a; CRESPO-LÓPEZ et al., 2021). Ainda, com o fechamento do ecossistema os peixes não conseguem migrar e ficam expostos a um ambiente que potencializa a biotransformação, bioacumulação e biomagnificação ao longo da cadeia alimentar, chegando ao consumo humano em maiores concentrações, como acontece na Amazônia (CRESPO-LÓPEZ et al., 2021).

A população Amazônica é uma das poucas no mundo que permite assim a investigação da exposição crônica contínua a MeHg. Por isso, é necessário chamar atenção sobre indicações de consumo de peixe baseadas em outras coortes ao redor do mundo que não refletem a região amazônica. Como uma coorte europeia (ALSPAC) demonstrou que níveis moderados de mercúrio não estão associados a alterações em mulheres grávidas, e mais, incentiva o consumo de peixe (de acordo com a diretrizes governamentais) como um potencial efeito protetor (TAYLOR et al., 2016). Outro trabalho na Ilha de Seicheles não encontrou associação entre exposição pré-natal ao mercúrio e efeitos adversos no neurodesenvolvimento, sugerindo uma sobreposição dos benefícios do consumo de peixes à exposição (STRAIN et al., 2015). Essas populações apresentam níveis de mercúrio no peixe, exposição e consumo semanal muito inferiores aos encontrados na Amazônia. Então, transferir essas diretrizes de um contexto totalmente diferente para a região, é acabar agravando um problema de saúde pública já existente.

Foi observado também que a proporção de MeHg aumenta em participantes expostos a maiores níveis de THg (Tabela 4). Uma possível explicação para esse fenômeno é que em valores mais baixos de THg, o organismo ainda conseguiria metabolizar o mercúrio para forma inorgânica. Mas em teores mais altos de THg, a

capacidade de metabolização do mercúrio seria superada, saturando o sistema de desintoxicação do corpo. Enquanto o mercúrio inorgânico é facilmente eliminado, o MeHg é muito mais difícil de ser eliminado do organismo.

Mesmo com a detecção da exposição (níveis de mercúrio no cabelo) feita pelo presente estudo, ainda haveria necessidade de demonstrar a intoxicação (consequências deletérias provocadas pelo mercúrio), quantificando então os níveis de exposição associados a alterações no organismo. Para isso, foram executadas duas estratégias: 1) reunimos os participantes em dois grupos ($<10\mu\text{g/g}$ e $\geq 10\mu\text{g/g}$ mercúrio total no cabelo); 2) testamos correlações entre os parâmetros de exposição e os parâmetros de possível intoxicação. Esse nível de $10\mu\text{g/g}$ foi escolhido por ser um limite comumente utilizado em trabalhos publicados que estudaram a exposição mercurial em populações ribeirinhas amazônicas (HARADA et al., 2001; PINHEIRO et al., 2006; 2008; ARRIFANO et al., 2018a). Ainda, resultados recentes mostraram que seria o nível a partir do qual a possível influência da suscetibilidade genética pode ser mais facilmente observada (ARRIFANO et al. 2018b).

Ao observarmos os dois grupos de mercúrio, não foram detectadas diferenças significativas nas medidas antropométricas (Tabela 5). A ausência de diferenças significativas entre esses dois grupos nos parâmetros (idade, peso, IMC, circunferência da cintura e pescoço, pressão arterial sistólica e diastólica) é um primeiro indicativo indireto de que possíveis alterações nesses parâmetros não estariam associadas à exposição presente.

Em relação aos valores lipídicos, a população total apresentou medianas de colesterol total, LDL e colesterol não-HDL acima dos limites recomendados ($<190\text{ mg/dl}$, $<130\text{ mg/dl}$, $<160\text{ mg/dl}$, nesta ordem), enquanto o colesterol HDL estava abaixo dos valores recomendados ($>40\text{ mg/dl}$) (Tabela 6). Ainda, os valores de ApoB também estavam acima dos valores recomendados ($<90\text{ mg/dl}$) (Tabela 6). Dentre todas estas alterações na população total, o parâmetro mais sensível foi o colesterol total, onde cerca de 59,9% IC95% (55,0-64,75) dos indivíduos apresentaram valores acima dos considerados saudáveis.

Todas essas alterações lipídicas caracterizam um perfil dislipidêmico e aterogênico nesses indivíduos. É a primeira vez que esse perfil é associado à exposição crônica em uma população ribeirinha na Amazônia.

Ao compararmos os grupos com de THg, observamos que os participantes com ≥ 10 $\mu\text{g/g}$ mostraram diferenças significativas em relação aos indivíduos com < 10 $\mu\text{g/g}$ (Tabela 6). Participantes expostos a esses valores mais elevados apresentaram mediana significativamente maior de colesterol total, LDL, colesterol não-HDL, ApoB e índice ApoB/ApoA-I (Tabela 6). Em todos esses parâmetros (com exceção do índice ApoB/ApoA-I), mais da metade dos indivíduos esteve fora dos limites saudáveis. Entre os parâmetros lipídicos, o LDL foi o mais sensível, apresentando 68,7% IC95% (61,0-75,7%) da população acima dos valores considerados normais. Essas maiores alterações encontradas no grupo com maior teor de THg apontam para uma provável relação causal entre a dislipidemia e exposição mercurial. Consequências deletérias no sistema cardiovascular por ação do mercúrio já foram demonstradas em estudos pré-clínicos e clínicos anteriormente (HOUSTON et al., 2011; MOREIRA et al., 2012; HONG et al., 2013; HU et al., 2018; 2020), no entanto, este é o primeiro estudo a analisar essa relação especificamente com as apolipoproteínas e um dos índices mais sensíveis para risco cardiovascular, o ratio ApoB/ApoA-1. Ainda essa análise foi realizada em comunidades ribeirinhas amazônicas expostas cronicamente ao metal, o que tem valor adicionado quanto à originalidade e à expansão do conhecimento sobre as populações mais vulneráveis.

A apolipoproteína B é o principal componente proteico das partículas de LDL, IDL, VLDL e quilomicrons. Para cada uma das lipoproteínas citadas anteriormente há uma partícula de ApoB, retratando fielmente o número de partículas com potencial aterogênico, e ApoA é a principal composição de HDL (LIMA et al., 2007; KANEVA et al., 2015). Como a população apresentou diferenças significativas entre os grupos < 10 $\mu\text{g/g}$ e ≥ 10 $\mu\text{g/g}$ THg para o LDL e a ApoB mas não houve diferenças significativas no HDL e ApoA-I, decidimos verificar se as diferenças encontradas poderiam ser devidas a uma maior suscetibilidade genética no grupo com maior teor de mercúrio especificamente relacionada ao gene da ApoB. Precisamente, o gene APOB desempenha um importante papel na regulação do perfil lipídico (TAMBURUS et al., 2018) e codifica a ApoB (VALIM, 2016). Os polimorfismos desse gene são amplamente estudados e descritos na literatura por estarem associados a fatores de risco cardiovascular e variações nas concentrações de níveis lipídicos no plasma (NIU et al., 2017). Especificamente o SNP rs693 do gene APOB é uma das principais modificações genéticas responsáveis pelo aumento nos níveis de ApoB, colesterol

total, LDL, triglicerídeos e até pela diminuição em HDL (NIU et al., 2017). Em nosso estudo, a distribuição dos genótipos da população total foi semelhante a distribuição da América (disponível em <https://selfdecode.com/snp/rs693/>). Ainda, não houve diferenças significativas na distribuição dos genótipos entre os participantes com maior ou menor teor de THg no cabelo (Figura 5). Embora análises de outros SNPs e genes sejam necessários para entender exatamente qual é o grau de influência da suscetibilidade genética no risco cardiovascular encontrado, o fato de que um dos SNPs mais prevalentes relacionados à alteração dislipidêmica (revisado por NIU et al., 2017) não pareça estar presente em maior proporção em esta população, seria um indicativo indireto de que a influência genética não seria um dos principais fatores responsáveis pelas elevadas taxas de doenças não comunicáveis, síndrome metabólica e risco cardiovascular.

Para verificar particularmente este risco cardiovascular, os valores de corte estabelecidos para o índice ApoB/ApoA-I foram definidos em 0,9 mg/dl e 0,8 mg/dl (para homens e mulheres, respectivamente) (WALLDIUS, 2004). Valores superiores a este significam risco aumentado de doenças ligadas ao coração. Em nossos resultados encontramos valores de até 1,83 e 2,53 para homens e mulheres, nesta ordem. Além disso, 34% da população total apresentou alto risco para doenças cardiovasculares. Nossos dados revelam uma diferença nas prevalências de indivíduos de risco em relação a uma exposição menos alta e mais alta. Observamos um aumento de 30% para 39% (<10µg/g e ≥10µg/g, respectivamente) para risco aumentado de doenças cardiovasculares (Figura 6).

Mais, ao considerarmos os valores do índice ApoB/ApoA-I descritos para o risco de IAM (WALLDIUS, 2012), temos adicionalmente 28% da população total com risco moderado (Figura 7). Esses dados são preocupantes, pois o IAM é a principal causa de morte nos país e no mundo, onde no ano de 2017 a prevalência de internações no SUS foi de 10,2% e 7,6% de óbitos (NICOLAU et al., 2021).

A hipótese de relação causal entre dislipidemia e a exposição, pode ser mantida então a partir da aparente baixa influência genética e pelas correlações significativas encontradas entre a exposição e os parâmetros lipídicos alterados. Os dados de correlação encontrados neste estudo indicam uma influência ambiental muito alta do mercúrio, pois todos os parâmetros lipídicos alterados (colesterol total, LDL e colesterol não-HDL) estiveram correlacionados aos níveis mais elevados do metal

(Tabela 6). Os valores de ApoB e índice ApoB/ApoA-I também estiveram correlacionados, sendo os mais significativos entre todos os parâmetros. Esses resultados apontam para o mercúrio como um possível responsável para o aumento dos níveis de ApoB e conseqüentemente, nos valores do índice ApoB/ApoA-I. Uma vez que o aumento desse índice está diretamente relacionado a eventos cardiovasculares, populações expostas a mercúrio apresentam risco aumentado de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Este fato possui uma relevância epidemiológica essencial para a prevenção, pois através da determinação dos níveis ApoA, ApoB e índice ApoB/ApoA-I seria possível fazer o monitoramento e triagem de indivíduos em risco em populações expostas.

Apesar de não termos encontrados diferenças significativas de ApoA-I entre $<10\mu\text{g/g}$ e $\geq 10\mu\text{g/g}$, esse parâmetro apresentou correlação negativa significativa ao mercúrio, corroborando o aumento do índice. A partir dessa tabela podemos visualizar que o escore de risco cardiovascular mais adequado para o monitoramento de doenças cardiovasculares em populações expostas seria o índice ApoB/ApoA-I, pois apresenta uma forte correlação significativa com THg.

Essa associação entre dislipidemia e exposição pode ser reiterada principalmente pelo aumento do índice ApoB/ApoA-I, com aumento simultâneo de lipídios que contém ApoB. Essas modificações em colesterol total, LDL e colesterol não-HDL são confirmadas pelo aumento do índice ApoB/ApoA-I. Ao calcular ApoB/ApoA-I temos uma medida do equilíbrio entre moléculas potencialmente aterogênicas e antiaterogênicas (WALLDIUS et al., 2004; THOMPSON et al., 2006; SNIDERMAN et al., 2006). Vale destacar que o índice ApoB/ApoA-I ganhou importância e se tornou um de marcadores de doenças cardiovasculares mais utilizados (ENKHMAA et al., 2010; KAPPELLE et al., 2011). Ainda, é tido como o melhor preditor de risco (WALLDIUS et al., 2004; KIM et al., 2005) e mais preciso do que qualquer outro (SCHIANCA et al., 2011).

Uma recente revisão sistemática e meta-análise encontrou que o aumento no risco e morte por doenças cardiovasculares estava associado à exposição mercurial (HU et al., 2020). Esse trabalho apresentou que os variados desfechos cardiovasculares fatais/não-fatais caracterizam uma curva de doses-resposta em forma de J, onde os riscos começam a aumentar consideravelmente em $2\mu\text{g/g}$, após uma redução inicial (HU et al., 2020). Apesar das limitações descritas na meta-análise

do estudo anterior e das necessidades de mais pesquisas propostas pelo autor para confirmar os valores de referência propostos, nossos dados já demonstram essa visão, pois com valores de 10 µg/g de THg já encontramos um perfil dislipidêmico com grandes riscos associados a exposição.

Trabalhos como este são de extrema importância, pois até o momento, ninguém havia avaliado a associação entre exposição mercurial e os níveis sanguíneos de apolipoproteínas B e A-I ou polimorfismos mais frequentes de ApoB, mesmo já tendo uma apolipoproteína, a apolipoproteína E, bem estabelecida na literatura por modular tanto a toxicocinética quanto a toxicodinâmica do mercúrio (ARRIFANO et al., 2018c). Adicionalmente, O índice ApoB/ApoA-I é reconhecido como melhor preditor de risco cardiovascular para desfechos clínicos, do que outros escores como Risco de Framingham ou a relação triglicerídios/colesterol-HDL (WALLDIUS et al., 2001 e 2006; KIM et al., 2005; TIAN et al., 2019). Ainda, o aumento do índice ApoB-ApoA-I passou a ser considerado um forte preditor de risco metabólico que supera clássicos preditores de risco cardiovascular, como hipertensão, diabetes mellitus, tabagismo ou obesidade (TIAN et al., 2019). Portanto, a aplicabilidade clínica do presente trabalho é de extrema importância, uma vez que as populações ribeirinhas já apresentam um histórico de exposição.

6 CONCLUSÃO

Esse trabalho demonstrou que uma população exposta cronicamente ao metilmercúrio apresentou alta prevalência de alterações de parâmetros que aumentam o risco cardiovascular estando ambos os fatores associados. Pela primeira vez, a exposição mercurial associada à presença de dislipidemias foi testada em uma população ribeirinha da Amazônia. As distribuições genotípicas do SNP rs693 do gene APOB semelhantes entre os grupos de THg e às outras populações da América sugerem que a influência genética não é um dos principais fatores responsáveis pelas alterações lipídicas encontradas. Os altos níveis de mercúrio foram correlacionados ao perfil dislipidêmico da população, suportando uma possível relação causal. Ainda

o índice ApoB/ApoA-I, forte marcador de risco cardiovascular, também esteve correlacionado significativamente com a exposição ao metal. Isso sugere que as alterações em ApoB encontrados no nosso trabalho seriam de origem ambiental, reforçando o papel influente da exposição ao mercúrio no perfil dislipidêmico encontrado nesta população ribeirinha da Amazônia.

A identificação prévia de anormalidades lipídicas é uma ferramenta vantajosa para prevenir o surgimento de doenças relacionadas ao coração. Essa forte correlação do índice ApoB/ApoA-I ao estado de exposição mercurial pode ser utilizada como marcador de intervenção precoce, podendo ser aplicada a qualquer população no mundo exposta cronicamente. Dessa forma, estudos como este são de grande relevância, levando em consideração: os problemas ambientais que afetam essas populações e suas condições de vulnerabilidade socioeconômica e sanitárias. Esses dados contribuirão para o desenvolvimento de estratégias de prevenção a doenças cardiovasculares causadas pelo mercúrio em populações amazônicas vulneráveis, como a de Tucuruí.

REFERÊNCIAS

- AL-SALEH, I.; SHINWARI, N.; MASHHOUR, A. et al. Cadmium and mercury levels in Saudi women and its possible relationship with hypertension. **Biological Trace Element Research**, v. 112, p. 13–29. 2006.
- ALVES, E. S.; HENRIQUES, A. D.; TONET-FURIOSO, A. C.; PAULA, R. S.; GOMES, L. O.; MORAES, C. F.; NÓBREGA, O. T. The APOB rs693 polymorphism impacts the lipid profile of Brazilian older adults. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 53, p.1-7, 2020.
- ARAÚJO, B. F.; ALMEIDA, M. G.; SALOMÃO, M. S. M. B.; GOBO, R. R.; SIQUEIRA, V. C.; OVALLE, A. R. C.; REZENDE, C. E. Distribuição de Hg total e suas associações com diferentes suportes geoquímicos em sedimentos marinhos na margem continental brasileira: Bacia de Campos – Rio de Janeiro. **Química Nova**, v. 33(3), p. 501-507, 2010.
- ARRIFANO, G. P. F.; MARTÍN-DOIMEADIOS, R. C. R.; JIMÉNEZ-MORENO, M.; RAMÍREZ-MATEOS, V.; SILVA, N. F. S.; SOUZA-MONTEIRO, J. R.; AUGUSTO-OLIVEIRA, M.; PARAENSE, R. S. O.; MACCHI, B. M.; NASCIMENTO, J. L. M.; CRESPO-LOPEZ, M. E. Large-scale projects in the amazon and human exposure to mercury: The case-study of the Tucuruí Dam. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 147, p. 299-305, 2018a.
- ARRIFANO, G.; MARTÍN-DOIMEADIOS, R.; JIMÉNEZ-MORENO, M.; FERNÁNDEZ-TRUJILLO, S.; AUGUSTO-OLIVEIRA, M.; SOUZA-MONTEIRO, J. R.; MACCHI, B. M.; ALVAREZ-LEITE, J. I.; DO-NASCIMENTO, J.; AMADOR, M. T.; SANTOS, S.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, Â.; SILVA-PEREIRA, L. C.; ORIÁ, R. B.; CRESPO-LOPEZ, M. E. Genetic Susceptibility to Neurodegeneration in Amazon: Apolipoprotein E Genotyping in Vulnerable Populations Exposed to Mercury. **Frontiers in Genetics**, v 9, p. 285, 2018b.
- ARRIFANO, G. P. F.; DE OLIVEIRA, M. A.; SOUZA-MONTEIRO, J. R.; PARAENSE, R. O.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, A.; VIEIRA, JRDS; SILVA, ALDC; MACCHI, B. M.; DO NASCIMENTO, J. L. M.; BURBANO, R. M. R.; CRESPO-LOPEZ, M. E. Role for apolipoprotein E in neurodegeneration and mercury intoxication. **Front Biosci (Elite Ed)** 10:229-241.2018c.
- ARRIFANO, G.P.F.; ALVAREZ-LEITE, J.I.; SOUZA-MONTEIRO, J.R.; AUGUSTO-OLIVEIRA, M.; PARAENSE, R.; MACCHI, B.M.; PINTO, A.; ORIA, R.B.; DO NASCIMENTO, J.L.M.; CRESPO-LOPEZ, M.E. In the Heart of the Amazon: Noncommunicable Diseases and Apolipoprotein E4 Genotype in the Riverine Population. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. 15, 1957, 2018d.
- AZEVEDO, C. F.; ROCHITTE, C. E.; LIMA, J. A. Escore de cálcio e angiotomografia coronariana na estratificação do risco cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 98, p. 559-568, 2012.
- BAIRD, C. & CANN, K. **Environmental Chemistry**. New York: Freeman, 2004.
- BARONI, M.; BERNI, A.; ROEMO, S.; ARCA, M.; TESORIO, T.; SORROPAGO, G.; DI MARIO, U. & GALTON, D. J. Genetic study of common variants at the apo E, apo AI, apo CII, apo B, lipoprotein lipase (LPL) and hepatic lipase (LIPC) genes and coronary

artery disease (CAD): variation in LIPC gene associates with clinical outcomes in patients with established CAD. **BMC Medical Genetics**, 4: 8, 2003.

BARROSO, W. K. S.; RODRIGUES, C. I. S.; BORTOLOTTI, L. A.; MOTA-GOMES, M. A.; BRANDÃO, A. A.; FEITOSA, A. D. D. M.; NADRUZ, W. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 516-658, 2021.

BASU, N.; HORVAT, M.; EVERS, D. C.; ZASTENSKAYA, I.; WEIHE, P.; TEMPOWSKI, J. Supplemental Material A State-of-the-Science Review of Mercury. Biomarkers in Human Populations Worldwide between 2000 and 2018.

BERGDAHL, I. A.; AHLQWIST, M.; BARREGARD, L.; BJÖRKELUND, C.; BLOMSTRAND, A.; SKERFVING, S.; SUNDH, V.; WENNERBERG, M.; LISSNER, L. Mercury In Serum Predicts Low Risk Of Death And Myocardial Infarction In Gothenburg Women. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, v.86, p.71–77, 2013.

BERZAS-NEVADO, J. J.; RODRÍGUES MARTÍN-DOMEADIOS, R. C.; GUZMÁN BERNARDO, F. J.; JIMÉNEZ MORENO, M.; HERCULANO, A. M.; DO NASCIMENTO, J. L. M.; CRESPO-LÓPEZ, M. E. Mercury in the Tapajós River basin, Brazilian Amazon: a review. **Environmental International**, v.36, n.6, p.593-608, 2010.

BOFFETTA P.; SALLSTEN G.; GARCIA-GOMEZ M. et al. Mortality from cardiovascular diseases and exposure to inorganic mercury. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 58, p. 461–466, 2001.

BUROKER, N. E.; NING, X. H.; ZHOU, Z. N.; LI, K.; CEN, W. J.; WU, X. F.; GE, M.; FAN, L. P.; ZHU, W. Z.; PORTMAN, M. A.; CHEN, S. H. Genetic associations with mountain sickness in Han and Tibetan residents at the Qinghai-Tibetan Plateau. **Clinica Chimica Acta**, v. 411, n. 19-20, p. 1466-1473, 2010.

CAMPOS, N. F. S. S. **Dislipidemias e síndrome metabólica em populações expostas ao mercúrio: estudo observacional de coorte nas regiões do Rio Tapajós e Tucuruí**. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas, Belém, 2016. p. 89.

CARDIÔMETRO, Sociedade Brasileira de Cardiologia. Disponível em <<http://www.cardiometro.com.br/>>.

CARVALHO, C. A. D.; FONSECA, P. C. D. A.; BARBOSA, J. B.; MACHADO, S. P.; SANTOS, A. M. D.; SILVA, A. A. M. D. The association between cardiovascular risk factors and anthropometric obesity indicators in university students in São Luís in the State of Maranhão, Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, p. 479-490, 2015.

CECCATELLI, S.; DARÉ, E.; MOORSA, M. Methylmercury-induced neurotoxicity and apoptosis. **Chemico-Biological Interactions**, v.188, p. 301-308, 2010.

CLARKSON, T. W. and MAGOS, L. The Toxicology of Mercury and Its Chemical Compounds. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 36, p. 609–662, 2006.

CLARKSON, T. W.; VYAS, J. B.; BALLATORI, N. Mechanisms of Mercury Disposition in the Body. **American Journal of Industrial Medicine**, v. 50, p.757–764, 2007.

CORBETT C. E. P.; KHOURI, M.; COSTA, A. N.; GYURICZA, J. V.; CORBETT, J. F.; FRIZZARINI, R.; ANDRADE, D. C. P.; CORDEIRO, Q.; STRAVOGIANNIS, A.; CHASSOT, C. A.; VIEIRA, J. L. F.; PINHEIRO, M. C. Health Evaluation of Gold Miners Living in a Mercury-Contaminated Village in Serra Pelada, Pará, Brazil. **Archives of Environmental & Occupational Health**, v. 62:3, p. 121-128, 2007.

COSTA, G. M.; ANJOS, L. M.; SOUZA, G. S.; GOMES, B. D.; SAITO, C. A.; PINHEIRO, M. C. N.; VENTURA, D. F.; SILVA-FILHO, M.; SILVEIRA, L. C. L. Mercury toxicity in Amazon gold miners: Visual dysfunction assessed by retinal and cortical electrophysiology. **Environmental Research**, v.107, p. 98-107, 2008.

CRESPO-LÓPEZ M. E.; HERCULANO A. M.; CORVELO T. C.; NASCIMENTO, J. L. M. Mercurio y neurotoxicidad. *Revista de Neurologia*, v. 40 (7), p. 441-447, 2005.

CRESPO-LÓPEZ, M. E.; MACEDO, G. L.; PEREIRA, S. I.; ARRIFANO, G. P. F.; PICANDODINIS D. L.; NASCIMENTO J. L.; HERCULANO, A. M. Mercury and human genotoxicity critical considerations and possible molecular mechanisms. **Pharmacological Research**, v. 60, p. 212-220, 2009.

CRESPO-LÓPEZ, M. E.; MACÊDO, G. L.; ARRIFANO, G. P. F.; PINHEIRO, M. C. N.; NASCIMENTO, J. L. M.; HERCULANO, A. H. Genotoxicity of mercury: Contributing for the analysis of Amazonian populations. *Environment International*, v. 37, p. 136-141, 2011.

CRESPO-LÓPEZ, M. E.; AUGUSTO-OLIVEIRA, M.; TAKEDA, P. Y.; SANTOS-SACRAMENTO, L.; LOPES-ARAÚJO, A.; ARRIFANO, G. P. Mercúrio na Amazônia; Uma breve contextualização do problema. In: SILVA-FILHO, E. C. et al., **Impactos socioambientais as mineração sobre os povos indígenas e comunidades ribeirinhas na Amazônia**. Manaus (AM): Editora UEA, 2020, p.13-37.

CRESPO-LOPEZ, M. E.; AUGUSTO-OLIVEIRA, M.; LOPES-ARAÚJO, A.; SANTOS-SACRAMENTO, L.; TAKEDA, P. Y.; DE MATOS MACCHI, B.; NASCIMENTO, J. L. M.; MAIA, C. S. F.; LIMA, R. R.; ARRIFANO, G. P. What can we learn from the Amazon? **Environment International**, v. 146, p. 106223, 2021.

DE JESUS BISPO, I. M.; SANTOS, P. H. S.; CARNEIRO, M. A. O.; SANTANA, T. D. B.; FERNANDES, M. H.; CASOTTI, C. A.;... & CARNEIRO, J. A. O. Fatores de risco cardiovascular e características sociodemográficas em idosos cadastrados em uma unidade de saúde da família. **O Mundo da Saúde**, v. 40(3), p. 334-342, 2016.

DE SEIXAS NASCIMENTO, E.; FERREIRA CASTELO BRANCO, M. P.; DE FIGUEIREDO MOREIRA, A. K.; AHMAD HAZIME, F. Estratificação do Risco Cardiovascular Global em hipertensos atendidos numa Unidade de Saúde da família de Parnaíba, Piauí. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 25, p. 287-294, 2012.

DIAS, A. C. L.; GUIMARAES, J. R. D.; MALM, O.; COSTA, P. A. S. Mercúrio total em músculo de cação *Prionace glauca* (Linnaeus, 1758) e de espadarte *Xiphias gladius* Linnaeus, 1758, na costa sul-sudeste do Brasil e suas implicações para a saúde pública. Rio de Janeiro: **Caderno de Saúde Pública**, v.24, p. 2063-2070, 2008.

ENKHMAA, B.; ANUURAD, E.; ZHANG, Z.; PEARSON, T. A.; BERGLUND, L. Usefulness of apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio to predict coronary artery

disease independent of the metabolic syndrome in African Americans. **American Journal of Cardiology**, v. 106(9), p. 1264-1269, 2010.

EOM, S. Y.; CHOI, S. H.; AHN, S. J.; KIM, D. K.; KIM, D. W.; LIM, J. A.; CHOI, B. S.; SHIN, H. J.; YUN, S. W.; YOON, H. J.; KIM, Y. M.; HONG, Y. S.; YUN, Y. W.; SOHN, S. J.; KIM, H.; PARK, K. S.; PYO, H. S.; KIM, H.; OH, S. Y.; KIM, J.; LEE, S. A.; HA, M.; KWON, H. J.; PARK, J. D. Reference levels of blood mercury and association with metabolic syndrome in Korean adults. **International Archives Occupation and Environmental Health**, v.87, p. 501–513, 2013.

FALUDI, A. A., IZAR, M. C. D. O., SARAIVA, J. F. K., CHACRA, A. P. M., BIANCO, H. T., AFIUNE, A., ... & SALGADO, W. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose–2017. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 109, p. 1-76, 2017.

FARIAS, L.A.; SANTOS, N. R.; FAVARO, D. I.; BRAGA, E. S. Total hair mercury in children from a coastal population in Cananéia, São Paulo State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24(10), p. 2249-56, 2008.

FARINA, M.; AVILA, D. S.; ROCHA, J. B., & ASCHNER, M. Metals, Oxidative Stress and Neurodegeneration: A focus on Iron, Manganese and Mercury. **Neurochemistry International**, v. 62(5), p. 575-594, 2013.

FEARNSIDE, P. M. Environmental impacts of Brazil's Tucuruí Dam: Unlearned lessons for hydroelectric development in Amazonia. **Environmental management**, v. 27, n. 3, p. 377-396, 2001.

FILLION, M.; MERGLER, D.; SOUSA PASSOS, C.J.; LARRIBE, F.; LEMIRE, M.; GUIMARÃES, J.R.D. A preliminary study of mercury exposure and blood pressure in the Brazilian Amazon. **Environmental Health**, v. 5, p. 29. 2006.

FLAUZINO, T.; ALFIERI, D. F.; KALLAUR, A. P.; ALMEIDA, E. R. D.; REICHE, E. M. V. Polimorfismos genéticos associados ao metabolismo lipídico envolvidos na fisiopatologia do acidente vascular encefálico. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 35, p. 163-180, 2014.

FONSECA, M. F.; DÓREA, J. G; BASTOS, W. R.; MARQUES, R. C.; TORRES, J. P. M.; MALMA, O. Poor psychometric scores of children living in isolated riverine and agrarian communities and fish–methylmercury exposure. **NeuroToxicology**, v. 29, p. 1008–1015, 2008.

FORTI, N. & DIAMENT, J. Apolipoproteínas B e AI: fatores de risco cardiovascular? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53, p. 276-282, 2007.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, p. 499-502, 1972.

FROST, P. H.; HAVEL, R. J. Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. **American Journal of Cardiology**, v. 81, n. 4A, p. 26B-31B, 1998.

- GANDHI, D. N., PANCHAL, G. M. & DHULL, D. K. Neurobehavioral toxicity in progeny of rat mothers exposed to methylmercury during gestation. **Annali dell'Istituto Superiore di Sanità**, v. 50(1), p. 28-37, 2014.
- GARG, N.; MUDULI, S. K.; KAPOOR, A.; TEWARI, S.; KUMAR, S.; KHANNA, R.; GOEL, P. K. Comparison of different cardiovascular risk score calculators for cardiovascular risk prediction and guideline recommended statin uses. **Indian Heart Journal**, v. 69(4), p. 458-463, 2017.
- GENCHI, G.; SINICROPI, M. S.; CAROCCI, A.; LAURIA, G.; CATALANO, A. Mercury Exposure and Heart Diseases. **International Journal Environmental Research and Public Health**, v. 14(1), 74, 2017.
- GOCHFELD, M. Cases of mercury exposure, bioavailability, and absorption. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 56, p. 174-179, 2003.
- GUZZI, G.; LA PORTA, C. A. Molecular mechanism triggered by mercury. **Toxicology**, v. 244, p. 1–12, 2008.
- HACON, S. S.; FARIAS, R.A.; CAMPOS, R. C.; ARGENTO, R.R.; VALENTE, J.; WASSERMAN, J. Current scenarios of human exposure to mercury in the northern region of Mato Grosso, Amazon Basin. **Journal of Environmental Sciences**, v. 10, p. 121-34, 2003.
- HACON, S.; BARROCAS, P. R.; VASCONCELLOS, A. C.; BARCELLOS, C.; WASSERMAN, J. C.; CAMPOS, R. C.; RIBEIRO, C.; AZEVEDO-CARLONI, F. B. An overview of mercury contamination research in the Amazon basin with an emphasis on Brazil. Rio de Janeiro: **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24(7), p. 1479-1492, 2008.
- HARADA, M.; NAKANISHI, J.; YASODA, E.; MARIA DA CONCEIÇÃO, N. P.; OIKAWA, T.; DE ASSIS GUIMARÃES, G., & OHNO, H. Mercury pollution in the Tapajos River basin, Amazon: mercury level of head hair and health effects. **Environment international**, v. 27(4), p. 285-290, 2001.
- HONG, D.; CHO, S. H.; PARK S. J.; KIM, S. Y.; PARK S. B. Hair mercury level in smokers and its influence on blood pressure and lipid metabolism. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v.36 (1), p.103 – 107, 2013.
- HOUSTON, M. C. Role of Mercury Toxicity in Hypertension, Cardiovascular Disease and Stroke. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 13 (8), p. 621-627, 2011.
- HU, P.; QIN, Y. H.; JING, C. X.; LU, L.; HU, B. & DU, P. F. Effect of apolipoprotein B polymorphism on body mass index, serum protein and lipid profiles in children of Guangxi, China. **Annals of Human Biology**, 36(4), 411-420, 2009.
- HU, X. F.; SINGH, K.; CHAN, H. M. Mercury exposure, blood pressure, and hypertension: A systematic review and dose–response meta-analysis. **Environmental health perspectives**, v. 126(07), p. 076002, 2018.
- HU, X. F.; LOWE, M.; CHAN, H. M. Mercury exposure, cardiovascular disease, and mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. **Environmental Research**, v. 193, p. 110538, 2020.
- INSUG, O.; DATAR, S.; KOCH, C. J.; SHAPIRO, I. M.; SHENKER, B. J. Mercuric compounds inhibit human monocyte function by inducing apoptosis: evidence for formation of reactive oxygen species, development of mitochondrial membrane

permeability transition and loss of reductive reserve. **Toxicology**, v. 124(3), p. 211-224, 1997

KANEVA, A. M.; POTOLITSYNA, N. N.; BOJKO, E. R.; ODLAND, J. O. The apolipoprotein B/apolipoprotein AI ratio as a potential marker of plasma atherogenicity. **Disease markers**, v. 2015, p. 1-7, 2015.

KAPPELLE, P. J.; GANSEVOORT, R. T.; HILLEGE, J. L.; WOLFFENBUTTEL, B. H.; DULLAART, R. P. Apolipoprotein B/A-I and total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratios both predict cardiovascular events in the general population independently of nonlipid risk factors, albuminuria and C-reactive protein. **Journal Internal Medicina**, v. 269, p. 232-242, 2011.

KAWAKAMI, T.; HANAO N., NISHIYAMA, K.; KADOTA, Y.; INOUE, M.; SATO, M.; SUZUKI, S. Differential effects of cobalt and mercury on lipid metabolism in the white adipose tissue of high-fat diet-induced obesity mice. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.258, p. 32 – 42, 2012.

KEHRIG, H. D. A.; HOWARD, B. M.; MALM, O. Methylmercury in a predatory fish (*Cichla* spp.) inhabiting the Brazilian Amazon. **Environmental Pollution**, v. 154(1), p. 68-76, 2008.

KEHRIG, H. D. A.; SEIXAS, T. G.; PALERMO, E. A.; BAËTA, A. P.; CASTELO-BRANCO, C. W.; MALM, O.; MOREIRA, I. The relationships between mercury and selenium in plankton and fish from a tropical food web. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 16(1), p. 10-24, 2009.

KIM, H. K.; CHANG, S. A.; CHOI, E. K.; KIM, Y. J.; KIM, H. S.; SOHN, D. W. et al. Association between plasma lipids, and apolipoproteins and coronary artery disease: a cross-sectional study in a low-risk Korean population. **International Journal of Cardiology**, v. 101, p. 435-440, 2005.

LEINO, T. and LODENIUS, M. Human hair mercury levels in Tucuruí area, State of Pará, Brazil. **The Science of the Total Environment**, v. 175, p. 119-125, 1995.

LIMA L. M.; CARVALHO M. G.; SOUSA M. O. Apo B/Apo A-I Ratio and Cardiovascular Risk Prediction. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88(6), p. 187-190, 2007.

LIMA, M. O. Amazônia, uma história de impactos e exposição ambiental em paralelo à instalação de grandes empreendimentos na região. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v 7, p. 9-11, 2016.

LIU, J.; GOYER, R. A. & WAALKES, M. P. Toxic Effects of Metals. In C. D. Klaassen, L. J. Casarett, J. Doull, & C. D. Klaassen (Ed.). **Toxicology the Basic Science of Poisons**, 7^a ed., p. 931-979, 2007.

LOUREIRO, N. S. D. L., AMARAL, T. L. M., AMARAL, C. D. A., MONTEIRO, G. T. R., VASCONCELLOS, M. T. L. D., & BORTOLINI, M. J. S. Relação de indicadores antropométricos com fatores de risco para doença cardiovascular em adultos e idosos de Rio Branco, Acre. **Revista de Saúde Pública**, v. 54, p. 24, 2020.

LU, M.; LU, Q.; ZHANG, Y.; TIAN, G. ApoB/apoA1 is an effective predictor of coronary heart disease risk in overweight and obesity. **Journal of biomedical research**, v. 25(4), p. 266-273, 2011.

- MACHADO, M. O.; HIRATA, M. H.; BERTOLAMI, M. C.; HIRATA, R. D. Apo B gene haplotype is associated with lipid profile of higher risk for coronary heart disease in Caucasian Brazilian men. **Journal of clinical laboratory analysis**, v. 15(1), p. 19-24, 2001.
- MACHADO, C. L. R.; CRESPO-LÓPEZ, M. E.; AUGUSTO-OLIVEIRA, M.; ARRIFANO, G. P., MACCHI, B. M.; LOPES-ARAÚJO, A.; SANTOS-SACRAMENTO, L.; SOUZA-MONTEIRO, J. R.; ALVAREZ-LEITE, J. I.; SOUZA, C.B. A. Eating in the Amazon: Nutritional Status of the Riverine Populations and Possible Nudge Interventions. **Foods**, v. 10 (5), p. 1015, 2021.
- MALTA, D. C.; PINHEIRO, P. C.; TEIXEIRA, R. A.; MACHADO, I. E.; SANTOS, F. M. D.; & RIBEIRO, A. L. P. Estimativas do Risco Cardiovascular em Dez Anos na População Brasileira: Um Estudo de Base Populacional. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 423-431, 2021.
- MANCINI, M. C., ONCKEN, L., MELO, M. D., & BENCHIMOL, A. Diretrizes Brasileiras De Obesidade. 2016. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. 4ª ed. São Paulo, 2016.
- MCQUEEN, M. J.; HAWKEN, S.; WANG, X. et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case–control study. **Lancet**, v. 372, p. 224-233, 2008.
- MEYSAMIE, A.; SALARVAND, F.; KHORASANIZADEH, M.; GHALEHTAKI, R.; ESKIAN, M.; GHODSI, S.; ... & ESTEGHAMATI, A. Cardiovascular risk assessment by FRS and SCORE in Iranian adult population. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, v. 16(1), p. 1-8, 2017.
- MORAES, J. L. Mercúrio total em peixes e crustáceos comercializados no Estado do Pará, Brasil. Rio de Janeiro, 82 p., 2011.
- MOREIRA, E. L.; DE OLIVEIRA, J.; DUTRA, M. F.; SANTOS, D. B.; GONÇALVES, C. A.; GOLDFEDER, E. M.; BEM, A. F.; PREDIGER, R. D.; ASCHNER, M.; FARINA, M. Does methylmercury-induced hypercholesterolemia play a causal role in its neurotoxicity and cardiovascular disease? **Toxicological Sciences**, v. 130(2), p. 373-382, 2012.
- NICOLAU, J. C.; FEITOSA-FILHO, G.; PETRIZ, J. L.; FURTADO, R. H. M.; PRÉCOMA, D. B.; LEMKE, W. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST – 2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2021.
- NIU, C.; LUO, Z.; YU, L.; YANG, Y.; CHEN, Y.; LUO, X.; LAI, F.; SONG, Y. Associations of the APOB rs693 and rs17240441 polymorphisms with plasma APOB and lipid levels: a meta-analysis. **Lipids in Health and Disease**, v. 16, p. 166-186, 2017.
- NUTALL, K. L. Interpreting hair mercury levels in individuals patients. **Annals of Clinical & Laboratory Science**, v. 36, p. 248-261, 2006.
- OLIVEIRA, G. M. M. D.; BRANT, L. C. C.; POLANCZYK, C. A.; BIOLO, A., NASCIMENTO, B. R.; MALTA, D. C.; ... & RIBEIRO, A. L. P. Estatística Cardiovascular–Brasil 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, p. 308-439, 2020.

PALERMO, E. F. A.; KASPER, D.; REIS, T. S.; NOGUEIRA, S.; BRANCO, C. W. C.; MALM, O. Mercury level increase in fish tissues downstream the Tucuruí reservoir, Brazil. *RMZ. Mat. **Geoenvironmental***, v. 51, p. 1292–1294, 2004.

PENNELLS, L.; KAPTOGE, S.; WOOD, A.; SWEETING, M.; ZHAO, X.; WHITE, I.; ... & DI ANGELANTONIO, E. Equalization of four cardiovascular risk algorithms after systematic recalibration: individual-participant meta-analysis of 86 prospective studies. ***European heart journal***, v. 40(7), p. 621-631, 2019.

PESTANA, I. A.; BASTOS, W. R.; ALMEIDA, M. G.; MUSSY, M. H.; SOUZA, C. M. Methylmercury in environmental compartments of a hydroelectric reservoir in the Western Amazon, Brazil. ***Chemosphere***, v. 215, p. 758-765, 2019.

PESTANA, I. A.; AZEVEDO, L. S.; BASTOS, W. R.; DE SOUZA, C. M. M. The impact of hydroelectric dams on mercury dynamics in South America: A review. ***Chemosphere***, v. 219, p. 546-556, 2019.

PIMENTA, H. B. & CALDEIRA, A. P. Fatores de risco cardiovascular do Escore de Framingham entre hipertensos assistidos por equipes de Saúde da Família. ***Ciência & Saúde Coletiva***, v. 19, p. 1731-1739, 2014.

PINHEIRO, M. D. C. N.; OIKAWA, T.; VIEIRA, J. L. F.; GOMES, M. S. V.; GUIMARÃES, G. D. A.; CRESPO-LÓPEZ, M. E.; MÜLLER, R. C. S.; AMORAS, W. W.; RIBEIRO, D. R. G.; RODRIGUES, A. R.; CÔRTEZ, M. I. T.; SILVEIRA, L. C. L. Comparative study of human exposure to mercury in riverside communities in the Amazon region. ***Brazilian Journal of Medical and Biological Research***, v. 39(3), p. 411-414, 2006.

PINHEIRO, M. C.; MACCHI, B. M.; VIEIRA, J. L.; OIKAWA, T.; AMORAS, W. W.; GUIMARÃES, G. A.; COSTA, C. A.; CRESPO-LÓPEZ, M. E.; HERCULANO, A. M.; SILVEIRA, L. C. L.; NASCIMENTO, J. L. M. Mercury exposure and antioxidant defenses in women: A comparative study in the Amazon. ***Environmental Research***, v. 107, p. 53-59, 2008.

PIPERATA, B. A.; SPENCE, J. E.; DA-GLORIA, P.; HUBBE, M. The nutrition transition in Amazonia: rapid economic change and its impact on growth and development in Ribeirinhos. ***American Journal of Physical Anthropology***, v. 146, p. 1-13, 2011.

PRÉCOMA, D. B.; OLIVEIRA, G. M. M. D.; SIMÃO, A. F.; DUTRA, O. P.; COELHO, O. R.; IZAR, M. C. D. O.; ... & MOURILHE-ROCHA, R. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia-2019. ***Arquivos Brasileiros de Cardiologia***, v. 113(4), p. 787-891, 2019.

RODRIGUES, A. R.; SOUZA, C. R. B.; BRAGA, A. M.; RODRIGUES, P. S. S.; SILVEIRA, A. T.; DAMIN, E. T. B.; CÔRTEZ, M. I. T.; CASTRO, A. J. O.; MELLO, G. A.; VIEIRA, J. L. F.; PINHEIRO, M. C. N.; VENTURA, D. F.; SILVEIRA, L. C. L. Mercury toxicity in the Amazon: contrast sensitivity and color discrimination of subjects exposed to mercury. ***Brazilian Journal of Medical and Biological Research***, v. 40, p. 415-424, 2007.

RODRIGUEZ MARTÍN-DOIMEADIOS, R. R.; NEVADO, J. B.; BERNARDO, F. G.; MORENO, M. J.; ARRIFANO, G. P. F.; HERCULANO, A. M.; ... & CRESPO-LÓPEZ, M. E. Comparative study of mercury speciation in commercial fishes of the Brazilian

Amazon. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 21(12), p. 7466-7479, 2014

SALONEN, J. T.; SEPPANEN, K.; NYSSONEN, K. et al. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern finnish men. **Circulation**, v. 91, p. 645-55, 1995,

SANTOS, G.; CORDEIRO, R.; FILHO, E.; TURCQ, B.; LACERDA, L.; FIFIELD, L.; ALBUQUERQUE, A. Chronology of the Atmospheric Mercury in Lagoa da Pata Basin, Upper Rio Negro Region of Brazilian Amazon. **Radiocarbon**, v. 43(2B), p. 801-808, 2001.

SANTOS-SACRAMENTO, L.; ARRIFANO, G. P.; LOPES-ARAÚJO, A.; AUGUSTO-OLIVEIRA, M.; ALBUQUERQUE-SANTOS, R.; TAKEDA, P. Y., SOUZA-MONTEIRO, J. R.; MACCHI, B. M.; NASCIMENTO, J. L. M.; LIMA, R. R.; CRESPO-LOPEZ, M. E. Human neurotoxicity of mercury in the Amazon: A scoping review with insights and critical considerations. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 208, p. 111686, 2021.

SCHIANCA, G. C.; PEDRAZZOLI, R.; ONOLFO, S.; COLLI, E.; CORNETTI, E.; BERGAMASCO, L.; ... & BARTOLI, E. ApoB/apoA-I ratio is better than LDL-C in detecting cardiovascular risk. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 21(6), p. 406-411, 2011.

SELFDECODE, rs693. Disponível em <<https://selfdecode.com/snp/rs693/>>.

SHARMA, B. M.; SÁŇKA, O.; KALINA, J.; SCHERINGER, M. An overview of worldwide and regional time trends in total mercury levels in human blood and breast milk from 1966 to 2015 and their associations with health effects. **Environment international**, v. 125, p. 300-319, 2019.

SILVA, M. W. and ESTANISLAU, C. A. M. Concentração de mercúrio em peixes da Amazônia. **Boletim ABLimno**, v. 41(1), p. 08-14, 2015.

SNIDERMAN, A. D.; JUNGER, I.; HOLME, I.; AASTVEIT, A.; WALLDIUS, G. Errors that result from using the TC/HDL C ratio rather than the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein-related risk of vascular disease. **Journal of internal medicine**, v. 259(5), p. 455-461, 2006.

ST-PIERRE, A. C.; CANTIN, B.; DAGENAIS, G. R.; DESPRES, J. P.; LAMARCHE, B. Apolipoprotein-B, low-density lipoprotein cholesterol, and the long-term risk of coronary heart disease in men. **American Journal Cardiology**, v. 97, p. 997–1001, 2006.

STRAIN, J. J.; YEATES, A. J.; VAN WIJNGAARDEN, E.; THURSTON, S. W.; MULHERN, M. S.; MCSORLEY, E. M.; ... & DAVIDSON, P. W. Prenatal exposure to methyl mercury from fish consumption and polyunsaturated fatty acids: associations with child development at 20 mo of age in an observational study in the Republic of Seychelles. **The American journal of clinical nutrition**, v. 101(3), p. 530-537, 2015.

TAMBURUS N. Y.; VERLENGIA R.; KUNZ V. C.; CÉSAR M. C.; SILVA E. Apolipoprotein B and angiotensin-converting enzyme polymorphisms and aerobic interval training: randomized controlled trial in coronary artery disease patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 51(8): e6944, 2018.

TAYLOR, C. M.; GOLDING, J.; EMOND, A. M. Blood mercury levels and fish consumption in pregnancy: Risks and benefits for birth outcomes in a prospective observational birth cohort. **International journal of hygiene and environmental health**, v. 219(6), p. 513-520, 2016.

THOMPSON, A., & DANESH, J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. **Journal of internal medicine**, v. 259(5), p. 481-492, 2006.

TIAN, M.; LI, R.; SHAN, Z., WANG, D. W.; JIANG, J.; CUI, G. Comparison of Apolipoprotein B/A1 ratio, Framingham risk score and TC/HDL-c for predicting clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. **Lipids in health and disease**, v. 18(1), p. 1-9, 2019.

TORRES, A. D.; RAI, A. N.; HARDIEK, M. L. Mercury intoxication and arterial hypertension: report of two patients and review of the literature. **Pediatrics**, v. 105:E34, 2000.

VALIM, J. M. **Associação entre o polimorfismo do gene APOB e lúpus eritematoso sistêmico em uma amostra brasileira**. Universidade de Brasília, 2016.

VASSALLO, D.V. Efeitos tóxicos de mercúrio sobre a pressão arterial e a contratilidade miocárdica. **Revista Salus Journal Health Sciences**, v. 2(3), p. 1-10, 2016.

VIRTANEN, J. K.; RISSANEN, T. H.; VOUTILAINEN, S.; TUOMAINEN, T. P. Mercury as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 18, p. 75 – 85, 2007.

VUPPUTURI, S.; LONGNECKER, M. P.; DANIELS, J. L. et al. Blood mercury level and blood pressure among US women: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000. **Environmental Research**, v. 97(2), p. 95-200, 2005.

WALLDIUS, G.; JUNGNER, I.; HOLME, I.; AASTVEIT, A. H.; KOLAR, W.; STEINER, E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS Study): a prospective study. **Lancet**, v. 358, p. 2026-2033, 2001.

WALLDIUS, G.; JUNGNER I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. **Journal Internal Medicine**, v. 255, p. 188-205, 2004.

WALLDIUS, G. Errors that result from the TC/HDL C ratio rather than the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein-related risk of vascular disease. **Journal Internal Medicine**, v. 259, p. 455-461, 2006.

Walldius, G. The apoB/apoA-I ratio is a strong predictor of cardiovascular risk. *Lipoproteins in health and diseases*, p. 95-148, 2012.

WAKITA, Y. Hypertension induced by methyl mercury in rats. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 89, n. 1, p. 144-147, 1987.

WILDEMANN, T. M.; MIRHOSSEINI, N.; SICILIANO, S. D.; WEBER, L. P. Cardiovascular responses to lead are biphasic, while methylmercury, but not inorganic

mercury, monotonically increases blood pressure in rats. **Toxicology**, v. 328, p.1–11, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO. INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS. **Guidance for Identifying Populations at Risk from Mercury Exposure. United Nations Environment Programme** (pp. 1-final). Geneva: World Health Organization, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO. **Exposure to Mercury: A Major Public Health Concern. Preventing Disease through Healthy Environments**. Geneva: p. 1-4, 2012.

XIAO, R.; SUN, S; ZHANG, J.; OUYANG, Y.; ZHANG, N.; YANG, M.; JIN, T.; XIA, Y. Association analysis of APO gene polymorphisms with ischemic stroke risk: a case-control study in a Chinese Han population. **Oncotarget**, v. 8, n. 36, p. 60496, 2017.


YOUNG-NAM, K.; YOUNG, A. K.; AE-RI, Y.; BOG-HIEU L. Relationship between blood mercury level and risk of cardiovascular diseases: results from the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV) 2008–2009. **Preventive nutrition and food science**, v. 19, n. 4, p. 333, 2014.

ZAMBON, A.; BROWN, B. G.; DEEB, S. S.; BRUNZELL, J. D. Genetics of apolipoprotein B and apolipoprotein AI and premature coronary artery disease. **Journal Internal Medicine**, v. 259, p. 473-480, 2006.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética

31/01/2020 Plataforma Brasil

BRASIL



[principal](#) [sair](#)

Público
Pesquisador
Alterar Meus Dados

MARIA ELENA CRESPO LÓPEZ - | V3.2
Sua sessão expira em: 38min 56

Você está em: Público > Confirmar Aprovação pelo CAAE ou Parecer

CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAAE OU PARECER

Informe o número do CAAE ou do Parecer:

Número do CAAE: Número do Parecer: [Pesquisar](#)

Esta consulta retorna somente pareceres aprovados. Caso não apresente nenhum resultado, o número do parecer informado não é válido ou não corresponde a um parecer aprovado.

DETALHAMENTO

Título do Projeto de Pesquisa:		
CONTRIBUINDO PARA O LEVANTAMENTO DE DADOS EM POPULAÇÕES VULNERÁVEIS DA REGIÃO NORTE:		
Número do CAAE:	Número do Parecer:	
43927115.4.0000.0018	1090858	
Quem Assinou o Parecer:	Pesquisador Responsável:	
Wallace Raimundo Araujo dos Santos	MARIA ELENA CRESPO LÓPEZ	
Data Início do Cronograma:	Data Fim do Cronograma:	Contato Público:
01/07/2015	30/06/2019	MARIA ELENA CRESPO LÓPEZ

[Voltar](#)

Suporte a sistemas: 136 - opção 8 e opção 3, solicitar ao atendente suporte Plataforma Brasil.
 Fale conosco: [Clique para enviar mensagem para a Plataforma Brasil](#)




APÊNDICE B – Valores de classificação internacional do Índice de massa corpora-IMC segundo as Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016

Classificação	IMC (Kg/m²)
Abaixo do peso	<18,5
Normal	18,5 – 24,9
Sobrepeso	25 – 29,9
Obesidade I	30 – 34,9
Obesidade II	35 – 39,9
Obesidade grave	≥40

APÊNDICE C – Pontes de corte para Circunferência da Cintura (CC) e do pescoço (CP) segundo As Diretrizes Brasileiras de Síndrome Metabólica 2005 e os estudos de Hingorjo et al., 2012

	Mulheres	Homens
Cintura	< 80 cm	< 90
Pescoço	< 32 cm	< 35

APÊNDICE D – Valores referenciais de Pressão arterial em adultos segundo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2020

	PAS		PAD
Ótima	< 120 mm Hg	e	< 80 mm Hg
Normal	120-129 mm Hg	e/ou	80-84 mm Hg
Pré-hipertensão	130-139 mm Hg	e/ou	85-89 mm Hg
HÁ I	140-159 mm Hg	e/ou	90-99 mm Hg
HÁ II	160-179 mm Hg	e/ou	100-109 mm Hg
HÁ III	≥ 180 mm Hg	e/ou	≥ 110 mm Hg

APÊNDICE E – Valores referenciais de lipídios segundo as Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose de 2017

Lipídios	Em jejum mg/dL
Colesterol HDL	> 40
Colesterol não-HDL	< 160
Colesterol total	< 190
Colesterol LDL	< 130
Triglicerídeos	< 150

APÊNDICE F – Pontos de corte para risco cardiovascular IAM relacionado ao Índice ApoB/ApoA-I baseado nos estudos de WALLDIUS et al., 2012

	Mulheres	Homens
Baixo Risco	0,30 – 0,59	0,40 – 0,69
Moderado	0,60 – 0,79	0,70 – 0,89
Alto Risco	0,80 – 1,00	0,90 – 1,10