



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA E BIOQUÍMICA

AMANDA LOPES ARAÚJO

**CONTAMINAÇÃO POR MERCÚRIO E OS IMPACTOS NA SAÚDE: O
CENÁRIO DA NOTIFICAÇÃO NO BRASIL E ANÁLISES TEÓRICA E
PRÁTICA NA AMAZÔNIA**

BELÉM-PA

2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA E BIOQUÍMICA

**CONTAMINAÇÃO POR MERCÚRIO E OS IMPACTOS NA SAÚDE: O
CENÁRIO DA NOTIFICAÇÃO NO BRASIL E ANÁLISES TEÓRICA E
PRÁTICA NA AMAZÔNIA**

Autora: AMANDA LOPES ARAÚJO

Orientadora: Prof.^a Dr.^a MARIA ELENA CRESPO LÓPEZ

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a GABRIELA DE PAULA ARRIFANO

Documento de Defesa de Tese de
Doutorado apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Farmacologia e
Bioquímica do Instituto de Ciências
Biológicas da Universidade Federal do
Pará como requisito para a obtenção do
título de Doutora em Farmacologia e
Bioquímica.

BELÉM-PA

2025

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)

- L864c Lopes-Araújo, Amanda.
 Contaminação por mercúrio e os impactos na saúde: o
 cenário da notificação no Brasil e análises teórica e prática na
 Amazônia / Amanda
 Lopes-Araújo, . – 2025.
 165 f. : il. color.
- Orientador(a): Prof^ª. Dra. Maria Elena Crespo López
 Coorientação: Prof^ª. Dra. Gabriela de Paula Arrifano
 Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Pará,
 Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação
 em Farmacologia e Bioquímica, Belém, 2025.
1. Saúde. 2. Amazônia. 3. Mercúrio. 4. Epidemiologia. 5.
 Genética. I. Título.

CDD 571.954663

AMANDA LOPES ARAÚJO

CONTAMINAÇÃO POR MERCÚRIO E OS IMPACTOS NA SAÚDE: O CENÁRIO DA
NOTIFICAÇÃO NO BRASIL E ANÁLISES TEÓRICA E PRÁTICA NA AMAZÔNIA

Documento de Defesa de Tese de
Doutorado apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Farmacologia e
Bioquímica do Instituto de Ciências
Biológicas da Universidade Federal do
Pará como requisito para a obtenção do
título de Doutora em Farmacologia e
Bioquímica.

Aprovado em: 17 de Junho de 2025

BANCA EXAMINADORA

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

Dr.^a Gabriela de Paula Arrifano, FARMABIO-UFPA (Coorientadora)

Dr.^a Ana Claudia Santiago de Vasconcellos, FIOCRUZ

Dr.^a Iracina Maura de Jesus, IEC

Dr.^a Sandra de Souza Hacon, FIOCRUZ

Dr.^a Zoyne Pedrero Zayas, Universidade de Pau

DEDICATÓRIA

Ao meu amado pai (*in memoriam*), que há algum tempo não caminha mais fisicamente ao meu lado, mas que notavelmente seu amor continua me acompanhando e guiando. Ele foi a pessoa que me deu a capacidade de escrever e me ensinou a sonhar este sonho, sem ele, eu não seria doutora.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por ter iluminado os meus passos, minha mente e o meu coração. Por ter me amparado com fé e esperança nos dias difíceis, me ajudando a transformar meus medos e dificuldades em forças para seguir em frente.

Aos meus pais, meus maiores incentivadores e exemplos de vida. Ao meu pai (*in memoriam*), que com esforço e dedicação incansável, sempre fez de tudo para me proporcionar o melhor. Obrigada por sempre acreditar em mim e por me ensinar que nunca existiria um sonho que eu não pudesse alcançar. À minha mãe, que caminhou ao meu lado em cada escolha, que me incentivou diante de cada desafio e que esteve sempre pronta para me acolher quando o caminho parecia desabar. Seu amor foi o colo que me reconstruiu tantas vezes. Tudo o que conquistei carrega o amor, os ensinamentos e a presença de vocês. Sem vocês, nada disso teria sido possível.

À minha irmã Aline, com quem divido não apenas os dias, mas a vida. Obrigada por estar presente em cada capítulo da minha trajetória, nos momentos de alegria e também nas lágrimas silenciosas. Te agradeço pelos abraços apertados, pelas risadas inesperadas e pelas palavras que sempre chegam na hora certa. Nossa história é feita de cumplicidade, de brigas bobas que logo viram piada, e de um amor que o tempo só fortalece. Levo você comigo em tudo o que conquisto.

Ao Leandro, meu amor e companheiro de vida. Obrigada por ser meu porto seguro nos dias turbulentos, por me apoiar e me incentivar mesmo quando eu já duvidava de mim mesma. Agradeço por estar ao meu lado nas longas noites de trabalho, pelas conversas silenciosas e pelos cafés compartilhados em meio ao cansaço das madrugadas. Seu amor me motivou nos dias mais difíceis. Obrigada por caminhar comigo com tanta entrega e carinho.

À minha sogra, Fátima (*in memoriam*). Minha eterna gratidão por ter feito parte da minha vida com tanta doçura, carinho e cuidado. Sua presença foi um verdadeiro gesto de amor materno, sempre atenta, preocupada com meu bem-estar, sempre oferecendo palavras de conforto e gestos que aqueciam a alma. A senhora segue presente em mim, na minha trajetória e nas memórias que guardo com tanto carinho,

você foi uma inspiração nas minhas lutas. Obrigada por tudo. Levo comigo o privilégio de ter sido acolhida pelo seu amor.

À minha amada família Lopes, minha base, meu refúgio, meu lar. Obrigada por todo o amor, cuidado e apoio incondicional ao longo da vida. Cada gesto e palavra de vocês foi essencial para que eu chegasse até aqui. Aos meus tios e tias, minha gratidão pelas memórias afetuosas e pelas histórias que aquecem meu coração. Aos meus padrinhos, por todo amor e dedicação, e por celebrarem cada uma das minhas conquistas como se fossem suas. Aos meus primos, que mais do que família, são os melhores amigos que ganhei nesta vida. Obrigada por cada riso, cada conversa, cada momento compartilhado. Sou imensamente grato por ter vocês comigo. Tudo o que sou carrega um pedaço de cada um de vocês.

Aos meus amados avós Manoel (*in memoriam*), Maria e Josefa (*in memoriam*), que me envolveram com o mais puro amor e aconchego. Vocês são parte essencial desta história, presentes nas minhas lembranças mais doces e nas raízes que sustentam quem eu sou. Com seus gestos simples e corações imensos, me ensinaram o valor do amor e da família. Cada passo que dou carrega a força do amor de vocês.

Às minhas queridas amigas Halicia Celeste e Bianca Prado. Obrigada por serem meu refúgio nos dias difíceis. Vocês me lembram, sempre que preciso, de uma boa conversa, de uma gargalhada sincera e do poder de uma amizade verdadeira. Agradeço por estarem ao meu lado, por dividirem a vida comigo e por essa irmandade que ultrapassa qualquer obstáculo.

À Letícia Sacramento, minha irmã de vida e de caminhada acadêmica. Sou profundamente grata por ter tido a chance de construir contigo uma amizade tão especial e por conhecer de perto a generosidade do teu coração. Obrigada por dividir comigo os momentos de angústia diante dos desafios e os aprendizados dos primeiros passos nessa jornada científica. Tua presença tornou o caminho mais leve, mais bonito e mais significativo. Que nossa amizade siga firme, atravessando os muros da universidade e os tempos da vida.

Ao meu amigo Marcus Oliveira. Sou muito grata pela grande amizade verdadeira que construímos ao longo dos últimos anos (uma amizade que nasceu da

nossa origem comum no interior e dos costumes que compartilhamos). Obrigada pelos ensinamentos valiosos em farmacologia, que fizeram toda a diferença no meu aprendizado, e também pelos conselhos de vida, que sempre trouxeram sabedoria e apoio nos momentos certos. Sua amizade é um presente que levo comigo, e sou grata por poder contar com você.

À minha orientadora, Professora Dra. Maria Elena. Não há palavras que sejam suficientes para expressar o privilégio de um dia ter batido na porta do seu laboratório. Admiro a profissional excepcional que a senhora é, uma mulher que transborda amor por tudo aquilo que faz. Obrigada por me permitir aprender, dia após dia, não apenas conteúdos acadêmicos, mas também valores que levarei para a vida. Sou grata por cada orientação, por cada palavra de incentivo e, sobretudo, por sempre acreditar na minha capacidade. Ter caminhado ao seu lado nesta jornada foi um privilégio que levarei para sempre com carinho e respeito.

À minha coorientadora, Dra. Gabriela Arrifano. Minha profunda gratidão por sua presença constante e por toda dedicação ao longo desta caminhada. Obrigada por estar sempre disposta a ensinar (às vezes com dureza, é verdade), mas sempre com o objetivo de extrair o melhor da minha inteligência, de provocar minha curiosidade e me desafiar a ir além dos meus próprios limites. Mais do que uma professora, você se tornou uma grande amiga. Os laços construídos ao longo desses anos de laboratório são um presente para mim. Sua força e coragem me inspiram todos os dias a continuar lutando pelos meus sonhos.

Aos meus colegas de laboratório Caio, Camila Lago, Camila Leal e Isabela. Meu sincero agradecimento por compartilharem comigo tantos dias de trabalho intenso, transformando o ambiente em um espaço acolhedor, divertido e cheio de aprendizado. Cada um de vocês contribuiu para que essa jornada fosse não só produtiva, mas também memorável e cheia de boas companhias.

Em especial, agradeço às comunidades ribeirinhas amazônicas que fizeram parte deste trabalho. Por abrirem as portas de suas casas, por confiarem no nosso trabalho e por acreditarem na ciência construída com respeito, diálogo e compromisso.

EPÍGRAFE

É impossível eu estar aqui senão para realizar tudo aquilo
que sonho.

Autor desconhecido

RESUMO

LOPES-ARAÚJO, A. **Contaminação por mercúrio e os impactos na saúde: O Cenário da notificação no Brasil e análises teórica e prática na Amazônia.** 2025. Tese (Doutorado)- Pós-graduação em Farmacologia e Bioquímica, Universidade Federal do Pará, Pará, 2025.

A Amazônia é um caso relevante para o estudo dos impactos ambientais e à saúde causados pelo mercúrio. Atividades como mineração, desmatamento e grandes empreendimentos intensificam a mobilização desse metal, representando desafios à vigilância em saúde pública, especialmente onde a exposição ao mercúrio é crônica. Estudos indicam que o acúmulo desse metal no organismo está associado a doenças cardiovasculares e neurológicas, colocando populações vulneráveis em risco. Este estudo analisou a relação entre contaminação por mercúrio e a saúde pública na Amazônia. Para isso, objetivou-se: i) explorar as notificações de casos de exposição/intoxicação humana ao mercúrio, ii) revisar teoricamente o conhecimento sobre a contaminação por mercúrio na região amazônica, e iii) realizar um estudo epidemiológico transversal em populações ribeirinhas da Amazônia, avaliando o risco cardiovascular via perfil lipídico e genético. Para o estudo sobre a vigilância epidemiológica foram obtidos os arquivos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) sobre intoxicação exógena disponibilizados online, referentes aos anos de 2007 a 2022. Dois pesquisadores analisaram e selecionaram os casos de forma independente utilizando um protocolo padronizado. Após a extração dos dados de interesse de cada ficha, foram analisados a distribuição geográfica de casos, a idade, estado de gravidez, e a identificação de código específico. Para a revisão, foi realizada uma busca atualizada na literatura incluindo artigos científicos, relatórios e estudos relevantes. Este estudo foi desenvolvido como uma revisão narrativa, permitindo uma análise qualitativa e quantitativa dos resultados, com foco nos principais achados e implicações para a saúde pública e o meio ambiente na região. Por fim, para avaliação da associação entre mercúrio e risco cardiovascular, foram registrados dados antropométricos dos participantes. O perfil lipídico e os níveis das apolipoproteínas B (ApoB) e A-I (ApoA-I) foram avaliados por espectrofotometria. Os teores de mercúrio total e metilmercúrio (MeHg) foram quantificados no cabelo pelo sistema ICP-MS e GC-pyro-AFS. Os polimorfismos rs662799, rs693, rs429358 e rs7412 (de genes das apolipoproteínas A-V, B e E nas posições 112 e 158,

respectivamente) foram genotipados por PCR em tempo real. O SINAN registrou apenas 668 casos suspeitos/confirmados de exposição ao mercúrio em 16 anos, mas apenas 15,6% na ocorreram na Amazônia brasileira, evidenciando a subnotificação grave nessa região. A revisão revelou que o ciclo biogeoquímico do mercúrio na Amazônia é altamente dinâmico, influenciado por mineração, desmatamento e grandes empreendimentos, contribuindo para uma ampla mobilização e disseminação de mercúrio por toda a região amazônica. Como consequência, as populações locais apresentaram concentrações de exposição de 2 a 6 vezes acima das doses de referência. Ainda, a população ribeirinha estudada apresentou um perfil de dislipidemia significativamente correlacionado com as concentrações de mercúrio no cabelo. O índice ApoB/ApoA-I também foi positivamente correlacionado com o mercúrio, apoiando uma possível relação causal. As distribuições alélicas foram semelhantes às descritas em outras populações. Apesar da disponibilidade de ferramentas como o SINAN e a atuação de Agentes Comunitários de Saúde, os dados oficiais não conseguem refletir a realidade da exposição nas populações. A subnotificação da exposição ao mercúrio compromete a compreensão da real magnitude do problema e a adoção de políticas públicas eficazes. Esse cenário de subnotificação afeta especialmente a região amazônica. O ciclo do mercúrio na Amazônia é singular e extremamente complexo, sendo influenciado tanto por características naturais quanto por atividades antrópicas. Além disso, populações amazônicas apresentam níveis de exposição superiores a outras regiões do mundo. A análise de uma população ribeirinha demonstrou pela primeira vez: i) a relação entre a exposição ao mercúrio e as apolipoproteínas relacionadas ao risco cardiovascular em humanos, ii) os níveis de ApoB e o índice ApoB/ApoA-I como os fatores de risco mais fortemente associados à dislipidemia relacionada ao mercúrio em humanos, e iii) a prevalência de risco alto/moderado de infarto agudo do miocárdio nessa população, além do perfil genotípico dos três polimorfismos mais frequentes em apolipoproteínas de relevância para o risco cardiovascular.

Palavras-chave: Amazônia; Apolipoproteínas; Metilmercúrio; Suscetibilidade genética; Risco Cardiovascular; DNCT.

ABSTRACT

LOPES-ARAÚJO, A. **Mercury contamination and its impact on health: The notification scenario in Brazil and theoretical and practical analysis in the Amazon.** 2025. Tese (Doutorado)- Pós-graduação em Farmacologia e Bioquímica, Universidade Federal do Pará, Pará, 2025.

The Amazon is a relevant case for studying the environmental and health impacts caused by mercury. Activities such as mining, deforestation, and large-scale development projects intensify the mobilization of this metal, posing challenges for public health surveillance—especially in areas where mercury exposure is chronic. Studies indicate that the accumulation of this metal in the body is associated with cardiovascular and neurological diseases, putting vulnerable populations at risk. This study analyzed the relationship between mercury contamination and public health in the Amazon. The specific objectives were: i) to explore notifications of human exposure/intoxication cases related to mercury; ii) to conduct a theoretical review of current knowledge on mercury contamination in the Amazon region; and iii) to carry out a cross-sectional epidemiological study in riverside communities of the Amazon, assessing cardiovascular risk through lipid and genetic profiles. For the study on epidemiological surveillance, data from the Notifiable Diseases Information System (SINAN) on exogenous intoxication were obtained online, covering the years 2007 to 2022. Two researchers independently analyzed and selected the cases using a standardized protocol. After extracting the relevant data from each record, analyses were conducted on the geographic distribution of cases, age, pregnancy status, and identification of specific codes. For the review, a comprehensive literature search was conducted, including scientific articles, reports, and relevant studies. This narrative review enabled both qualitative and quantitative analysis of the findings, focusing on key outcomes and implications for public health and the environment in the region. Finally, to assess the association between mercury and cardiovascular risk, anthropometric data were collected from participants. Lipid profiles and levels of apolipoproteins B (ApoB) and A-I (ApoA-I) were measured by spectrophotometry. Total mercury and methylmercury (MeHg) levels in hair samples were quantified using ICP-MS and GC-pyro-AFS. The polymorphisms rs662799, rs693, rs429358, and rs7412 (in apolipoprotein genes A-V, B, and E at positions 112 and 158, respectively) were genotyped by real-time PCR. SINAN recorded only 668 suspected/confirmed cases of

mercury exposure over 16 years, with just 15.6% occurring in the Brazilian Amazon, highlighting severe underreporting in this region. The review showed that the mercury biogeochemical cycle in the Amazon is highly dynamic, influenced by mining, deforestation, and large-scale development projects, which contribute to widespread mercury mobilization and dissemination throughout the region. As a result, local populations showed exposure concentrations 2 to 6 times higher than reference doses. Additionally, the studied riverside population presented a dyslipidemia profile significantly correlated with mercury levels in hair. The ApoB/ApoA-I ratio was also positively correlated with mercury, supporting a possible causal relationship. Allelic distributions were similar to those described in other populations. **Conclusions:** Despite the availability of tools such as SINAN and the work of Community Health Agents, official data fail to reflect the actual exposure experienced by these populations. Underreporting of mercury exposure compromises the understanding of the true magnitude of the problem and hinders the implementation of effective public policies. This scenario particularly affects the Amazon region. The mercury cycle in the Amazon is unique and extremely complex, shaped by both natural features and human activities. Moreover, Amazonian populations exhibit higher exposure levels than other regions of the world. The analysis of a riverside population demonstrated for the first time: i) the association between mercury exposure and apolipoproteins related to cardiovascular risk in humans, ii) ApoB levels and the ApoB/ApoA-I ratio as the risk factors most strongly associated with mercury-related dyslipidemia in humans, and iii) the prevalence of high/moderate risk of acute myocardial infarction in this population, along with the genotypic profile of the three most frequent polymorphisms in apolipoproteins relevant to cardiovascular risk.

Keywords: Amazon; Apolipoproteins; Methylmercury; Genetic Susceptibility; Cardiovascular Risk; NCDs.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Diferentes mecanismos de toxicidade do metilmercúrio sobre o Sistema Nervoso. Fonte: autoria própria.	27
Figura 2- . Mecanismos diretos e indiretos de toxicidade do mercúrio no sistema cardiovascular. Fonte: autoria própria	29
Figura 3- Mapa do Estado do Pará destacando o local de estudo (indicado pelo ponto vermelho) e a Usina Hidrelétrica de Tucuruí, localizada no canto inferior direito. A imagem foi adaptada do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Disponível em: https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pa/tucurui/panorama	38
Figura 4- Esquema ilustrativo da metodologia para determinação de mercúrio total e especiação de mercúrio em amostras de cabelo.....	42
Figura 5 Mapa de abrangência do Lago de Tucuruí. Fonte: o Plano de Desenvolvimento Regional Sustentável do Entorno da UHE Tucuruí, 2009.	131
Figura 6- Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas para os quais a presente Tese e seus produtos contribuiu	135

LISTA DE SIGLAS

ApoA Apolipoproteína A

ApoB Apolipoproteína B

ApoE Apolipoproteína E

ApoB/ApoA-I Índice Apolipoproteína B/Apolipoproteína A-I

APOA-V Gene da Apolipoproteína A-V

APOB Gene da Apolipoproteína B

APOE Gene da Apolipoproteína E

CAAE Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CONEP Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

DA Doenças de Alzheimer

DCV Doenças cardiovasculares

DNA Ácido Desoxirribonucleico

DNCT Doenças crônicas não-transmissíveis

GC-PYRO-AFS Espectrometria de Fluorescência Atômica com Sistema de Pirólise Acoplada a Cromatografia Gasosa

HDL Lipoproteína de alta densidade (do inglês High Density Lipoprotein)

Hg Mercúrio

HWE Equilíbrio de Hardy-Weinberg

IBGE Instituto Brasileiro de Geografia Estatística

ICP-MS Espectrometria de massa por plasma acoplado indutivamente

IEC Instituto Evandro Chagas

IMC Índice de Massa Corporal

LDL Lipoproteína de baixa densidade (do inglês Low Density Lipoprotein)

MAPE Mineração artesanal e em pequena escala

MeHg Metilmercúrio

OMS Organização Mundial de Saúde

PAD Pressão Arterial Diastólica

PAS Pressão Arterial Sistólica

PCR Reação em Cadeia da Polimerase

SINAN Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SNP Polimorfismos de nucleotídeo único (do inglês Single Nucleotide Polimorfism)

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNEP Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (do inglês United States Environmental Protection Agency)

VCM Monômero de cloreto de vinila

VLDL Lipoproteína de densidade muito baixa (do inglês Very Low Density Lipoprotein)

SUMÁRIO

EXTRATO DO REGIMENTO GERAL DA PÓS-GRADUAÇÃO <i>STRICTO-SENSU</i> DA UFPA.....	19
CAPÍTULO I – TEXTO INTEGRADOR PARTE I (INTRODUÇÃO, OBJETIVOS, METODOLOGIA E SUAS REFERÊNCIAS).....	21
I.1. INTRODUÇÃO	22
I.1.1. Mercúrio: propriedades, uso global e impactos ambientais	22
I.1.2. Desafios da vigilância epidemiológica e notificação de exposição e intoxicação ao mercúrio no Brasil	23
I.1.3. Contaminação por mercúrio na Amazônia e os desafios para a saúde das populações locais.....	25
I.1.4. Exposição ao mercúrio e Doenças crônicas não-transmissíveis	28
<i>I.1.4.1 Exposição ao mercúrio e neurotoxicidade</i>	<i>30</i>
<i>I.1.4.2 Exposição ao mercúrio e cardiotoxicidade.....</i>	<i>32</i>
<i>I.1.4.3 Risco cardiovascular.....</i>	<i>34</i>
I.1.5. Importância da suscetibilidade genética em populações expostas a mercúrio	35
<i>I.1.5.1 Polimorfismos associados à suscetibilidade: as apolipoproteínas</i>	<i>36</i>
I.2. Objetivos	39
I.3. METODOLOGIA.....	40
I.3.1. Extração de dados do SINAN	40
I.3.2. Revisão narrativa da literatura.....	41
I.3.3. População de estudo.....	41
I.3.4. Critérios de inclusão e exclusão.....	42
I.3.5. Aspectos éticos	42
I.3.6. Coleta de dados e amostras.....	43
<i>I.3.6.1. Dados antropométricos.....</i>	<i>43</i>
<i>I.3.6.2. Pressão arterial.....</i>	<i>43</i>
<i>I.3.6.3. Coleta de sangue.....</i>	<i>43</i>
<i>I.3.6.4. Coleta de cabelo.....</i>	<i>44</i>
I.3.7. Quantificação de mercúrio no cabelo	44
I.3.8. Determinação do perfil lipídico.....	47

I.3.9. Determinações de apolipoproteínas A-I e B e cálculo do Índice ApoB/ApoA-I	47
I.3.10. Genotipagem das apolipoproteínas (ApoA-V, ApoB, e ApoE)	48
I.3.10.1. Extração de DNA	48
I.3.10.2. Amplificação por PCR em Tempo Real	48
I.3.11. Análises estatísticas	49
I.4. REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO I	50
CAPÍTULO II- CENÁRIO DAS NOTIFICAÇÕES DE CASOS SUSPEITOS/CONFIRMADOS DE EXPOSIÇÃO/INTOXICAÇÃO HUMANA AO MERCÚRIO NO BRASIL: ARTIGO I	59
Summary	60
Introduction	61
Brazil and the health surveillance of mercury exposure and intoxication	65
The notifications of mercury intoxication in the Indigenous Munduruku population	68
Insights and recommendations	69
References	72
CAPÍTULO III- REVISÃO NARRATIVA SOBRE A CONTAMINAÇÃO POR MERCÚRIO NA REGIÃO AMAZÔNICA: ARTIGO II	77
Abstract	78
1. Introduction: Mercury as a global pollutant	79
2. Reaching the humans: How anthropogenic actions are currently increasing the exposure	80
3. Human exposure to MeHg in the Amazon and its global context according to the reference doses	85
4. Conclusions	91
References	93
CAPÍTULO IV- ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO TRANSVERSAL EM POPULAÇÕES RIBEIRINHAS DA AMAZÔNIA SOBRE O RISCO CARDIOVASCULAR RELACIONADO AO MERCÚRIO: ARTIGO III	102
Abstract	103
1 Introduction	104
2 Materials and Methods	106
2.1 Population and inclusion/exclusion criteria	106
2.2 Guidelines and ethical aspects	107
2.3 Sample and data collection	107

2.4 Mercury quantitation and speciation in human hair.....	108
2.5 Lipid profile.....	108
2.6 Genotyping of apolipoproteins (ApoA-V, ApoB, and ApoE).....	108
2.6.1 DNA extraction	108
2.6.2 Real-time PCR amplification.....	108
2.7 Levels of ApoA-I and ApoB and ratio.....	109
2.8 Statistical analysis	109
3 Results	109
4 Discussion.....	114
References.....	119
CAPÍTULO V- TEXTO INTEGRADOR PARTE II: CONCLUSÕES INTEGRADORAS	126
CAPÍTULO VI- PRODUTOS E ATIVIDADES DE EXTENSÃO REALIZADOS DURANTE O CURSO	136
VI.1. PEÇA JURÍDICA <i>AMICUS CURIAE</i> PARA O SUPREMO TRIBUNAL FEDERAL	138
VI.2. RELATÓRIOS DAS NAÇÕES UNIDAS (PNUMA) NO ÂMBITO DA PARCERIA GLOBAL SOBRE MERCÚRIO.....	141
VI.3. PROJETO DE LEI Nº 1011/2023 QUE INSTITUI A POLÍTICA NACIONAL DE PREVENÇÃO DA EXPOSIÇÃO HUMANA AO MERCÚRIO.....	144
VI.4. PARECER TÉCNICO PARA A DIVISÃO DE POLÍTICA AMBIENTAL DO MINISTÉRIO DE RELAÇÕES EXTERIORES	147
VI.5. CARTILHA EDUCATIVA ELABORADA A PEDIDO DO MINISTÉRIO DOS POVOS INDÍGENAS.....	150
VI.6. CRIAÇÃO DO INSTITUTO AMAZÔNICO DO MERCÚRIO	153
ANEXO.....	154
OUTRAS PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS	155

EXTRATOS DO REGIMENTO GERAL DA PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO-SENSU* DA UFPA

DA FORMA DE APRESENTAÇÃO E NORMATIZAÇÃO DA TESE OU DISSERTAÇÃO

Art. 53 As dissertações e teses deverão ser apresentadas de acordo com as normas técnicas a serem definidas pela PROPESP.

Parágrafo único. Para o Mestrado, a Dissertação deverá ser apresentada no modo tradicional, devendo ser redigida obrigatoriamente na língua portuguesa, e conter resumos em língua portuguesa e em língua estrangeira, conforme dispuser o Regimento Interno do Programa.

Art. 54 Para o Doutorado, a Tese poderá ser elaborada pelo modo tradicional ou por agregação de artigos científicos.

§ 2º A elaboração da tese por agregação de artigos científicos deverá ser constituída por um documento que incorpore artigos completos, publicados ou submetidos a revistas especializadas com corpo editorial e um texto integrador.

§ 3º Para o cumprimento do previsto no parágrafo anterior serão considerados somente os artigos científicos elaborados após o ingresso do estudante no curso de Doutorado e que sejam diretamente relacionados com o tema desenvolvido na tese, devendo ser ele o primeiro autor de, no mínimo, 2 (dois) dos trabalhos incluídos.

§ 4º O texto integrador a que se refere o § 2º deste artigo deverá ser redigido em língua portuguesa e abordar os objetivos, a metodologia, o estado atual do conhecimento, as conclusões gerais atingidas pela integração dos artigos e deve incluir lista de referência bibliográfica própria, além de conter resumos em língua portuguesa e em língua estrangeira, de acordo com o Regimento Interno do Programa.

§ 5º Os artigos científicos que vierem a integrar a tese serão em número mínimo de 3 (três), submetidos a revistas especializadas nacionais e/ou internacionais de reconhecida qualificação, sendo exigida documentação comprobatória da submissão ou aceitação pela comissão editorial do periódico, cuja cópia deverá ser entregue na Secretaria do Programa no momento da entrega da tese.

Seguindo o Regimento, o presente documento é estruturado em 6 capítulos: um primeiro capítulo com a primeira parte do texto integrador (incluindo a Introdução, Objetivos e Metodologia, assim como as referências correspondentes a essa parte), seguido por 3 capítulos com um artigo cada um deles, um quinto capítulo com as

conclusões integradoras e um último capítulo com as atividades extensionistas realizadas durante o período.

CAPÍTULO I

TEXTO INTEGRADOR - PARTE I:

INTRODUÇÃO, OBJETIVOS, METODOLOGIA E SUAS REFERÊNCIAS

I.1. INTRODUÇÃO

I.1.1. Mercúrio: propriedades, uso global e impactos ambientais

O mercúrio é um metal tóxico que representa um enorme risco para saúde pública; segundo a UNEP, todas as pessoas estão expostas a alguma concentração de mercúrio (UNEP, 2022). Atualmente, este metal é considerado uma das principais ameaças tóxicas para a saúde de populações que vivem em países com baixo e médio rendimento econômico (PURE EARTH, 2015). Ainda, o mercúrio está entre os principais químicos de maior preocupação para saúde pública mundial (WHO, 2020), e ocupa o terceiro lugar, em ordem de prioridade, na lista para substâncias com maior potencial de riscos para a saúde humana, levando em consideração sua frequência, toxicidade e potencial de exposição humana (ATSDR, 2022).

Apesar de ser um elemento químico natural (presente no ar, água e solo) (Nunes, 2022), a grande maioria do mercúrio que é encontrado no ambiente provém de atividades humanas (WHO, 2021a). As propriedades físico-químicas (alta tensão superficial, expansão de volume em qualquer faixa de temperatura, fluidez, capacidade de formar ligas metálicas, entre outras) fazem do mercúrio um elemento de grande interesse, pois permitem uma ampla utilização na indústria e na composição de produtos (WHO, 2021b; Nunes, 2022; ATSDR, 2022). Entre esses produtos, podemos citar a produção de monômero de cloreto de vinila (VCM), a produção de cloro-álcali, baterias, produtos odontológicos, dispositivos de medição e controle (como termômetros, manômetros e esfigmomanômetros), lâmpadas, dispositivos elétricos e eletrônicos, tintas e pigmentos, pesticidas, fungicidas, cosméticos, entre outros (WHO, 2021b; NUNES, 2022; ATSDR, 2022).

O Brasil é signatário da Convenção de Minamata sobre Mercúrio desde 2013, acordo internacional estabelecido com o objetivo de proteger a saúde humana e o meio ambiente dos efeitos adversos da exposição ao mercúrio e seus compostos, através de ações para controlar e reduzir o uso e emissão de mercúrio. Em concordância com esse compromisso, o país adotou medidas para reduzir o uso e a emissão desse metal tóxico. Um marco importante nesse processo foi a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 145, de 21 de Março de 2017, da Anvisa, que proíbe a fabricação, importação e comercialização de dispositivos de uso em saúde que contenham mercúrio metálico, como termômetros e

esfigmomanômetros. A resolução também prevê diretrizes para o recolhimento e a destinação ambientalmente adequada desses dispositivos, conforme a Política Nacional de Resíduos Sólidos. No entanto, esse processo de retirada e descarte nem sempre foi conduzido de forma eficiente, resultando em dificuldades logísticas, baixa adesão de instituições e riscos de descarte inadequado. Além dessa norma, outras regulamentações importantes complementam os esforços nacionais de controle do mercúrio: a Resolução Conama nº 401/2008 estabelece limites para o teor de mercúrio em pilhas e baterias e determina sua logística reversa. Essas medidas, somadas às metas estabelecidas pela Convenção de Minamata, buscam eliminar gradualmente o uso de mercúrio em produtos industriais e de consumo.

A ampla utilização de mercúrio em diversas atividades resulta na liberação de milhares de toneladas no meio ambiente, causando um aumento de 500% nas concentrações naturais de mercúrio na atmosfera e 200% acima das concentrações naturais nos oceanos (EEA, 2018). Por ano, estas emissões elevadas alcançam aproximadamente 2.000-2.500 toneladas de mercúrio lançados na atmosfera, podendo ser transportadas por longas distâncias, contribuindo de forma massiva para a poluição global (UNEP, 2019). Em função desse longo alcance, o mercúrio representa um risco não apenas para ecossistemas e populações próximas às fontes de emissão, mas também para locais sem histórico conhecido de emissão (MINAMATA CONVENTION ON MERCURY, 2024).

Segundo o último inventário global da UNEP, a Mineração /Garimpo de Ouro é a maior fonte de emissão antropogênica, sendo responsável por aproximadamente 38% (828 toneladas) de todo mercúrio que entra na atmosfera, superando a queima de combustíveis, setores industriais e uso intencional (UNEP, 2019). Essa mineração afeta direta ou indiretamente aproximadamente 100 milhões de pessoas em todo o mundo (Minamata Convention on Mercury, 2024) em mais de 60 países (STECKLING et al., 2017). Do total de emissões globais por mineração não industrial de ouro, a América do Sul representa mais de 40%, o equivalente a 340 toneladas por ano (UNEP, 2019). Estima-se que, entre 2018 e 2022, foram utilizadas entre 165 e 254 toneladas de mercúrio no Brasil, relacionadas à mineração de ouro (INSTITUTO ESCOLHAS, 2024). Esses dados refletem a seriedade do problema ambiental no país.

1.1.2. Desafios da vigilância epidemiológica e notificação de exposição e intoxicação ao mercúrio no Brasil

O Brasil é um caso interessante em saúde pública e exposição/intoxicação por mercúrio. A exposição é definida como o conteúdo de mercúrio no corpo e a intoxicação é definida como a presença de sinais/sintomas causados pela exposição. Apesar de ratificar a Convenção de Minamata sobre Mercúrio em 2018 (Decreto nº 9.470, de 14 de agosto de 2018), o Brasil continua sendo um dos principais países emissores de mercúrio do mundo (UNEP, 2019). Ao mesmo tempo, nosso país possui recursos poderosos para servir de modelo para a vigilância em saúde. O Ministério da Saúde desenvolveu o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), uma plataforma digital de vigilância em saúde pública para monitorar e controlar a incidência de agravos de notificação (<https://portalsinan.saude.gov.br/>). O sistema reúne dados de unidades de saúde e laboratórios de todo o país, coletando e combinando informações sobre diversas doenças de notificação compulsória (como dengue, febre amarela, tuberculose, HIV/aids, entre outras), número de casos, distribuição geográfica e características demográficas (incluindo idade e sexo) da população afetada. Por meio do monitoramento da incidência de doenças de notificação compulsória, o Sinan auxilia as autoridades de saúde a identificar surtos de doenças, implementar medidas de controle e alocar recursos de forma eficiente.

No Brasil, *"a notificação de casos suspeitos e confirmados de intoxicação por mercúrio é obrigatória, fornecida semanalmente, e deve ser registrada na plataforma do SINAN por meio da ficha de investigação de intoxicação exógena. A notificação compulsória é obrigatória para médicos, outros profissionais de saúde ou responsáveis por serviços públicos e prestadores de serviços privados de atendimento ao paciente"* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Para relatar um caso relacionado ao mercúrio, um formulário deve ser preenchido no sistema (Ministério da Saúde SINAN, Ficha de Investigação Intoxicação Exógena). Esses casos são registrados usando a mesma forma e código principal (T65.9, que é o código da Classificação Internacional de Doenças – CID 10 - da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o efeito tóxico de substâncias não especificadas) que aqueles usados para todas as intoxicações exógenas, incluindo exposição a pesticidas e overdose de drogas. Consequentemente, não é possível recuperar os casos relacionados ao mercúrio do banco de dados históricos do SINAN com uma simples busca específica de código. O código CID-10 T56.1, reconhecido internacionalmente para intoxicação por mercúrio, pode ser adicionado como informação suplementar no formulário do SINAN, no

entanto, isso não é obrigatório nem recomendado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Como resultado, a obtenção de dados precisos do banco de dados do SINAN para desenvolver estratégias eficazes de saúde pública para questões relacionadas ao mercúrio é um desafio.

Além disso, vários outros fatores podem impactar a notificação de casos de intoxicação por mercúrio, como a falta de infraestrutura em áreas remotas, a falta de conscientização sobre os sintomas e os riscos associados e as dificuldades no diagnóstico, uma vez que os sintomas da intoxicação por mercúrio podem ser frequentemente confundidos com os de outras condições. Em países onde o mercúrio representa um problema de saúde pública, como no Brasil, medidas de vigilância e notificação são fundamentais para identificar áreas e populações de risco, prevenir a exposição e reduzir os impactos do mercúrio na saúde das populações afetadas.

I.1.3. Contaminação por mercúrio na Amazônia e os desafios para a saúde das populações locais

O mercúrio é considerado um dos principais poluentes da Amazônia, e a contaminação ambiental nesta região apresenta diferenças em comparação a outros episódios de poluição e desastres ambientais envolvendo mercúrio registrados ao longo da história (DÓREA & MARQUES, 2016).

As concentrações de mercúrio nos solos da Amazônia resultam de uma combinação de fatores geológicos, climáticos e ecológicos, como características geológicas naturais e deposição atmosférica (LIMA et al., 2022). Mesmo em áreas sem histórico de atividades humanas, as concentrações de mercúrio no solo chegam a ser cerca de quatro vezes maiores que os valores encontrados em outros países (FADINI & JARDIM, 2001). Os solos amazônicos, de modo geral, apresentam concentrações de mercúrio inferiores aos limites estabelecidos pela Resolução CONAMA nº 420/2009, que define o valor de referência de qualidade do solo para o mercúrio total em 500 µg/kg. Estudos mostram que as concentrações de mercúrio nos solos amazônicos podem variar de 21,5 a 208 µg/kg, com uma mediana de 104 µg/kg (LIMA et al., 2022). Esse padrão pode estar relacionado a características naturais da região, como a composição geológica dos solos e a alta presença de matéria orgânica, além da deposição atmosférica de mercúrio transportado por correntes de ar. Apesar disso, a intensa atividade antrópica, especialmente a mineração de ouro, tem

contribuído para o acúmulo expressivo de mercúrio no solo, o que agrava os riscos ambientais e à saúde humana, especialmente em comunidades expostas direta ou indiretamente a esses contaminantes. Já as águas da Bacia Amazônica possuem propriedades físico-químicas distintas, incluindo elevadas quantidades de matéria orgânica dissolvida e intensa decomposição orgânica, que criam condições ideais para a metilação do mercúrio (VIEIRA et al., 2018). Além disso, as chuvas intensas na região contribuem para o transporte do mercúrio acumulado no solo para rios e outros corpos d'água.

Somadas às características naturais do ambiente, há também a presença de atividades humanas que intensificam a emissão e remobilização de mercúrio neste bioma. A mineração artesanal é uma das principais fontes de emissão de mercúrio na região Amazônica, resultado de um longo histórico de exploração mineral que, mesmo após um declínio, permanece como uma atividade cultural e econômica (revisado por BERZAS et al., 2010; CRESPO-LÓPEZ et al., 2020). A Amazônia responde por cerca de 27% das emissões globais de mercúrio provenientes da mineração (GALVIS, 2020). Em 2022, 92% de toda a área garimpada no Brasil estava concentrada na Região Amazônica (MAPBIOMAS, 2023).

Além das fontes internas, os demais países que compõem a Pan-Amazônia também contribuem significativamente para o aumento da carga de mercúrio na região, especialmente por meio da atividade garimpeira. Nas últimas décadas, observou-se um acentuado aumento nas importações de mercúrio por diversos países amazônicos, em parte para atender à crescente demanda da mineração de ouro (GALVIS, 2020). Estimativas recentes apontam que esses países emitem dezenas de toneladas de mercúrio por ano em decorrência da mineração de ouro. As maiores taxas de emissão estão associadas a Colômbia (60 toneladas métricas/ano), Bolívia (45 t/ano), Peru (26 t/ano), Brasil (23 t/ano), Equador (18 t/ano) e Guiana (11 t/ano), seguidos por Suriname, Venezuela e Guiana Francesa, com aproximadamente 6 toneladas métricas anuais cada. Esse uso desenfreado, despeja grandes quantidades de mercúrio nos rios que abastecem as bacias da Amazônia Legal, reforçando a proporção transfronteiriça da contaminação e agravando os riscos ambientais e à saúde nos países amazônicos.

Além da mineração de ouro, outras atividades podem intensificar o ciclo biogeoquímico do mercúrio na região Amazônica, como o desmatamento, queimadas

e construção de hidrelétricas (CRESPO-LÓPEZ et al., 2023). Geralmente, as queimadas estão associadas ao desmatamento, e nos últimos anos têm-se observado um aumento anual no número de queimadas na região Amazônica (IPAM, 2024), que pode estar relacionada tanto com ações antrópicas quanto com mudanças climáticas. Ainda, devido seus recursos hídricos, a Amazônia é explorada para geração de energia elétrica por meios de construção de usinas hidrelétricas. Calcula-se que aproximadamente 158 destas estejam em funcionamento e 351 projetos em andamento (FLECKER et al., 2022).

As intensas atividades humanas, aliadas às características únicas do solo e das águas amazônicas, resultam em um cenário de mobilização de mercúrio de extrema complexidade. Assim, a Amazônia é reconhecida como uma das principais fontes de emissão de mercúrio no mundo, e às condições antropogênicas e naturais da região representam uma grave ameaça à saúde pública das populações locais expostas a esse elemento (BASU et al., 2023).

Embora a exposição aguda ao mercúrio ocorra em algumas regiões, a exposição crônica a doses menores associadas ao consumo de alimentos contaminados predomina no mundo (SKALNY et al., 2022). Segundo a UNEP, as populações mais expostas são as que consomem peixes e frutos do mar contaminados com grande frequência (UNEP, 2019), como as populações da Amazônia.

As comunidades ribeirinhas estão entre os povos tradicionais que compõem a diversidade amazônica, e são consideradas uma das mais representativas (LIRA & CHAVES, 2015). Para essas populações, além do pescado representar valores culturais e econômicos, ele é a principal fonte proteica e consiste na base alimentar destas pessoas (MACHADO et al., 2021). O consumo de peixe nessas comunidades varia de 4 a 14 vezes por semana (OLIVEIRA et al., 2010). Esse padrão de consumo dos ribeirinhos amazônicos é um dos maiores do mundo e ultrapassa as referências para consumo de peixes estabelecidas por agências internacionais (EPA-FDA). Ainda, é sabido que a ingestão de peixes contaminados está ligada à exposição humana ao mercúrio entre essas populações (CRESPO-LOPEZ et al., 2023).

De fato, diversas comunidades tradicionais da região, dentre elas os ribeirinhos, estão expostas por longos anos a concentrações elevadas de mercúrio devido a ingestão de peixes contaminados (HACON et al., 2020, MENESES et al., 2022). Essa

exposição crônica e contínua das populações amazônicas é um grave problema, pois, mesmo em baixas concentrações, a exposição ao mercúrio pode acarretar sérios danos à saúde (WHO, 2017).

Recentemente, uma revisão sistemática abrangendo todo o território amazônico demonstrou que os ribeirinhos apresentam uma média de 10,61 µg/g de mercúrio no cabelo (MARTOREDJO et al., 2024). Essas concentrações de mercúrio encontrados nestas comunidades excedem consideravelmente os valores de equivalência estipulados para mercúrio no cabelo, de até 1 µg/g para UNEP e 2,3 µg/g para OMS (CRESPO-LÓPEZ et al., 2023). Além da investigação das concentrações de exposição, alguns trabalhos também investigaram os efeitos do mercúrio na saúde de populações expostas. Na Amazônia, esses estudos focaram inicialmente nos efeitos neurológicos (revisado por SANTOS-SACRAMENTO et al., 2021). Posteriormente, outros impactos foram investigados, incluindo efeitos imunológicos (revisado por DOREA & MARQUES, 2016; PASSOS et al., 2008), danos citogenéticos (revisado por PASSOS et al., 2008) e toxicidade cardiovascular (DÓREA et al., 2005; FILLION et al., 2006).

Apesar da investigação sobre a exposição ao mercúrio na região amazônica ter iniciado na década de 90, o aumento significativo nos últimos anos com a intensificação de atividades humanas que liberam o metal na região precisa de uma análise atualizada desses fatores para traçar o perfil de emissão e mobilização de mercúrio na Amazônia, assim como a forma em que essa dinâmica afeta a saúde pública e o meio ambiente em escala global. Ainda, embora diversos trabalhos na literatura tenham investigado a exposição mercurial em populações amazônicas, torna-se essencial discutir as concentrações de exposição encontrados nestes indivíduos, a ingestão de metilmercúrio (MeHg) por meio do consumo de peixes contaminados e a adequação das diretrizes internacionais para consumo de metilmercúrio à realidade local. Este último aspecto destaca a importância de investigar essas populações, que se diferenciam significativamente das demais encontradas no mundo devido ao alto consumo de peixes com concentrações elevadas de mercúrio.

I.1.4. Exposição ao mercúrio e doenças crônicas não-transmissíveis

As Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT), que incluem enfermidades como doenças cardiovasculares, neurológicas, respiratórias, cânceres e diabetes, são responsáveis por aproximadamente 74% das mortes no mundo, resultando também em menor qualidade de vida e impactos socioeconômicos (WHO, 2023a). Ainda, 77% de todas as mortes por DCNT ocorrem em países de baixa e média renda (WHO, 2023), que são menos preparados para tais impactos. No Brasil, a porcentagem se assemelha aos dados mundiais, com 72% das mortes resultantes de DCNTs (OLIVEIRA et al., 2023).

As DCV são as principais causas de mortalidade por DCNTs no Brasil e no mundo (OLIVEIRA et al., 2023; WHO, 2023a). Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, as DCV representam aproximadamente um terço das mortes no Brasil, gerando um custo anual de mais de R\$ 1 bilhão ao Sistema Único de Saúde (SUS) (OLIVEIRA et al., 2023). Além de provocar mortes prematuras, as DCV afetam a qualidade de vida e a independência dos indivíduos, impactando diretamente a produtividade e a renda familiar e gerando um efeito ainda mais significativo na economia.

Além das DCV, as doenças neurodegenerativas também afetam milhões de pessoas e representam impactos na qualidade de vida e autonomia da população. Segundo a OMS, a Doença de Alzheimer (DA) e outras demências ocupam a sétima posição entre as principais causas de morte no mundo (WHO, 2023b). Embora os dados epidemiológicos sobre doenças neurodegenerativas ainda sejam escassos no Brasil, informações do Ministério da Saúde apontam que aproximadamente 2 milhões de pessoas no país possuem alguma forma de demência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). No entanto, acredita-se que esses números sejam subestimados, uma vez que se baseiam em poucos estudos realizados na região sudeste do Brasil (RENADE, 2023). De qualquer modo, a realidade é que os custos anuais para demência no Brasil alcançam R\$ 96,7 bilhões (RENADE, 2023).

Esses dados sobre DCNT são preocupantes em populações expostas a mercúrio, uma vez que tanto a cardiotoxicidade (HOUSTON, 2011; GENCHI et al., 2017; HU et al., 2021) quanto neurotoxicidade (revisado por BRANCO et al., 2021) já foram associadas à exposição humana ao metal. Vale destacar também que investigações recentes encontraram efeitos no sistema cardiovascular (HU et al., 2021) e no sistema nervoso central (TAKEUCHI et al., 2022) associados a

concentrações mais baixas de exposição, a partir de 2 µg/g de mercúrio. Esse cenário é ainda mais crítico nas populações amazônicas, levando em consideração que os últimos trabalhos de revisão nessas populações apontaram concentrações de mercúrio elevadas, sendo superior aos valores encontrados em outras populações expostas no mundo.

As consequências da exposição mercurial podem compreender diversos danos à saúde, incluindo neurológicos, cardiovasculares, renais, digestivos, pulmonares, imunológicos e dermatológicos (WHO, 2021a; ATSDR, 2022). Nesse contexto, existem condições que determinam a ocorrência e a gravidade desses danos como a espécie de mercúrio, a via, a dose, o tempo de exposição, a idade ou o estágio de desenvolvimento da pessoa exposta (WHO, 2017; WHO, 2021). O metilmercúrio é a principal forma de exposição ao mercúrio para os seres humanos através do consumo de peixe, pois cerca de 90% do mercúrio total presente nos peixes encontra-se nessa forma (COMISSÃO EUROPEIA, 2006). Essa forma orgânica não desempenha nenhuma função fisiológica conhecida e é considerada uma das mais tóxicas, devido à sua rápida absorção e distribuição no organismo, facilidade em atravessar barreiras celulares e excreção lenta (WHO, 2021).

1.1.4.1 Exposição ao mercúrio e neurotoxicidade

A neurotoxicidade é o processo mais comumente identificado na intoxicação aguda por mercúrio. O metilmercúrio pode ocasionar danos tanto ao Sistema Nervoso Central quanto ao Periférico, e estes danos estão relacionados as concentrações de exposição, fase da vida durante a exposição e aos tipos de células afetadas (FUJIMURA & USUKI, 2022). O metilmercúrio se liga a grupos tióis nos resíduos de cisteína (Cys), formando o complexo MeHg-Cys. Esse complexo se assemelha estruturalmente ao aminoácido metionina (Met), o que permite sua utilização pelo transportador de aminoácidos neutros (LAT) por meio de mimetismo molecular. Dessa forma, o metilmercúrio consegue ultrapassar a barreira hematoencefálica (BHE) e adentrar o sistema nervoso central. No entanto, seu transporte de saída pela barreira é limitado, resultando no acúmulo do metal (BRANCO et al., 2021).

Estudos de revisão indicam que a toxicidade do mercúrio no sistema nervoso possui múltiplas causas, que envolvem mecanismos celulares e moleculares, que estão associadas principalmente à neuroinflamação, estresse oxidativo, desequilíbrio

energético celular, distúrbios na sinalização celular, danos ao DNA e morte celular (BRANCO et al., 2021; NOVO et al., 2021; KANG et al., 2024; LEAL-NAZARÉ et al., 2024; WU et al., 2024) (Figura 1).

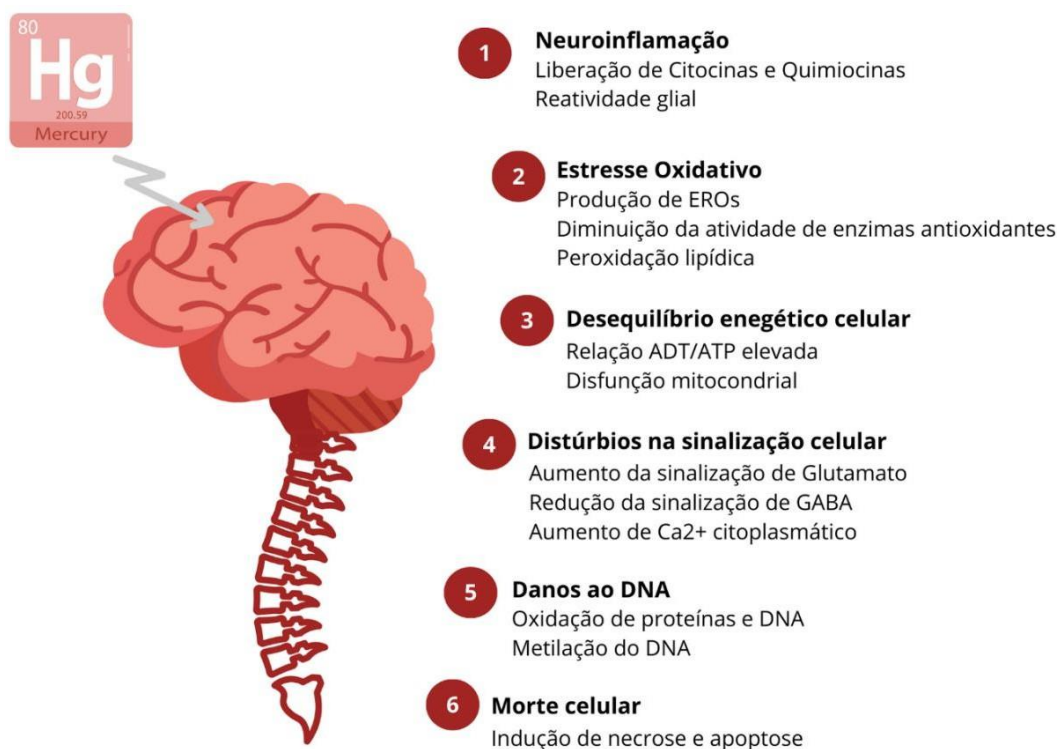


Figura 1. Diferentes mecanismos de toxicidade do metilmercúrio sobre o Sistema Nervoso. Fonte: autoria própria.

A neurotoxicidade do metilmercúrio é amplamente conhecida por meio de estudos de intoxicação, mesmo em baixas concentrações de exposição. Os riscos e os sintomas neurológicos são diversos e podem variar de acordo com a fase de desenvolvimento dos indivíduos expostos (WHO, 2024; USEPA, 2024). O sistema nervoso em desenvolvimento é o mais vulnerável aos danos causados pelo metilmercúrio, porém, o sistema de indivíduos adultos também pode ser prejudicado, principalmente em exposições ambientais crônicas (NOVO et al., 2021).

Ao longo dos anos, diversos estudos epidemiológicos apontaram vários danos neurológicos associados a exposição mercurial. Os principais sintomas neurológicos incluem alterações cognitivas (perda de memória, resposta mental lenta e falta de atenção), distúrbios na linguagem, problemas motores, déficits visuais e auditivos, alterações de humor e comportamento (WHO, 2024; USEPA, 2024). Nosso estudo recente revelou que populações cronicamente expostas ao mercúrio na Amazônia apresentam principalmente déficits visuais e motores (revisado por SANTOS-

SACRAMENTO et al., 2021). Em crianças expostas nessa região, a presença do metal está associada a distúrbios de linguagem, baixos índices de desenvolvimento mental e psicomotor, além de atrasos na aquisição de marcos importantes, como andar e falar (SANTOS-SACRAMENTO et al., 2021).

1.1.4.2 Exposição ao mercúrio e cardiotoxicidade

Embora a neurotoxicidade do mercúrio represente o aspecto tóxico mais explorado pela ciência nos últimos anos (SANTOS-SACRAMENTO et al., 2021), estudos epidemiológicos passaram a apontar as possíveis contribuições da exposição mercurial em doenças ligadas ao coração, nas quais os efeitos no sistema cardiovascular foram encontrados com concentrações de metilmercúrio muito abaixo das que eram associados a sintomas neurológicos (VIRTANEN et al., 2007). Nesse contexto, o desenvolvimento de DCV é um dos efeitos mais preocupantes associados à exposição crônica a baixas concentrações de mercúrio em adultos (MOZAFFARIAN, 2009).

As alterações que o mercúrio causa no organismo humano podem influenciar direta ou indiretamente no desenvolvimento de alterações cardiovasculares (LARSEN et al., 2018). Algumas revisões da literatura demonstraram alguns mecanismos do mercúrio no sistema cardiovascular em estudos in vitro, experimentais e com humanos (MOZZAFARIAN et al., 2009; HOUSTON et al., 2011; HOUSTON et al., 2014, GENCHI et al., 2017) (Figura 2). As consequências vasculares desses mecanismos incluem o aumento do estresse oxidativo, redução da defesa antioxidante, comprometimento da função imunológica, inflamação, disfunção do músculo liso vascular e do endotélio, além de trombose e alterações mitocondriais (HOUSTON, 2014; SEVIM et al., 2020). Esses processos resultam em diversos desfechos cardiovasculares como aterosclerose, arritmia, acidente vascular encefálico, cardiomiopatia, doença coronariana, doença cardíaca isquêmica, hipertensão, entre outras (revisado por HOUSTON, 2011; HOUSTON, 2014).

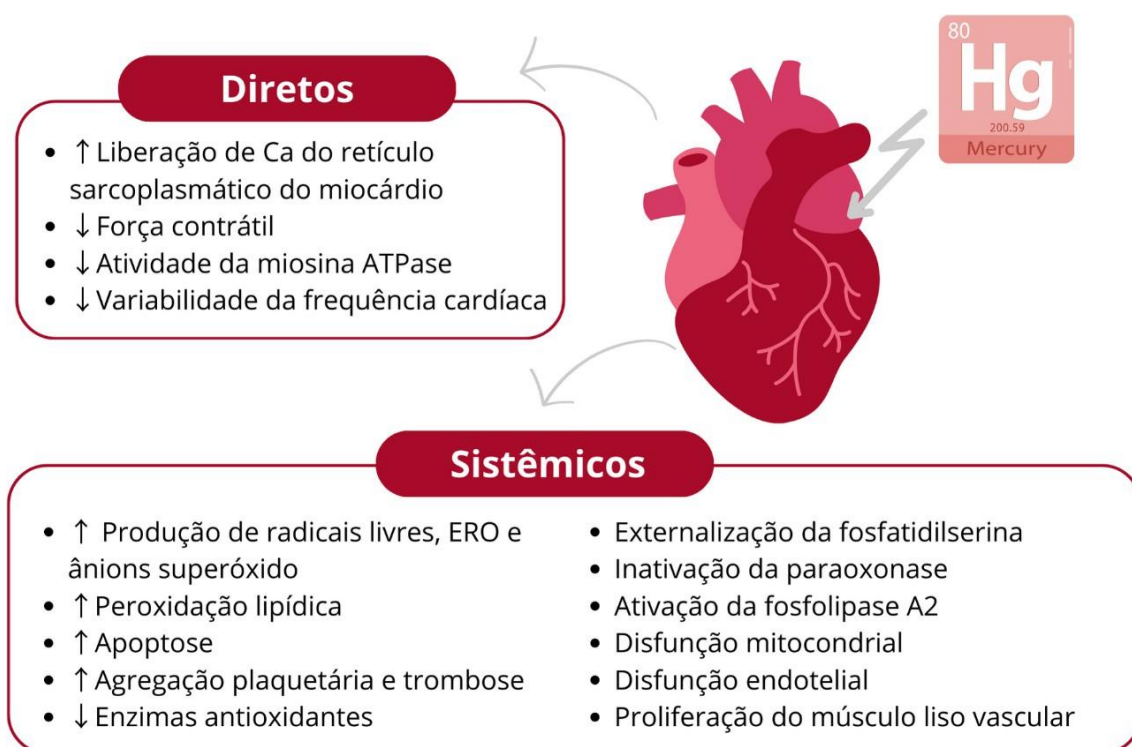


Figura 2. Mecanismos diretos e indiretos de toxicidade do mercúrio no sistema cardiovascular. Fonte: autoria própria.

Os diferentes achados na literatura sobre essa associação entre exposição ambiental ao mercúrio e o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares devem-se principalmente as concentrações do metal em que estas distintas populações estão expostas (SUN et al., 2021). Recentemente, uma meta-análise encontrou uma associação positiva entre hipertensão e exposição ao mercúrio em populações que apresentam concentrações de mercúrio no cabelo acima de 2 µg/g (HU et al., 2018). Posteriormente, estes achados foram reforçados por outro trabalho do mesmo grupo que avaliou a associação entre exposição ao mercúrio e o risco de desfechos cardiovasculares fatais/não-fatais em adultos (HU et al., 2021). Os achados dessa revisão sistemática e meta-análise demonstram que a exposição mercurial foi associada ao aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares, e ainda, observou uma relação de dose-resposta em forma de “J”, onde os riscos para todas as doenças cardiovasculares fatais/não-fatais, após uma queda inicial, aumentam consideravelmente a partir de uma concentração de 2 µg/g de mercúrio no cabelo (HU et al., 2021). Os resultados desta meta-análise mostram que as doses de referência adotadas por agências reguladoras internacionais, que se baseiam principalmente em

sintomas neurológicos do metilmercúrio, precisariam serem revisadas em função do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade (HU et al., 2021).

Alguns dos nossos estudos com populações na Amazônia já demonstraram a alta prevalência de hipertensão e de síndrome metabólica em populações ribeirinhas (ARRIFANO et al., 2018a, ARRIFANO et al., 2021). Assim, hipotetizamos uma provável associação entre exposição mercurial e o risco de doenças cardiovasculares nessas populações (ARRIFANO et al., 2018a; ARRIFANO et al., 2021; MACHADO et al., 2021).

1.1.4.3 Risco cardiovascular

A predição de doenças cardiovasculares é de grande importância como meio de analisar a probabilidade de desenvolvimento futuro de qualquer doença ligada ao coração, possibilitando ações preventivas em indivíduos que possuem maiores chances do aparecimento desses acometimentos. O risco cardiovascular pode então ser determinado pela associação de fatores modificáveis e não modificáveis, que podem levar ao aparecimento de uma doença cardiovascular ao longo da vida (DE JESUS BISPO et al., 2019; BEHBODIKHAH et al., 2021). Os fatores modificáveis estão relacionados ao estilo de vida (má alimentação, sedentarismo, tabagismo, obesidade, alcoolismo, dislipidemias, entre outros), podendo ser prevenidos ou tratados, e os não modificáveis são aqueles sem capacidade de alteração (sexo, idade, etnia) (DE SEIXAS-NASCIMENTO et al., 2012).

Nos últimos anos, têm-se discutido o papel das apolipoproteínas (Apos) para prever o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. As apolipoproteínas são proteínas séricas que constituem a superfície de lipoproteínas, desempenhando diversas funções no metabolismo, transporte, modulação da atividade e ligação lipídica (FALUDI et al., 2017; LI, et al., 2023). Elas podem ser classificadas em apolipoproteínas A, B, C, D E (LI, et al., 2023). A apolipoproteína B (ApoB) é considerada um dos principais fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares (VISSEREN et al., 2021; OWCZAREK et al., 2023). Ela integra lipoproteínas de baixa densidade, como quilomícrons, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL) (BEHBODIKHAH et al., 2021), enquanto a apolipoproteína A-I (ApoA-I) constitui lipoproteínas de alta densidade (HDL) (DEVARAJ et al., 2023).

Portanto, a razão ApoB/ApoA-I reflete um balanço entre partículas aterogênicas e antiaterogênicas, sendo considerado um marcador forte e preciso para risco de doenças cardiovasculares (ZHENG et al., 2019; revisado por BEHBODIKHAH et al., 2021; WALLDIUS et al., 2021). Alguns estudos de coorte mostraram uma relação entre o aumento do índice ApoB/ApoA-I e maior risco para qualquer desfecho cardiovascular (WALLDIUS et al., 2001; HOLME et al., 2008; YUSUF et al., 2004; MACQUEEN et al., 2008; WALLDIUS et al., 2021). Um recente trabalho investigou o risco a longo prazo de doenças cardiovasculares relacionados a alterações em apolipoproteínas e demonstrou que o aumento na relação ApoB/ApoA-I está fortemente associado com maiores riscos de desenvolvimento de eventos cardiovasculares adversos maiores (WALLDIUS et al., 2021). Ainda, ressaltou que em participantes que tiveram eventos cardiovasculares adversos maiores, o índice ApoB/ApoA-1 já demonstrava elevações 20 anos antes do evento ocorrer (WALLDIUS et al., 2021). Vale ressaltar que este preditor é considerado tão sensível que o seu aumento pode superar fatores de riscos tracionais como hipertensão, diabetes, obesidade, etc. (TIAN et al., 2019).

1.1.5. Importância da suscetibilidade genética em populações expostas a mercúrio

O desenvolvimento de doenças é raramente atribuído a único fator, geralmente, resulta de uma interação complexa de múltiplos fatores, que envolvem aspectos sociais, ambientais e genéticos. A combinação desses fatores pode atuar de forma aditiva e sinérgica, influenciando no perfil de saúde de um indivíduo (BEHBODIKHAH et al., 2021). Nesse contexto, a suscetibilidade genética pode exercer um papel fundamental no desenvolvimento de doenças, pois, além de revelar características genéticas específicas de cada pessoa, permite investigar como esses fatores genéticos interagem com elementos ambientais, como a exposição a metais. Dessa forma, é possível entender melhor as respostas individuais a essas exposições, que são influenciadas por uma combinação de fatores internos e externos (JONEIDE et al., 2019).

As variações genéticas podem afetar a toxicidade do mercúrio e seus impactos na saúde, resultando em respostas variadas entre indivíduos expostos às mesmas condições (ANDREOLI & SPROVIERI, 2017; CRESPO-LOPEZ et al., 2023). Dessa forma, são consideradas fatores preditivos na toxicidade de metais (JONEIDE et al.,

2019), pois determinados genótipos podem aumentar a susceptibilidade ou promover maior tolerância aos efeitos tóxicos em diferentes indivíduos.

A investigação dessas perspectivas é essencial para abordagens de prevenção, identificação precoce e tratamento de doenças, uma vez que, intervindo em um ou mais fatores (sociais e ambientais) pode-se reduzir o risco de desenvolvimento de várias doenças. Ainda assim, a epidemiologia genética relacionada ao risco de doenças crônicas não transmissíveis (por exemplo, doenças cardiovasculares ou neurodegenerativas) tem sido pouco estudadas em populações que vivem na Amazônia.

1.1.5.1 Polimorfismos associados à suscetibilidade: as apolipoproteínas

Para entender melhor a relação entre variabilidade genética e efeitos do mercúrio, é necessário investigar polimorfismos relacionados aos efeitos de interesse, como por exemplo, polimorfismo relacionados ao risco cardiovascular ou doenças neurodegenerativas. Nos seres humanos, as variações de DNA mais comuns são os Polimorfismos de Nucleotídeo Simples (SNPs) (Gundacker et al., 2010). Alguns genes investigados são os das apolipoproteínas (Apos). As Apos são uma família de proteínas formadas pelas apolipoproteínas A (ApoA), B (ApoB), C (ApoC), D (ApoD) e E (ApoE) (LI et al., 2023), que participam do metabolismo lipídico, influenciando na biologia vascular (revisado por METHA & SHAPIRO, 2022). Sendo assim, alterações nos genes de Apos são considerados marcadores genéticos para doenças ligadas ao metabolismo lipídico. Nos últimos anos, polimorfismos nos genes ApoA-V (APOA-V), apolipoproteína B (APOB) e apolipoproteína E (APOE) têm sido associados a doenças cardiovasculares (RATHER E DHAWAN, 2016; revisado por VLAD et al., 2019). Ainda, os polimorfismos da APOE também estão relacionados a doenças neurodegenerativas (revisado por MAHLEY, 2016; ARRIFANO et al., 2018b).

Modificações no gene APOB (que codifica a ApoB) podem alterar os níveis séricos de lipídios (revisado por BENN, 2009). O APOB se localiza no braço curto do cromossomo 2 e é considerado altamente polimórfico (ALVES et al., 2020). Um dos polimorfismos mais estudados deste gene é o Polimorfismo de Nucleotídeo Simples (SNP-sigla em inglês) rs693, que foi significativamente associado a aumento nos níveis de ApoB, colesterol total, LDL, triglicerídeos e diminuição de HDL em diferentes populações segundo uma meta-análise (NIU et al., 2017). Esse polimorfismo está

situado no éxon 26 do APOB e configura uma substituição de guanina por adenina (XIAO et al., 2015; TAMBURUS et al., 2018).

Alterações no gene APOA-V (que codifica a Apolipoproteína A-V) também têm sido investigadas devido sua associação com eventos cardiovasculares. A ApoA-V está relacionada majoritariamente a lipoproteínas ricas em triglicérides (quilomícrons e VLDL) e também foi encontrada no HDL (HUBACEK, 2020). O gene APOA-V está posicionado no braço longo do cromossomo 11 dentro do cluster gênico de APOA1/C3/A4/A5 (AU et al., 2017). Os SNPs deste gene têm sido considerados importantes para o desenvolvimento de diversos eventos decorrentes da alteração do metabolismo de triglicérides (LUIS et al., 2021). Um dos mais investigados em diversas populações é o rs662799, devido estar situado na região promotora podendo afetar a expressão do gene APOA-V (FAHRIOGLU & ERGOREN, 2018). Esta variante está associada ao aumento dos níveis de triglicérides e consequentemente uma maior associação com o risco de doenças cardiovasculares (LUIS et al., 2021). Meta-análises relacionaram a presença da variante com aparecimento de doença coronariana, acidente vascular cerebral isquêmico e síndrome metabólica (YE et al., 2015; AU et al., 2017; HECHMI et al., 2020).

Um dos principais marcadores também investigados é o gene da ApoE, devido sua influência em diversas doenças nos seres humanos (WINDHAM & COHEN, 2023). A ApoE exerce uma importante função no transporte e metabolismo lipídico tanto no cérebro quanto na circulação periférica, tendo uma associação bem estabelecida com doenças neurodegenerativas e cardiovasculares (RASMUSSEN & FRIKKE-SCHMIDT, 2023). Essa proteína extracelular é a principal constituinte de quilomícrons, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e de um grupo de lipoproteínas de alta densidade (HDL) (ARRIFANO et al., 2018b). A ApoE é codificada pelo gene APOE, localizada no braço curto do cromossomo 19, onde a associação de duas alterações polimórficas (rs7412 C/T e rs429358 C/T) resulta em três variantes (APOE2, APOE3 e APOE4), que se diferenciam pela composição de aminoácidos nas posições 112 e 158 (revisado por ABONDIO et al., 2019; KHALIL et al., 2021), e apresenta seis genótipos diferentes ($\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ e $\epsilon 4/\epsilon 4$) (MAHALEY et al., 2016; ARRIFANO et al., 2018b). Cada uma destas isoformas está relacionada com modificações importantes na função e estrutura da molécula da proteína (LIAMPAS et al., 2023).

Sendo assim o estudo de polimorfismos como os discutidos para os genes APOA-V, APOB e APOE são de extrema importância, pois além de estarem associados ao metabolismo lipídico, são considerados marcadores genéticos, podendo determinar uma maior proteção ou suscetibilidade ao aparecimento de doenças. Ainda, não se sabe a possível associação desses polimorfismos com a prevalência de doenças não comunicáveis nas populações amazônicas e como estão relacionados com a exposição ao metilmercúrio. Mesmo sabendo dos efeitos mercúrio no sistema cardiovascular, até o momento, nenhum outro trabalho havia proposto avaliar a relação entre risco cardiovascular relacionado a apolipoproteínas e a exposição mercurial em populações amazônicas.

Ainda, o estudo da distribuição genotípica de polimorfismos relacionados ao aparecimento de doenças é importante para comparação do perfil de distribuição entre diferentes populações e também para identificação da frequência de alelos ou genótipos considerados de risco em uma determinada população. Essa investigação se torna ainda mais necessária em populações ribeirinhas amazônicas, onde os dados epidemiológicos são ainda mais escassos e por se tratar de um grupo com difícil acesso aos serviços básicos de saúde e que sofre diretamente com os impactos ambientais na Amazônia. Desse modo, torna-se importante a avaliação do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e neurodegenerativas a partir da suscetibilidade genética e como se comporta a distribuição de polimorfismos de apolipoproteínas relacionados a estas doenças.

I.2. OBJETIVOS

Este estudo visa analisar a conexão entre a contaminação por mercúrio e problemas de saúde, fornecendo dados valiosos para o aprimoramento das práticas de vigilância e saúde pública. Para isso, objetivou-se: i) explorar o cenário das notificações de casos suspeitos/confirmados de exposição/intoxicação humana ao mercúrio (Capítulo II - Artigo I), mostrando o número reduzido de casos encontrados na região amazônica; ii) revisar teoricamente o conhecimento sobre a elevada contaminação por mercúrio na região amazônica e exposição das suas populações (Capítulo III - Artigo II), o que demonstra ainda mais a existência da subnotificação nessa região; e iii) realizar um estudo epidemiológico transversal em populações ribeirinhas da Amazônia sobre o risco cardiovascular relacionado ao mercúrio (Capítulo IV - Artigo III).

I.3. METODOLOGIA

I.3.1. Extração de dados do SINAN

Para analisar os registros de exposição e intoxicação por mercúrio no Brasil, foram utilizados dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), disponibilizados pelo Ministério da Saúde, abrangendo o período de 2007 a 2022.

Os arquivos foram obtidos por meio da plataforma online oficial, e a extração seguiu um protocolo padronizado. Dois pesquisadores realizaram a análise dos dados de forma independente e sistemática, garantindo a reprodutibilidade e a minimização de erros.

A seleção dos casos seguiu as seguintes etapas:

- a) Identificação inicial dos registros: Localização ativa de notificações claramente classificadas como exposição/intoxicação por mercúrio dentro da base de dados do SINAN.
- b) Busca por palavras-chave: Utilização da ferramenta de busca do Microsoft Excel para identificar registros adicionais contendo termos específicos relacionados à exposição ao mercúrio. Foram considerados termos em português, com e sem acentos, para capturar variações na nomenclatura utilizada no preenchimento das fichas de notificação (amálgama, azougue, barômetro, bateria, calomelano (nome antigo do mercúrio), cinábrio, esfigmomanômetro, Hg, lâmpada, metal, mercúrio, pilha e termômetro).
- c) Extração e categorização dos dados: Para cada caso identificado, foram extraídas e analisadas diversas variáveis, como: distribuição geográfica (estado e município); faixa etária (adulto, criança, mulher em idade fértil); stado gestacional (para casos de mulheres em idade fértil); código de notificação específico relacionado ao mercúrio, entre outros.
- d) Busca e inclusão de casos com erros de escrita ou digitação.

Foram incluídos registros que indicassem a presença de mercúrio como agente tóxico, ingrediente ativo ou em qualquer outra forma de exposição. Após a seleção dos registros, os autores compararam seus resultados, os quais foram também revisados por um terceiro coautor, a fim de alcançar um consenso sempre que necessário.

I.3.2. Revisão narrativa da literatura

A busca por publicações foi realizada nas bases de dados PubMed, Scielo, Scopus. Foram utilizados os seguintes descritores “Mercury” e “Amazon”, combinados com operador "AND" para refinar os resultados. A seleção seguiu uma busca atualizada na literatura, incluindo artigos científicos, relatórios, estudos relevantes ou publicações que abordam diretamente a contaminação por mercúrio na Amazônia e a exposição ao metal das populações locais.

A análise dos estudos foi conduzida de forma qualitativa e quantitativa, enfatizando os principais achados, lacunas na literatura e implicações para a saúde pública e meio ambiente. As informações extraídas foram organizadas em categorias temáticas para facilitar a discussão dos resultados e a construção de uma visão abrangente sobre o tema.

I.3.3. População de estudo

O estudo incluiu participantes ribeirinhos das ilhas do Lago Tucuruí (latitude - 3.80097, longitude -49.811848) (Figura 3), uma região formada pela construção da Usina Hidrelétrica (UHE) de Tucuruí, considerada a quinta maior do mundo. O município de Tucuruí, localizado na microrregião de mesmo nome e pertencente à mesorregião do Sudeste Paraense, no estado do Pará. De acordo com último censo do IBGE (2022), a área total do município é de 2.084 km², abrigando uma população de 91.306 habitantes.

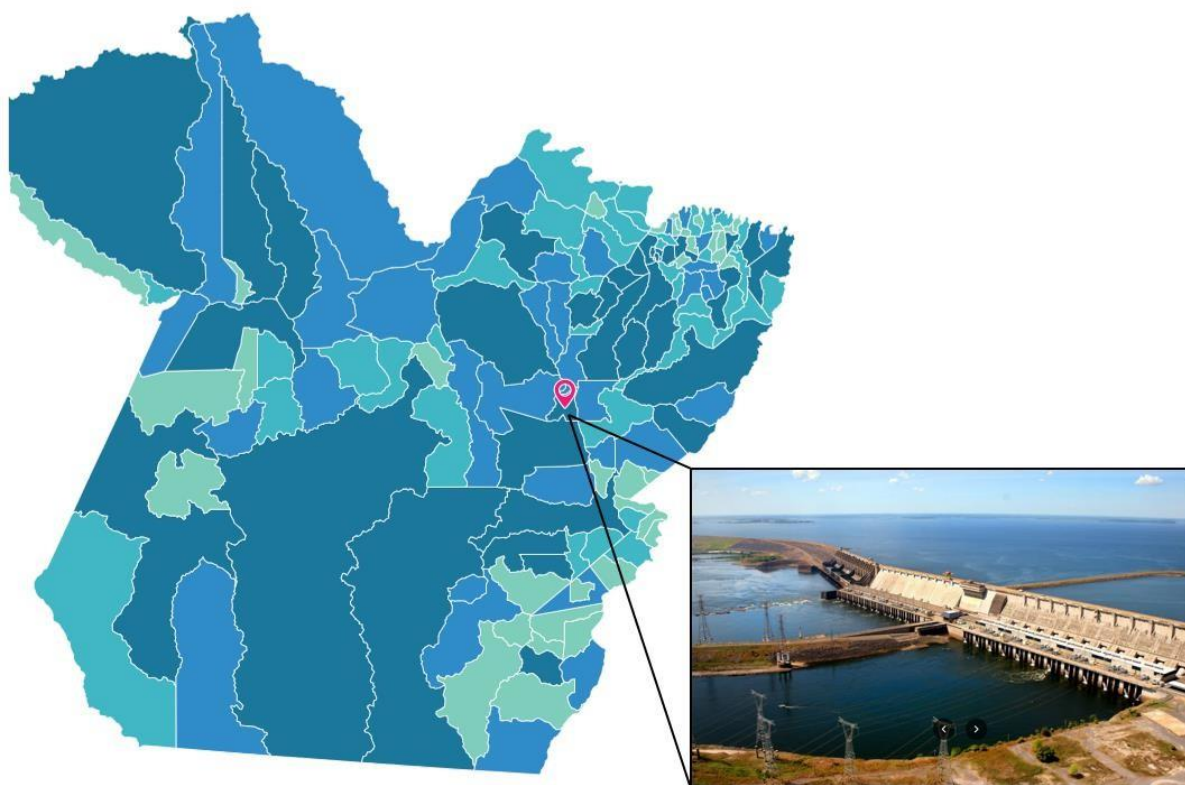


Figura 3. Figura do Estado do Pará destacando o local de estudo (indicado pelo ponto vermelho) e a Usina Hidrelétrica de Tucuruí, localizada no canto inferior direito. A imagem foi adaptada do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pa/tucuruí/panorama>.

I.3.4. Critérios de inclusão e exclusão

Foram selecionados para o estudo adultos de ambos os sexos, com idades entre 18 e 70 anos, residentes há pelo menos dois anos em comunidades ribeirinhas do município e que consumiam peixe na alimentação pelo menos cinco vezes por semana. Foram excluídos do estudo os participantes que não possuíam acesso venoso adequado, apresentavam quantidade insuficiente de soro ou que recusaram a doação de sangue.

I.3.5. Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/Brasil, CAAE nº 43927115.4.0000.0018) e seguiu as diretrizes da STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) (VON ELM et al., 2007) para estudos transversais. Os participantes do Lago Tucuruí concordaram em fornecer dados antropométricos, pressão sanguínea, além de amostras de sangue

e cabelo. Antes da coleta, todos foram devidamente informados sobre os objetivos do estudo e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), autorizando as análises realizadas. Mesmo após o consentimento por escrito, foi respeitada a vontade do participante caso este decidisse alterar sua decisão em relação à doação de qualquer dado ou amostra.

I.3.6. Coletas de dados e amostras

A coleta de dados e amostras deste estudo transversal foi realizada anualmente entre 2015 e 2018, por meio de expedições na região de Tucurí. O projeto foi previamente divulgado por rádio local, reuniões e comunicações diretas com agentes comunitários de saúde. As amostras foram obtidas de participantes voluntários em locais de encontro da comunidade, como escolas.

I.3.6.1. Dados antropométricos

Os dados antropométricos coletados no estudo incluíram sexo, idade, peso, altura, e circunferências do pescoço e da cintura. O peso foi medido em uma balança digital calibrada, com os participantes no centro da balança, descalços, em pé e sem acessórios. Para as medições foi utilizada uma fita métrica não elástica de 2 m de comprimento, com precisão de 0,1 cm. A altura foi medida com uma fita métrica fixada no local de coleta, com os participantes em posição vertical e os braços estendidos ao longo do corpo. Enquanto as circunferências do pescoço e da cintura foram obtidas com uma fita, com o participante em postura ereta. A circunferência da cintura foi medida no plano horizontal, entre as costelas mais baixas e a crista ilíaca (ARRIFANO et al., 2021b; MACHADO et al., 2021).

I.3.6.2. Pressão arterial

A pressão arterial foi aferida utilizando um aparelho automático de pulso, com os participantes em repouso por 5 minutos antes da primeira medição. Foram realizadas duas medições com intervalos de 10 minutos, e o valor final foi a média das duas medições.

I.3.6.3. Coleta de sangue

A coleta de sangue foi feita em jejum, com aproximadamente 10 ml de sangue venoso sendo extraído e dividido em dois tubos vacutainer. Um tubo com EDTA foi utilizado para a realização de genotipagem, enquanto o outro, com fator ativador de

coágulo, foi destinado a análises sorológicas e bioquímicas. O sangue foi centrifugado a 3.000 rpm por 15 minutos, e o soro foi separado e congelado para transporte e análises subsequentes. As análises bioquímicas foram realizadas no campo, e amostras de soro foram congeladas, armazenadas e transportadas para testes futuros.

1.3.6.4. Coleta de cabelo

Foram coletadas aproximadamente 0,1 g de cabelo da região occipital com tesouras inoxidáveis devidamente higienizadas com etanol (P.A.). As amostras de cabelo foram armazenadas em envelopes de papel identificados com o nome de cada participante, e todo o processo (coleta, lavagem, armazenamento e análise) seguiu os protocolos recomendados pela International Atomic Energy Agency (FARIAS et al., 2008).

1.3.7. Quantificação de mercúrio no cabelo

As quantificações de mercúrio foram realizadas em colaboração com o Departamento de Química Analítica e Tecnologia dos Alimentos da Faculdade de Ciências Ambientais da Universidade de Castilla-La Mancha (UCLM, Espanha).

A técnica foi previamente descrita pelo nosso grupo (ARRIFANO et al., 2018a.; 2018d) (Figura 4). Em resumo, a extração de mercúrio foi realizada por digestão ácida, utilizando aproximadamente 0,1 g de amostra de cabelo e 10 mL de ácido nítrico 6N em um sistema de micro-ondas com vasos fechados, que foram irradiados a 80 °C por 5 minutos. Para garantir o controle de qualidade da análise, em cada lote de extração foi preparado um branco, seguindo o mesmo procedimento. Após a digestão, obtiveram-se extratos límpidos.

Para a análise do mercúrio total, os extratos foram analisados por Espectrometria de Massa com Plasma Indutivamente Acoplado (ICP-MS, Thermo Fisher Corporation), após a diluição adequada. Para a determinação das espécies de mercúrio (metilmercúrio, MeHg, e mercúrio inorgânico, IHg), foi realizada a derivatização. Para a derivatização, utilizou-se 2 mL do extrato ácido obtido, ao qual foi corrigido o pH para 3,9 utilizando 5 mL de tampão ácido acético-acetato de sódio 0,1 M e amônia (30%). Em seguida, foram adicionados 2 mL de hexano e 500 µL de Tetraetilborato de Sódio (NaBEt₄) a 3% (p/v), e a mistura foi agitada manualmente por 5 minutos.

Após a agitação, a mistura foi centrifugada a 600 g por 5 minutos, e a camada orgânica foi transferida para um frasco de vidro cromatográfico, sendo armazenada a -18 °C até a análise por Espectrometria de Fluorescência Atômica acoplada à Cromatografia Gasosa (GC-pyro-AFS).

A quantificação das espécies de mercúrio foi realizada seguindo a técnica “padrão-amostra-padrão”, onde cada amostra foi analisada em triplicata, com medições realizadas antes e depois de um padrão, e os resultados foram expressos como média e desvio padrão. Além disso, os brancos foram analisados periodicamente entre amostras e padrões para corrigir quaisquer variações nos sinais cromatográficos.

Para o controle de qualidade da análise de mercúrio, foi utilizado o material de referência certificado cabelo humano ERM-DB001 (Sigma-Aldrich, Brasil).

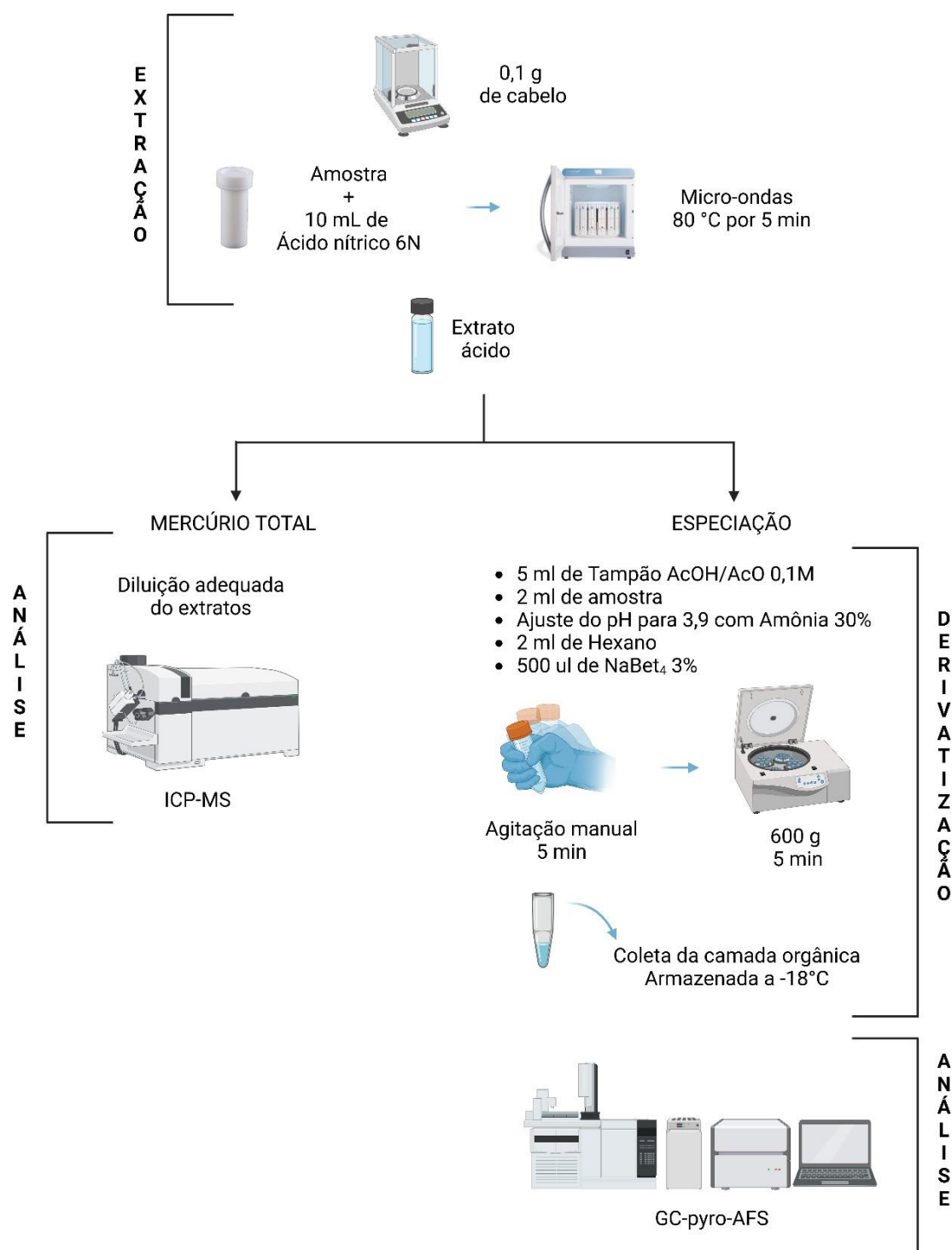


Figura 4. Esquema ilustrativo da metodologia para determinação de mercúrio total e especiação de mercúrio em amostras de cabelo. A extração de mercúrio total é realizada por digestão ácida seguida de análise por espectrometria de massa com plasma acoplado (ICP-MS). Para a especiação do mercúrio, as espécies metilmercúrio (MeHg) e mercúrio inorgânico (IHg) são separadas e derivatizadas, sendo posteriormente analisadas por Espectrometria de Fluorescência Atômica acoplada à Cromatografia Gasosa (GC-pyro-AFS). A figura, de autoria própria, foi criada no BioRender.

I.3.8. Determinação do perfil lipídico

As amostras séricas dos participantes foram analisadas para determinar o perfil lipídico, utilizando kits para determinação de colesterol total (Laborclin, Brasil), colesterol HDL precipitante (Laborclin, Brasil) e triglicerídeos (Laborclin, Brasil). Os testes foram realizados com base em ensaios colorimétricos específicos, seguindo as orientações dos fabricantes dos kits (Laborclin). A análise foi conduzida por espectrofotometria, utilizando um equipamento bioquímico semiautomático (BioPlus 2000).

Para a quantificação do colesterol total e dos triglicerídeos, 10 µL de amostras de soro foram misturados com 1 mL dos reagentes colorimétricos correspondentes, homogeneizados por vórtex e incubados a 37°C por 5 minutos. A determinação de HDL foi realizada com a técnica de precipitação de HDL, onde 250 µL de amostra de soro foram combinados com 50 µL do reagente precipitante de HDL. Após homogeneização por vórtex, a mistura foi centrifugada a 3.500 rpm por 15 minutos. O sobrenadante obtido foi transferido para o reagente de colesterol total, com 10 µL da amostra adicionados a 1 mL do reagente, seguido de incubação por 5 minutos a 37°C. Os valores de colesterol total, triglicerídeos e HDL foram calculados conforme as instruções do fabricante, e as absorbâncias foram medidas a 500 nm.

O nível de LDL foi calculado utilizando a fórmula de Friedewald (1972): $LDL-C = (Colesterol\ total - HDL-C) - (Triglicerídeos/5)$. O colesterol não-HDL foi determinado subtraindo o valor de HDL do colesterol total, seguindo a fórmula: $não-HDL-C = CT - HDL$ (FROST & HAVEL, 1998). Todos os resultados de lipídios foram expressos em mg/dL.

I.3.9. Determinações de apolipoproteínas A-I e B e cálculo do Índice ApoB/ApoA-I

Os níveis de apolipoproteínas A-I e B foram quantificados em amostras de soro por meio de espectrofotometria automatizada, utilizando o equipamento COBAS INTEGRA 400 Plus (Roche). A análise foi realizada seguindo as diretrizes do fabricante (Biotécnica®, Brasil) e em parceria com o Instituto Evandro Chagas. Os valores de referência considerados para a ApoB variaram entre 60 e 155 mg/dL, enquanto para a ApoA-I os valores variam de 110 e 210 mg/dL.

Para cada participante, foi calculado o índice ApoB/ApoA-I com base em estudos anteriores (WALLDIUS et al., 2014). O ponto de corte do índice ApoB/ApoA-I para avaliação do risco cardiovascular foi estabelecido em <0,9 para homens e <0,8 para mulheres (WALLDIUS et al., 2004). A classificação do risco de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) seguiu os seguintes critérios: baixo risco (0,40-0,69 para homens e 0,30-0,59 para mulheres), risco moderado (0,70-0,89 para homens e 0,60-0,79 para mulheres) e alto risco (0,90-1,10 para homens e 0,80-1,00 para mulheres) (WALLDIUS et al., 2012).

I.3.10. Genotipagem das apolipoproteínas (ApoA-V, ApoB e ApoE)

I.3.10.1. Extração de DNA

A extração do DNA genômico foi realizada a partir de 200 µL de sangue total das amostras, utilizando o PureLink® Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen), seguindo as instruções fornecidas pelo fabricante. Após a extração, a quantificação do DNA foi realizada utilizando fluorimetria, empregando o Qubit® 3.0 Fluorometer (Invitrogen/Life Technologies) com o kit Qubit® dsDNA BR Assay Kits, permitindo uma medição precisa da concentração de DNA genômico nas amostras.

I.3.10.2. Amplificação por PCR em tempo real

A análise dos genótipos das apolipoproteínas A-V (APOA-V), B (APOB) e E (APOE) foi realizada por PCR em tempo real utilizando o equipamento StepOne Plus Real Time PCR (Applied Biosystems, 96 poços) e o TaqMan® Genotyping Assay (Applied Biosystems). Os polimorfismos de nucleotídeo simples (SNPs) escolhidos foram: rs662799 para APOA-V, rs693 para APOB, rs429358 (posição 112) e rs7412 (posição 158) para APOE. O método TaqMan® é altamente específico, permitindo a análise de variantes de um SNP por meio de fluoróforos VIC e FAM, que marcam alelos diferentes.

Para cada reação, foi utilizado 5 µL de TaqMan® Genotyping Master Mix, 0,25 µL do TaqMan® SNP Genotyping Assay específico para o gene de interesse, e 50 ng de DNA genômico, completando o volume final de 10 µL. A amplificação foi realizada em duplicata, com controles negativos em todas as reações. A determinação dos genótipos foi realizada com o auxílio do software StepOne™ v2.3 (Applied Biosystems).

I.3.11. Análises estatísticas

A distribuição dos dados foi avaliada utilizando o teste de D'Agostino-Pearson para verificar a normalidade. Os dados não paramétricos foram expressos como medianas e intervalos interquartis. Para comparar as diferenças entre os grupos com alto e baixo teor de mercúrio, foi utilizado o teste de Mann-Whitney para dados não paramétricos e o Teste Exato de Fisher para frequências. O equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) foi testado com o teste do qui-quadrado para comparar as frequências genotípicas observadas com as esperadas (considerando um valor de $P > 0,05$ como indicativo de que a população em HWE).

As correlações simples entre duas variáveis foram investigadas utilizando o teste de Spearman. Além disso, uma análise de regressão múltipla foi conduzida para avaliar a contribuição de variáveis como gênero, idade, índice de massa corporal e nível de mercúrio total no índice ApoB/ApoA-I. As análises estatísticas foram realizadas utilizando os softwares GraphPad Prism e SPSS Statistics 28.0, considerando um valor de $P < 0,05$ como significativo em todas as análises.

I.4. REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO I

- ABONDIO, P.; SAZZINI, M., GARAGNANI, P.; BOATTINI, A.; MONTI, D.; FRANCESCHI, C.; GIULIANI, C. The genetic variability of APOE in different human populations and its implications for longevity. **Genes**, 10 (3), 222. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes10030222>
- ABOU KHALIL, Y.; RABÈS, J. P.; BOILEAU, C.; & VARRET, M. APOE gene variants in primary dyslipidemia. **Atherosclerosis**, 328, 11-22, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.007>
- 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**, 53, e9102, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20199102>
- ANDREOLI, V., & SPROVIERI, F. Genetic aspects of susceptibility to mercury toxicity: an overview. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, 14 (1), 93, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph14010093>
- ARRIFANO, G. P.; ALVAREZ-LEITE, J. I.; SOUZA-MONTEIRO, J. R.; AUGUSTO-OLIVEIRA, M.; PARAENSE, R.; MACCHI, B. 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 (9), 1957, 2018a. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15091957>
- ARRIFANO, G. D. P. F.; DE OLIVEIRA, M. A.; SOUZA-MONTEIRO, J. R.; PARAENSE, R. O.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, A.; VIEIRA, J. R. D. S.; & CRESPO-LOPEZ, M. E. Role for apolipoprotein E in neurodegeneration and mercury intoxication. **Front. Biosci. (Elite Ed.)**, 10, 229-241, 2018b. DOI: 10.2741/e819
- ARRIFANO, G. P.; MARTÍN-DOIMEADIOS, R. C.; JIMÉNEZ-MORENO, M.; FERNÁNDEZ-TRUJILLO, S.; AUGUSTO-OLIVEIRA, M.; SOUZA-MONTEIRO, J. R.; & CRESPO-LOPEZ, M. E. Genetic susceptibility to neurodegeneration in Amazon: apolipoprotein E genotyping in vulnerable populations exposed to mercury. **Frontiers in genetics**, 9, 285, 2018c. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00285>
- ARRIFANO, G. P.; ALVAREZ-LEITE, J. I.; MACCHI, B. M.; CAMPOS, N. F.; AUGUSTO-OLIVEIRA, M.; SANTOS-SACRAMENTO, L.; LOPES-ARAÚJO, A.; & CRESPO-LOPEZ, M. E. Living in the southern hemisphere: Metabolic syndrome and its components in Amazonian riverine populations. **Journal of Clinical Medicine**, 10(16), 3630, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10163630>
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2022. Benedict, R. T., Alman, B., Klotzbach, J. M., Citra, M., Diamond, G. L., Herber, D., & Scinicariello, F. Toxicological profile for mercury: draft for public comment: April 2022.
- AU, A.; GRIFFITHS L. R.; IRENE, L.; KOOL, C. W.; WEI, L. K. The impact of APOA5, APOB, APOC3 and ABCA1 gene polymorphisms on ischemic stroke: Evidence from a meta-analysis. **Atherosclerosis**. Oct; 265: 60-70, 2017. . Epub 2017 Aug 19. PMID: 28865324. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.003
- BASU, N.; BASTIANSZ, A.; DÓREA, J. G.; FUJIMURA, M.; HORVAT, M.; SHROFF, E.; & ZASTENSKAYA, I. Our evolved understanding of the human health risks of mercury. **Ambio**, 52(5), 877-896, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13280-023-01831-6>
- BEHBODIKHAH, J.; SABA, A., AILIN, E.; LORA, J. Kasselmann, Joshua De Leon, Amy D. Glass, and Allison B. Reiss. 2021. "Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease: Biomarker and Potential Therapeutic Target" **Metabolites** 11, no. 10: 690. <https://doi.org/10.3390/metabo11100690>

- BENN, M. Apolipoprotein B levels, APOB alleles, and risk of ischemic cardiovascular disease in the general population, a review. **Atherosclerosis**, 206(1), 17-30, 2009. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.004
- 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.
- BRANCO, V.; ASCHNER, M.; & CARVALHO, C. Neurotoxicity of mercury: an old issue with contemporary significance. In **Advances in Neurotoxicology**, 5, 239-262, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.ant.2021.01.001>
- CHEN, B. & DONG, S. Mercury Contamination in Fish and Its Effects on the Health of Pregnant Women and Their Fetuses, and Guidance for Fish Consumption—A Narrative Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, 19, 15929, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph192315929>
- COMMISSION, E. Commission Regulation (EC) No. 1881/2006, Setting Maximum Levels for Certain Contaminants in Foodstuffs. Brussels, Belgium, 2006.
- 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.; ARRIFANO, G. P.; AUGUSTO-OLIVEIRA, M. et al. Mineração e mercúrio na Amazônia: principais perguntas e respostas. In: Mineração de Ouro Artesanal e em Pequena Escala na Amazônia: Grandes Impactos Socioambientais e Violações Multidimensionais de Direitos Humanos. UEA-Manaus; 2023:15-70. ISBN: 978-85-7883-620-7 <http://repositorioinstitucional.uea.edu.br/handle/riuea/5514>
- Decreto nº 9.470, de 14 de agosto de 2018. https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2018/decreto/d9470.htm.
- 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.
- DEVARAJ. S.; SEMAAN, J. R.; JIALAL, I. Biochemistry, Apolipoprotein B. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023. PMID: 30844166.
- DÓREA, J. G.; SOUZA J. R.; RODRIGUES, P.; FERRAI, I.; BARBOSA, A. C. Hair mercury (signature of fish consumption) and cardiovascular risk in Mundurucu and Kayabi Indians of Amazonia. **Environment Research**, 97: 209-19, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2004.04.007>
- DÓREA, J. G., & MARQUES, R. C. Mercury levels and human health in the Amazon Basin. **Annals of Human Biology**, 43(4), 349-359, 2016. <https://doi.org/10.1080/03014460.2016.1192682>
- EPA-FDA Advice about Eating Fish and Shellfish | US EPA. Disponível em: <https://www.epa.gov/choose-fish-and-shellfish-wisely/epa-fda-advice-about-eating-fish-and-shellfish>. Acesso em: 16 de Agosto de 2024

- EEA, European Environment Agency, 2018. Mercúrio: uma ameaça persistente para o ambiente e a saúde das pessoas. <https://www.eea.europa.eu/pt/articles/mercurio-uma-ameaca-persistente-para>
- FADINI, P. S. & JARDIM, W. F. Is the Negro River Basin (Amazon) impacted by naturally occurring mercury?. **Science of the Total Environment**, 275(1-3), 71-82, 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(00\)00855-X](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(00)00855-X)
- 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.
- FAHRIOĞLU, U., & ERGÖREN, M. Ç. The association between APOA5 gene polymorphisms and plasma lipids in the Turkish Cypriot population: a possible biomarker for preventing cardiovascular diseases. **Biochemical genetics**, 56(3), 176-187, 108. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10528-017-9836-3>
- FILLION, M.; MERGLER, D.; PASSOS, C. J. S.; LARRIBE, F.; LEMIRE, M.; & GUIMARÃES, J. R. D. A preliminary study of mercury exposure and blood pressure in the Brazilian Amazon. **Environmental Health**, 5, 1-9, 2006. DOI: <https://link.springer.com/article/10.1186/1476-069X-5-29>
- FLECKER, A. S.; SHI, Q.; ALMEIDA, R. M.; ANGARITA, H.; GOMES-SELMAN, J. M.; GARCÍA-VILLACORTA, R.; ... & GOMES, C. P. Reducing adverse impacts of Amazon hydropower expansion. **Science**, 375(6582), 753-760, 2022. DOI: 10.1126/science.abj4017
- FUJIMURA, M.; USUKI, F. Cellular Conditions Responsible for Methylmercury-Mediated Neurotoxicity. **Int. J. Mol. Sci.** 2022, 23, 7218. <https://doi.org/10.3390/ijms23137218>
- GALVIS, S. R. (2020). The Amazon Biome in the Face of Mercury Contamination: An Overview of Mercury Trade, Science, and Policy in the Amazonian Countries. WWF Gaia Amaz, 1-168.
- GENCHI, G.; SINICROPI, M. S.; CAROCCI, A.; LAURIA, G.; & CATALANO, A. Mercury exposure and heart diseases. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, 14 (1), 74, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph14010074>
- GOODRICH, J. M.; WANG, Y.; GILLESPIE, B.; WERNER, R.; FRANZBLAU, A.; & BASU, N. Glutathione enzyme and selenoprotein polymorphisms associate with mercury biomarker levels in Michigan dental professionals. **Toxicology and applied pharmacology**, 257(2), 301-308, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.09.014>
- GOODRICH, J. M.; & BASU, N. Variants of glutathione s-transferase pi 1 exhibit differential enzymatic activity and inhibition by heavy metals. **Toxicology in Vitro**, 26(4), 630-635, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2012.02.005>
- GUNDAKER, C.; WITTMANN, K. J.; KUKUCKOVA, M.; KOMARNICKI, G.; HIKKEL, I.; & GENCIK, M. Genetic background of lead and mercury metabolism in a group of medical students in Austria. **Environmental Research**, 109(6), 786-796, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2009.05.003>
- GUNDAKER, C.; GENCIK, M.; & HENGSTSCHLÄGER, M. The relevance of the individual genetic background for the toxicokinetics of two significant neurodevelopmental toxicants: mercury and lead. **Mutation Research**. 705(2), 130-140, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2010.06.003>
- HACON, S. D. S.; OLIVEIRA-DA-COSTA, M.; GAMA, C. D. S.; FERREIRA, R.; BASTA, P. C.; SCHRAMM, A.; & YOKOTA, D. Mercury exposure through fish consumption in traditional communities in the Brazilian Northern Amazon. **International journal of environmental research and public health**, 17(15), 5269, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17155269

- HECHMI, M.; DALLALI, H.; GHARBI, M.; JMEL, H.; FASSATOUI, M.; BEN HALIMA, Y.; ... & KEFI, R. Association of rs662799 variant and APOA5 gene haplotypes with metabolic syndrome and its components: a meta-analysis in North Africa. **Bioscience Reports**, 40(8), BSR20200706, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20200706>.
- HOLME, I.; AASTVEIT, A.H.; JUNGNER, I.; WALLDIUS, G. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: Age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein Mortality Risk Study (AMORIS). **J. Intern. Med.** 264, 30-38, 2008.
- HOUSTON, M. C. Role of mercury toxicity in hypertension, cardiovascular disease, and stroke. **The Journal of Clinical Hypertension**, 13(8), 621-627, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00489.x>
- HOUSTON, M. C. The role of mercury in cardiovascular disease. **J. Cardiovasc. Dis. Diagn**, 2(10.4172), 2329-9517, 2014. DOI: 10.4172/2329-9517.1000170
- HU, W.; ZHAO, C.; HU, H.; YIN, S. Food Sources of Selenium and Its Relationship with Chronic Diseases. **Nutrients**, 13, 1739, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13051739>
- 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**, 193, 110538, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110538>
- HUBACEK, J. A. Apolipoprotein A5 fifteen years anniversary: Lessons from genetic epidemiology. **Gene**. Oct 30; 592(1):193-199, 2016. doi: 10.1016/j.gene.2016.07.070.
- IPAM, 2024. Disponível em: <https://ipam.org.br/area-queimada-no-brasil-aumentou-410-em-fevereiro-aponta-monitor-do-fogo/>. Acesso em: 30 de Agosto de 2024.
- INSTITUTO ESCOLHAS, 2024. Disponível em: https://escolhas.org/wp-content/uploads/2024/06/SUMARIO_MERCURIO_Final.pdf. Acesso em:
- JONEIDI, Z.; MORTAZAVI, Y.; MEMARI, F.; ROOINTAN, A.; CHAHARDOULI, B.; & ROSTAMI, S. The impact of genetic variation on metabolism of heavy metals: Genetic predisposition?. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 113, 108642, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108642>
- KANG, B.; WANG, J.; GUO, S.; & YANG, L. Mercury-induced toxicity: Mechanisms, molecular pathways, and gene regulation. **Science of The Total Environment**, 173577, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.173577>
- LARSEN, T. J.; JØRGENSEN, M. E.; LARSEN, C. V. L.; DAHL-PETERSEN, I. K.; RØNN, P. F.; BJERREGAARD, P.; & BYBERG, S. Whole blood mercury and the risk of cardiovascular disease among the Greenlandic population. **Environmental research**, 164, 310-315, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.03.003>
- LEAL-NAZARÉ, C. G.; ARRIFANO, G. P.; LOPES-ARAÚJO, A.; SANTOS-SACRAMENTO, L.; BARTHELEMY, J. L.; SOARES-SILVA, I.; ... & AUGUSTO-OLIVEIRA, M. Methylmercury neurotoxicity: Beyond the neurocentric view. **Science of The Total Environment**, 170939, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170939>
- LI, Y; LUO, X; HUA, Z; XUE, X; WANG, X; PANG, M; WANG, T; LYU, A; LIU, Y. Apolipoproteins as potential communicators play an essential role in the pathogenesis and treatment of early atherosclerosis. **Int J Biol Sci**. Aug 21; 19(14):4493-4510, 2023. DOI: 10.7150/ijbs.86475.
- LIAMPAS, I.; KYRIAKOULOPOULOU, P.; SIOKAS, V.; TSIAMAKI, E.; STAMATI, P.; KEFALOPOULOU, Z.; ... & DARDIOTIS, E. Apolipoprotein E gene in α -synucleinopathies: a

- narrative review. **International Journal of Molecular Sciences**, 25(3), 1795, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25031795>
- LIMA, F. R.; PEREIRA, P.; JUNIOR, E. C. S.; VASQUES, I. C.; OLIVEIRA, J. R.; WINDMÖLLER, C. C.; ... & MARQUES, J. J. Geochemistry signatures of mercury in soils of the Amazon rainforest biome. **Environmental Research**, 215, 114147, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114147>
- LIRA, T. D. M.; & CHAVES, M. D. P. S. R. Comunidades ribeirinhas na Amazônia: organização sociocultural e política. **Interações** (Campo Grande), 17, 66-76, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.20435/1518-70122016107>
- LOPES-ARAÚJO, A.; ARRIFANO, G. P.; MACCHI, B. M.; AUGUSTO-OLIVEIRA, M.; SANTOS-SACRAMENTO, L.; MARTÍN-DOIMEADIOS, R. C. R.; ... & CRESPO-LOPEZ, M. E. Hair mercury is associated with dyslipidemia and cardiovascular risk: An anthropometric, biochemical and genetic cross-sectional study of Amazonian vulnerable populations. **Environmental Research**, 229, 115971, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115971>
- LUIS, D.; IZAOLA, O.; PRIMO, D. APOA-5 Genetic Variant rs662799: Role in Lipid Changes and Insulin Resistance after a Mediterranean Diet in Caucasian Obese Subjects. **Disease Markers**, 2021(1), 1257145, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/1257145>
- MACHADO, C. L. R.; CRESPO-LOPEZ, M. E.; AUGUSTO-OLIVEIRA, M.; ARRIFANO, G. D. P.; MACCHI, B. D. 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**, 10, 1015, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10051015>
- MAHLEY, R. W. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. **Journal of molecular medicine**, 94, 739-746, 2016. DOI 10.1007/s00109-016-1427-y
- MAPBIOMAS, 2023. Projeto MapBiomias – Mapeamento anual de cobertura e uso da terra no Brasil entre 1985 a 2022 – Coleção 8, acessado em 20 de Agosto de 2024, através do link: https://brasil.mapbiomas.org/wp-content/uploads/sites/4/2023/09/MapBiomias-FACT_Mineracao_21.09.pdf
- MARTOREDJO, I.; CALVÃO SANTOS, L.B.; VILHENA, J.C.E.; RODRIGUES, A.B.L.; DE ALMEIDA, A.; SOUSA PASSOS, C.J.; FLORENTINO, A.C. Trends in Mercury Contamination Distribution among Human and Animal Populations in the Amazon Region. **Toxics**, 12, 204, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxics12030204>
- 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.
- MENESES, H. N. M.; OLIVEIRA-DA-COSTA, M.; BASTA, P. C.; MORAIS, C. G.; PEREIRA, R. J. B.; DE SOUZA, S. M. S.; HACON, S. D. S. Mercury Contamination: A Growing Threat to Riverine and Urban Communities in the Brazilian Amazon. **Int. J. Environ. Res. Public Health** 2022, 19, 2816. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052816>
- MEHTA, A., & SHAPIRO, M. D. Apolipoproteins in vascular biology and atherosclerotic disease. **Nature Reviews Cardiology**, 19(3), 168-179, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00613-5>
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, Brasil. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. - 2. ed.; 1. reimpr. - Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 156 p. : il. ISBN 978-85-334-2176-9
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde. Orientações Para a Notificação de intoxicações por Mercúrio; 2021. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais->

[deconteudo/publicacoes/svsa/intoxicacao/orientacoes-para-a-notificacao-de-intoxicacoes-por-mercurio/view](#).

- MOZAFFARIAN, D. Fish, mercury, selenium and cardiovascular risk: current evidence and unanswered questions. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, 6(6), 1894-1916, 2009. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph6061894>
- 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.
- NOVO, J. P.; MARTINS, B.; RAPOSO, R. S.; PEREIRA, F. C.; ORIÁ, R. B.; MALVA, J. O.; FONTES-RIBEIRO, C. Cellular and Molecular Mechanisms Mediating Methylmercury Neurotoxicity and Neuroinflammation. **Int. J. Mol. Sci.** 2021, 22, 3101. <https://doi.org/10.3390/ijms22063101>
- NUNES, J. P. Exposure to mercury in the world of work: A review of the evidence and key priority actions. International Labour Organization, Genève, 2022.
- OLIVEIRA, R.C.; BERNARDI, J.V.E, WANDERLEY, R.; ALMEIDA, R. & MANZATTO, A.G. Fish consumption by traditional subsistence villagers of the Rio Madeira (Amazon): impact on hair mercury. **Annals of Human Biology**, 37: 629-642, 2010.
- OLIVEIRA, G.M.M.; et al. Estatística Cardiovascular - Brasil 2023. **Arq. Bras. Cardiol** [online]. 2024, vol. 121, no. 2, e20240079, 2023. <https://doi.org/10.36660/abc.20240079>
- OWCZAREK, J.; RYCHLIK-SYCH, M.; BARAŃSKA, M.; & DUDAREWICZ, M. The importance of APOB gene expression as a marker of atherosclerosis severity in coronary vessels. **Polish Archives Of Internal Medicine-Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej** v. 133, n. 7-8, 2023. DOI:10.20452/pamw.16540
- PASSOS, C. J.; & MERGLER, D. Human mercury exposure and adverse health effects in the Amazon: a review. **Cadernos de Saúde Pública**, 24, s503-s520, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008001600004>
- PURE EARTH, 2015. The new top six toxic threats: a priority list for remediation, World's worst pollution problems report. http://www.worstopolluted.org/docs/WWPP_2015_Final.pdf
- RASMUSSEN, K. L.; FRIKKE-SCHMIDT, R. The current state of apolipoprotein E in dyslipidemia. **Curr Opin Lipidol.** 1; 35 (2):78-84, 2024. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000915.
- RATHER, R. A., & DHAWAN, V. Genetic markers: Potential candidates for cardiovascular disease. **International Journal of Cardiology**, 220, 914-923, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.251>
- República Federativa do Brasil, Ministério da Saúde. SINAN, Ficha de Investigação Intoxicação Exógena. <https://ccvisat.ufba.br/wpcontent/uploads/2019/07/INTOXICAO-EXGENA.pdf>. Acessado em: 20 de Agosto de 2024
- RENADE, Relatório Nacional sobre Demência no Brasil: Necessidades de cuidado, custos, produção científica e investimento em pesquisa, 2023. Ministério da Saúde. <https://static.poder360.com.br/2023/12/pesquisa-cuidados-demencia.pdf>
- SANTOS-SACRAMENTO, L.; ARRIFANO, G. P.; LOPES-ARAÚJO, A.; AUGUSTO-OLIVEIRA, M.; ALBUQUERQUE-SANTOS, R.; TAKEDA, P. Y.; ... & CRESPO-LOPEZ, M. E. Human neurotoxicity of mercury in the Amazon: A scoping review with insights and critical considerations. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, 208, 111686, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111686>
- SECRETARIAT OF THE MINAMATA CONVENTION ON MERCURY, 2024. Mercury and biodiversity - Opportunities for generating co-benefits from the implementation of the Minamata Convention on Mercury and the Kunming-Montreal Global Biodiversity Framework. Geneva.

- SEVİM, Ç.; DOĞAN, E.; & COMAKLI, S. Cardiovascular disease and toxic metals. **Current Opinion in Toxicology**, 19, 88-92, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2020.01.004>
- SKALNY, A. V.; ASCHNER, M.; SEKACHEVA, M. I.; SANTAMARIA, A.; BARBOSA, F.; FERRER, B.; ... & TINKOV, A. A. Mercury and cancer: Where are we now after two decades of research?. **Food and Chemical Toxicology**, 164, 113001, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113001>
- SUN, Y.; LIU, B.; RONG, S.; ZHANG, J.; DU, Y.; XU, G.; ... & BAO, W. Association of seafood consumption and mercury exposure with cardiovascular and all-cause mortality among US adults. **JAMA network open**, 4 (11), e2136367-e2136367, 2021. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.36367
- TAKEUCHI, H.; SHIOTA, Y.; YAOI, K.; TAKI, Y.; NOUCHI, R.; YOKOYAMA, R.; & KAWASHIMA, R. Mercury levels in hair are associated with reduced neurobehavioral performance and altered brain structures in young adults. **Communications biology**, 5(1), 529, 2022. DOI: 10.1038/s42003-022-03464-z
- 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.
- 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 Health Dis.** 18, 202, 2019. DOI: 10.1186/s12944-019-1144-y
- UNEP, United Nations Environment Programme, 2019. Global Mercury Assessment 2018. UN Environment Programme, Chemicals and Health Branch Geneva, Switzerland.
- UNEP, United Nations Environment Programme. Mercury general information. <https://www.unep.org/topics/chemicals-and-pollution-action/pollution-and-health/heavy-metals/mercury/mercury-general>
- USEPA, United States Environmental Protection Agency, 2024. Mercury Emissions: The Global Context. Disponível em: <https://www.epa.gov/international-cooperation/mercury-emissions-global-context>. Acesso em: 31 de Agosto de 2024.
- VIEIRA, M.; BERNARDI, J. V.; DÓREA, J. G.; ROCHA, B. C.; RIBEIRO, R.; & ZARA, L. F. Distribution and availability of mercury and methylmercury in different waters from the Rio Madeira Basin, Amazon. **Environmental pollution**, 235, 771-779, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.01.020>
- VIRTANEN, J. K.; RISSANEN, T. H.; VOUTILAINEN, S.; & TUOMAINEN, T. P. Mercury as a risk factor for cardiovascular diseases. **The Journal of nutritional biochemistry**, 18(2), 75-85, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.05.001>
- VLAD, C.; BURLACU, A.; FLOREA, L.; ARTENE, B.; BADARAU, S.; COVIC, A.; ... & COVIC, A. A comprehensive review on apolipoproteins as nontraditional cardiovascular risk factors in end-stage renal disease: current evidence and perspectives. **International urology and nephrology**, 51, 1173-1189, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02170-w>
- VISSEREN, F. L. J.; MACH, F.; SMULDERS, Y. M.; CARBALLO, D.; KOSKINAS, K. C.; BÄCK, M.; BENETOS, A.; BIFFI, A.; BOAVIDA, J. M.; CAPODANNO, D.; COSYNS, B.; CRAWFORD, C.; DAVOS, C. H.; DESORMAIS, I.; ANGELANTONIO, E. D.; FRANCO, O. H.; HALVORSEN, S.; HOBBS, F. D. R.; HOLLANDER, M.; JANKOWSKA, E. A.; MICHAL, M.; SACCO, S.; SATTAR, N.; TOKGOZOGLU, L.; TONSTAD, S.; TSIOUFIS, K. P.; VAN DIS, I.; VAN GELDER, I. C.; WANNER, C.; WILLIAMS, B. Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with

representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). **European Heart Journal**, Volume 42, Issue 34, Pages 3227-3337, 201. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>

- 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**.358, 2026-2033, 2001.
- WALLDIUS, G.; DE FAIRE, U.; ALFREDSSON, L.; LEANDER, K.; WESTERHOLM, P.; MALMSTRÖM, H.; IVERT, T.; HAMMAR, N. Long-term risk of a major cardiovascular event by apoB, apoA-1, and the apoB/apoA-1 ratio-Experience from the Swedish AMORIS cohort: A cohort study. **PLoS Med**. Dec 1; 18(12):e1003853, 2021. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003853
- WINDHAM, I. A., & COHEN, S. The cell biology of APOE in the brain. **Trends in cell biology**, 34(4), 338-348, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2023.09.004>
- WHO, World Health Organization. (2008). Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure.
- WHO, World Health Organization 2017. Mercury and Health. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mercury-and-health>. Acesso em: 20 de Agosto de 2024.
- WHO, World Health Organization, 2020. Chemicals that are a concern for public health. Disponível em: https://www.who.int/entity/ipcs/assessment/public_health/chemicals_phc/es/index.html Acesso em: 20 de Agosto de 2024.
- WHO, World Health Organization, 2021a. Exposure to mercury: a major public health concern
- WHO, World Health Organization, 2021b. Mercury and human health: educational course. In Mercury and human health: educational course.
- WHO, World Health Organization. 2023a. Noncommunicable disease. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- WHO, World Health Organization. 2023b. Dementia. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- WHO, World Health Organization, 2024. Mercury. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mercury-and-health>. Acesso em: 28 de Outubro de 2024.
- WHO, World Health Organization, 2024. Mercury and health. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mercury-and-health>. Acesso em: 28 de Outubro de 2024.
- WU, Y. S., OSMAN, A. I., HOSNY, M., ELGARAHY, A. M., ELTAWEL, A. S., ROONEY, D. W., ... & YAP, P. S. The toxicity of mercury and its chemical compounds: molecular mechanisms and environmental and human health implications: a comprehensive review. **Acs Omega**, 9(5), 5100-5126, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c07047>
- XIAO, D.; HUANG, K.; CHEN, Q.; HUANG, B.; LIU, W.; PENG, Y.; ... & YANG, J. Four Apolipoprotein B gene polymorphisms and the risk for coronary artery disease: a meta-analysis of 47 studies. **Genes & Genomics**, 37, 621-632, 2015. DOI: 10.1007/s13258-015-0292-3
- YE, H.; ZHOU, A.; HONG, Q.; TANG, L.; XU, X.; XIN, Y.; JIANG, D.; DAI, D.; LI, Y.; WANG, D. W.; DUAN, S. Positive Association between APOA5 rs662799 Polymorphism and Coronary Heart Disease: A Case-Control Study and Meta-Analysis. **PLoS One**. 26;10(8):e0135683, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0135683.
- YUSUF, S.; HAWKEN, S.; OUNPUU, S.; DANS, T.; AVEZUM, A.; LANAS, F.; MCQUEEN, M.; BUDAJ, A.; PAIS, P.; VARIGOS, J. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. **Lancet**. 264, 937-952, 2004. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9

ZHENG, K. H.; ARSENAULT, B. J.; KAISER, Y.; KHAW, K. T.; WAREHAM, N. J.; STROES, E. S.; & BOEKHOLDT, S. M. ApoB/apoA-I Ratio and Lp (a) Associations With Aortic Valve Stenosis Incidence: Insights From the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. **Journal of the American Heart Association**, 8(16), e013020, 2019. DOI: 10.1161/JAHA.119.013020

CAPÍTULO II

CENÁRIO DAS NOTIFICAÇÕES DE CASOS SUSPEITOS/CONFIRMADOS DE EXPOSIÇÃO/INTOXICAÇÃO HUMANA AO MERCÚRIO NO BRASIL

ARTIGO I

Personal View

Environmental pollution challenges public health surveillance: the case of mercury exposure and intoxication in Brazil

Maria Elena Crespo-Lopez ^{a d}  , Amanda Lopes-Araújo ^{a d}, Paulo Cesar Basta ^{b d},
Isabela Soares-Silva ^a, Carlos B.A. de Souza ^c, Caio Gustavo Leal-Nazaré ^a,
Letícia Santos-Sacramento ^a, Jean Ludger Barthelemy ^a, Gabriela P. Arrifano ^a  ,
Marcus Augusto-Oliveira ^a  

[Show more](#) [+](#) Add to Mendeley [Share](#) [Cite](#)<https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100880> [Get rights and content](#) 

Summary

Pollution, causing millions of deaths annually, disproportionately affects low- and middle-income countries (LMICs). Mercury ranks among the three main chemicals of major public health concern, and even low levels can cause cardiovascular and nervous outcomes, with children and indigenous populations being especially vulnerable. Nearly 80% of all emissions in South America originate from the Amazon. Brazil, the fifth-largest contributor to global mercury emissions, exemplifies the challenges faced by LMICs in effectively monitoring and addressing mercury exposure/intoxication. Despite having powerful tools such as SINAN (a digital platform for compulsory disease reporting), and Community Health Agents, data reveals significant underreporting, especially in the Amazon. Furthermore, SINAN has important delays in its update: for instance, 196 cases of Munduruku Indigenous people in 2019 have only been included in 2023. In this Personal View, we outline insightful recommendations to enhance public health surveillance and implement enduring, effective strategies to monitor, report and address mercury exposure/intoxication, focusing on the Brazilian Amazon. Although these recommendations are tailored to the challenges of this country, they hold potential for adaptation by other Amazonian countries facing similar issues (high mercury emissions and the presence of vulnerable populations, among others).

Keywords

Amazon; Mercury; Environmental health; Contamination; Public health; Surveillance; Indigenous people; Methylmercury

Introduction

Pollution is currently the cause of over nine million deaths annually worldwide, equivalent to one in every six global deaths.¹ The impact of this problem is unevenly distributed, with low- and middle-income countries (LMICs) accounting for more than 90% of these deaths. Toxic chemical pollution and ambient air pollution have been identified as the main drivers of this mortality rate.¹ Hence, it is imperative to examine the efforts made by nations in tackling this issue and identify ways to improve existing strategies.

Among the worst global pollutants, mercury has gained attention due to its omnipresence in the environment.² It is currently ranked among the top three main chemicals or group of chemicals of major public health concern.^{3,4} This metal's impact on global health spurred the establishment of the Minamata Convention on Mercury, an international treaty on environment and health (<https://minamataconvention.org/en/about>). The treaty came into effect in 2017 and focuses on key actions to globally reduce mercury pollution and their impacts. It proposes to ban new mercury mines, phase out existing ones, reduce mercury use in various products and processes, and implement controls on air, land, and water emissions. The Convention also regulates artisanal and small-scale gold mining and addresses issues related to mercury storage, disposal, contaminated sites, and health concerns.

Mercury is a liquid metal that serves no biological function but finds widespread use in modern-day human activities. Its applications range from dentistry to the production of electrical components such as batteries and switches, as well as industrial compounds including chlorine gas and caustic soda. Nevertheless, the use of mercury carries a significant environmental cost, with thousands of tons of toxic waste being released into the environment each year.² According to the United Nations, artisanal and small-scale gold mining is the primary anthropogenic activity contributing to mercury emissions into the air globally (Fig. 1, Fig. 2). Indonesia, Peru and Brazil are the leading countries responsible for gold mining emissions (Fig. 2).² Worryingly, around 80% of all emissions in South America originate from the Amazon, where gold mining is currently a large-scale activity of high impact.⁵

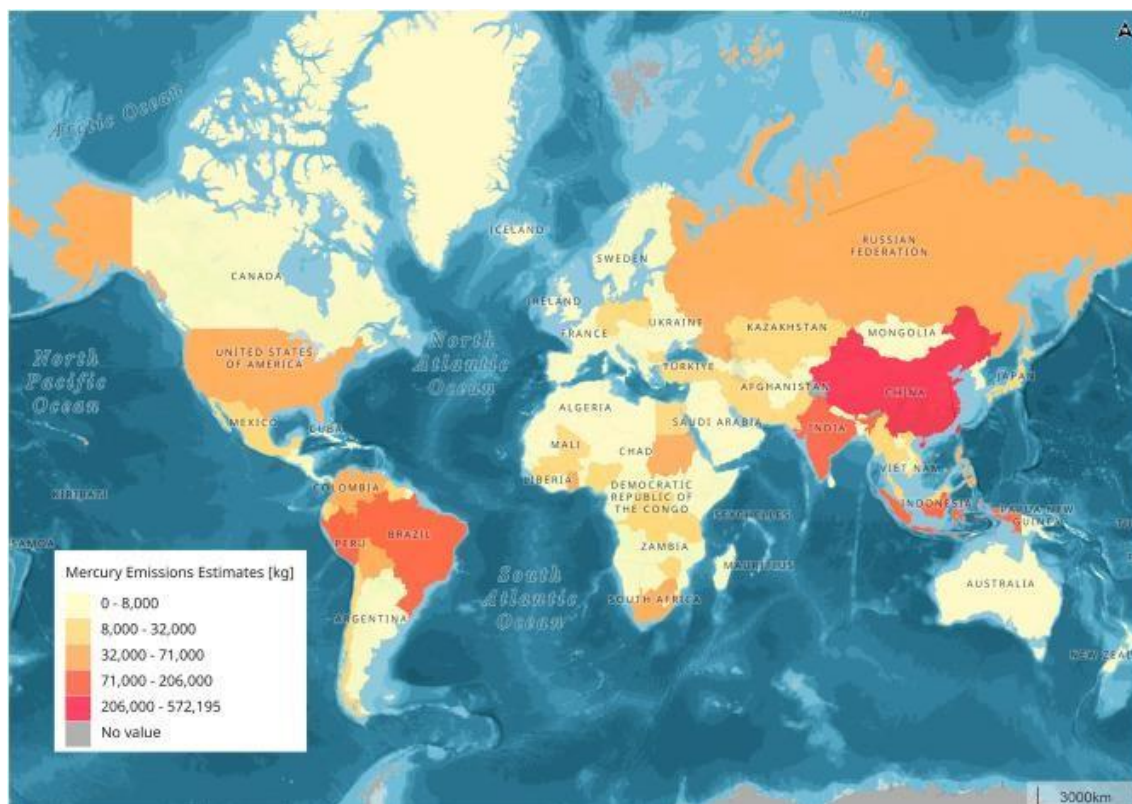


Fig. 1. Mercury emissions (Kg), according to economic sector. Data were estimated by the United Nations Environment Programme (available from: <https://www.unep.org/explore-topics/chemicals-waste/what-we-do/mercury/global-mercury-assessment>).

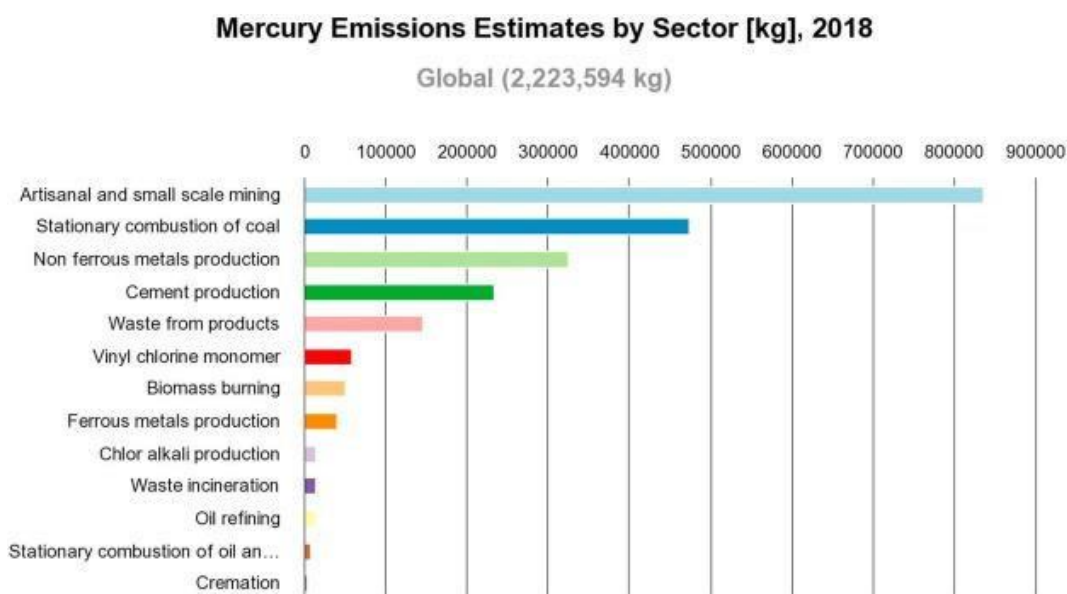


Fig. 2. Mercury emissions (Kg) estimated for each country by the United Nations Environment Programme (available from: <https://www.unep.org/explore-topics/chemicals-waste/what-we-do/mercury/global-mercury-assessment>). Interactive map in the webpage allows to check that, in the leading countries, the primary activity responsible for these emissions is the gold mining (in Indonesia, Peru, and Brazil) and stationary coal combustion (in China and India).

In mining activities, mercury is used to capture small particles of gold, especially when it is in alluvial deposits, such as found in the Amazon. Subsequently, to separate mercury from gold, the mixture is heated until the mercury turns into a gas. During

this process, some of the mercury is released into the air as vapour, capable of travelling long distances.² Indeed, recent evidence has demonstrated that intact forests accumulate more mercury than gold mining regions because the metal is fixed in the leaves of trees.⁶ Therefore, fires and deforestation also contribute to the mobilisation of *legacy mercury* (i.e., mercury emitted from human sources in the past which is still circulating in the biosphere),² returning fixed mercury to the air (Fig. 3). Mercury vapour can be partially transformed into inorganic mercury, which falls with the rain, contaminating the soil and water bodies. There, methanogenic bacteria transform inorganic mercury into methylmercury, which can enter and suffer biomagnification through the food chain, ultimately reaching humans (Fig. 3). Even in the absence of mining, anthropogenic alterations of the environment, such as hydroelectric power plants (HPPs), can favour human exposure by creating the conditions for bacteria proliferation and the entry of the metal into the food chain reaching human populations.^{7,8}

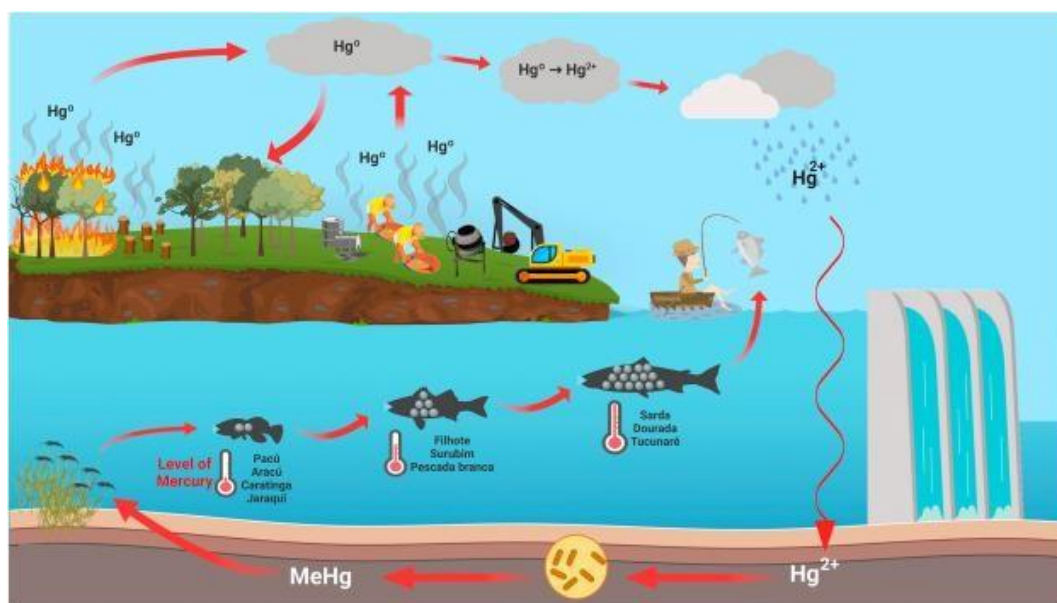


Fig. 3. **Biogeochemical cycle of mercury in the Amazon.** Mercury emissions into the air from gold mining can be partially captured by the leaves of the trees. With deforestation and fires, mercury in leaves is emitted into the air. In the clouds, mercury can be partially transformed into inorganic mercury (Hg^{2+}) that falls with the rain, contaminating rivers and soils. Inorganic mercury can be then methylated by bacteria, producing methylmercury (MeHg), the most toxic species of mercury, which easily enters the food chain. Mercury bioaccumulation and biomagnification throughout the food chain reach the traditional communities, who consume contaminated piscivorous fish (*sarda*, *dourada*, *tucunaré*, etc.). Additionally, large-scale projects in the Amazon, such as the hydroelectric power plants, mobilize high quantities of mercury due to two main features: i) producing the physical-chemical conditions that induces bacteria proliferation and, consequently, higher rates of mercury methylation; and ii) closing ecosystems and avoiding the migration of the large Amazonian fish.

All mercury forms are toxic to humans and can harm multiple organs, mainly the central nervous system (Fig. 4). Neurological consequences of intoxication can include more than 250 different symptoms,^{11,12} however, visual and auditory disorders and those related to motor control—such as tremors, lack of coordination, muscle weakness, lack of balance, limb numbness and paralysis, among others—are usually the most frequently reported.¹³ Although chronic mercury intoxication is one of the oldest occupational diseases in humans (described by Pope in 1665), the clinical

diagnosis of mercury poisoning was only consolidated in the late 1950s with the outbreak at Minamata Bay (Japan).¹⁴ Thousands of people were exposed through the consumption of contaminated fish after the Chisso Corporation had spilled waste into the water. About 900 people died because of mercury contamination and many others remained with sequelae, naming the pathology as Minamata Disease. Especially painful was the high number of children who were born with deformities and neurological diseases because methylmercury can easily cross any biological barrier, including the blood–brain barrier and the placental barrier. In fact, the central nervous system development is particularly sensitive to the effects of this metal.¹⁵ Recent evidence shows that an increase of 1 ppm in total mercury in children's hair can be associated with a one-point decrease in the Intelligence Quotient, used as a marker for cognition and neurological activity.¹⁶ In adults, systematic reviews and meta-analyses have demonstrated that even low concentrations of mercury are associated with a significant increase in cardiovascular outcomes and deaths,^{9,10} and hair mercury concentration correlates to dyslipidemia and cardiovascular risk.¹⁷ In this context, health surveillance plays a crucial role as a public health strategy to address this issue.

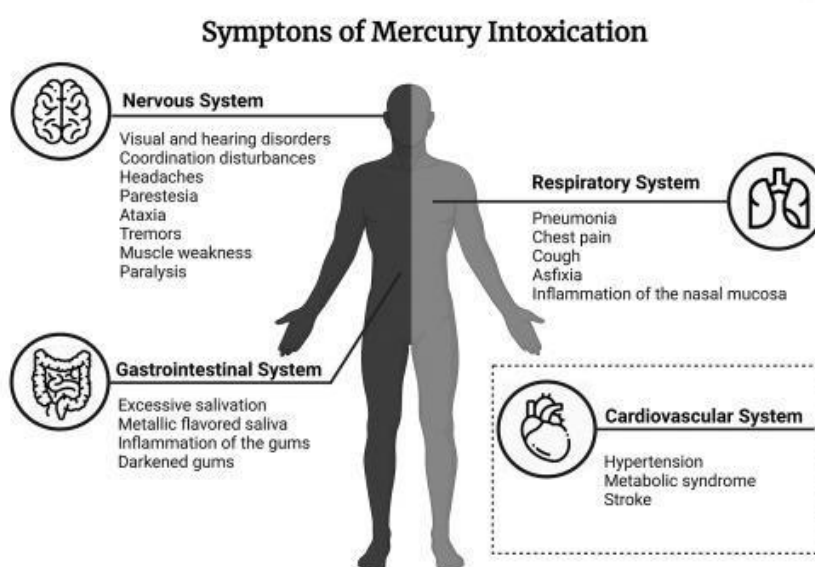


Fig. 4. Some of the main symptoms of mercury intoxication; classical symptomatology has been related to nervous, respiratory, and gastrointestinal systems, among others. However, recent meta-analyses have associated the presence of relatively low levels of mercury with increased risk of cardiovascular outcomes.^{9, 10} Adapted from Crespo-Lopez et al. (2023).¹¹

Given the significant role of mercury as a major global pollutant, the vast emissions from the Amazon, and the severe impacts on human health, this Personal View aims to analyze Brazil's approach to public health surveillance concerning mercury. Brazil serves as a key example of the challenges faced by Global South nations in tackling contamination. This analysis will offer insights and recommendations to enhance resource allocation and healthcare strategies. Additionally, some of these recommendations may be adaptable for other Amazonian countries, with consideration for their unique contexts.

Brazil and the health surveillance of mercury exposure and intoxication

Brazil is an interesting case in public health and mercury exposure/intoxication (exposure is defined as the metal body burden, and intoxication is defined as the presence of signs/symptoms caused by the exposure). Despite ratifying the Minamata Convention on Mercury in 2018,¹⁸ Brazil remains one of the top mercury-emitting countries in the world.² At the same time, the country has powerful resources to serve as a model for health surveillance. The Brazilian Ministry of Health developed the national Notifiable Diseases Information System, SINAN (*Sistema de Informação de Agravos de Notificação* in Portuguese), a digital platform of public health surveillance to monitor and control the incidence of notifiable diseases (<https://portalsinan.saude.gov.br/>). The system gathers data from health facilities and laboratories across the country, collecting and combining information on several notifiable diseases (such as dengue fever, yellow fever, tuberculosis, HIV/AIDS, among others), number of cases, geographic distribution, and demographic characteristics (including age and sex) of the affected population. By monitoring the incidence of notifiable diseases, SINAN helps health authorities identify disease outbreaks, implement control measures, and allocate resources efficiently.

In a continental-sized country such as Brazil, the health system needs significant adaptation to be able to reach isolated populations, such as some remote-living Indigenous peoples and traditional communities. The community health workers, ACS (*Agentes Comunitários de Saúde* in Portuguese), are essential components of the health provision cascade. ACSs are members of the community who are trained to work in primary healthcare (no previous formal degree other than High School is required to be an ACS), becoming responsible for promoting health, preventing diseases, and improving the overall health status of their communities. They are usually residents of the communities they serve and therefore understand the local culture, beliefs, and customs. This helps them establish trust with community members and improve the effectiveness of health surveillance and interventions. According to the Brazilian Law nº 13.595 of 2018,¹⁹ among other responsibilities, ACSs must: i) conduct home visits to monitor the health status of community members, identify health problems, and provide health education and advice; ii) provide basic health services such as measuring blood pressure and sugar levels; iii) refer patients to health services when necessary; iv) participate in health promotion and disease prevention activities; and v) collect health data and provide reports to health authorities. Consequently, the role of ACSs in Brazil is critical in health surveillance and improving health outcomes, particularly in isolated/remote areas where access to healthcare can be challenging, such as in the Amazon.

The SINAN digital platform and the presence of ACS are two innovative features that contribute to make the Brazilian public healthcare system a potential model of health surveillance to be followed by other countries sharing similar characteristics (high mercury emissions, vulnerable populations in remote/isolated regions, and limited resources, among others). Nevertheless, despite possessing the tools and potential to establish public health strategies based on evidence, Brazil must address the challenges these tools face to ensure effectiveness. Of note, it is of particular importance to understand and overcome the obstacles to improving public health monitoring related to environmental pollution.

In Brazil, “the notification of suspected and confirmed cases of mercury poisoning is compulsory, provided every week, and must be recorded in the SINAN platform

using the investigation form for exogenous intoxication. Compulsory reporting is mandatory for physicians, other health professionals or those responsible for public services and private healthcare providers for patient care”.²⁰ To report a mercury-related case, a form must be completed within the system.²¹ These cases are recorded using the same form and main code (T65.9, which is the code of the International Classification of Diseases—ICD—of the World Health Organisation (WHO) for the toxic effect of unspecified substance) as those used for all exogenous intoxications, including pesticide exposure and drug overdose. Consequently, it is not possible to retrieve mercury-related cases from the SINAN historical database with a simple code-specific search. The ICD T56.1 code, internationally recognized for mercury intoxication, can be added as supplementary information in the SINAN form, however, this is neither mandatory nor recommended.²⁰ As a result, obtaining accurate data from the SINAN database to develop effective public health strategies for mercury-related issues is challenging.

To assess the current scenario of health surveillance on mercury exposure and intoxication, we carefully reviewed each record coded with the ICD T65.9, from 2007 (the first year of SINAN) to 2022, to identify all suspected/confirmed cases of mercury exposure/intoxication. Individual files (excluding personal data) were obtained from the Brazilian Ministry of Health resources (available online at <https://datasus.saude.gov.br/transferecia-de-arquivos/>), following the recommended guidelines.²² Of note, data from 2019 to 2022 had not yet been fully consolidated on July 2023, when this analysis was conducted, and additional cases may have been reported since then.

Two co-authors independently analyzed and selected the cases using the same standardized protocol. The search strategy began with finding records clearly identified as mercury exposure/intoxication. Then, the Excel search tool was used to find other cases using related keywords in Portuguese both with and without accents (translation in English is shown in parentheses): amálgama (amalgam), azougue (quicksilver), barômetro (barometer), bateria (battery), calomelano (ancient name for mercury), cinábrio (cinnabar), esfigmomanômetro (sphygmomanometer), Hg, lâmpada (lamp), metal (metal), mercúrio (mercury), pilha (battery), and termômetro (thermometer). Notably, all cases related to fluorescent lamps were included. However, records related to lamps without any indication of the mercury's presence were excluded. Similarly, records of intoxication by batteries (bateria and pilha) that did not identify mercury as an active principle or toxic agent were excluded, as mercury-free batteries are commercially available in Brazil. An additional analysis that includes all battery-related cases, regardless of whether mercury was explicitly mentioned, is provided in the Supplementary Material.

After selecting the records, the authors compared their results, which were also reviewed by a third co-author to reach a consensus when necessary. Records were included if they indicated the presence of mercury as a toxic agent, active ingredient, or in any other form. Furthermore, cases containing writing or typing errors such as macurio, marcurio, mercurio, mercurio, mercurio, mercuruo, mercuruos, and mercury were also included. Cases that did not mention mercury or mercury-containing products, as well as those referring to common names of plants (such as pinhão mercúrio or caroço/semente de mercúrio, which refer to parts of the plant *Jatropha multifida*), were excluded.

Despite the comprehensive selection process, only 668 suspected/confirmed cases of mercury exposure/intoxication were recorded over the past sixteen years (Fig.

5). This is a very low number considering a population of over 200 million people and the Brazil's significant mercury emissions. Even when applying less stringent selection criteria (Supplementary Material), the total number of cases from 2007 to 2022 was only 1348; this analysis yielded conclusions consistent with those found in the initial analysis, as detailed below.

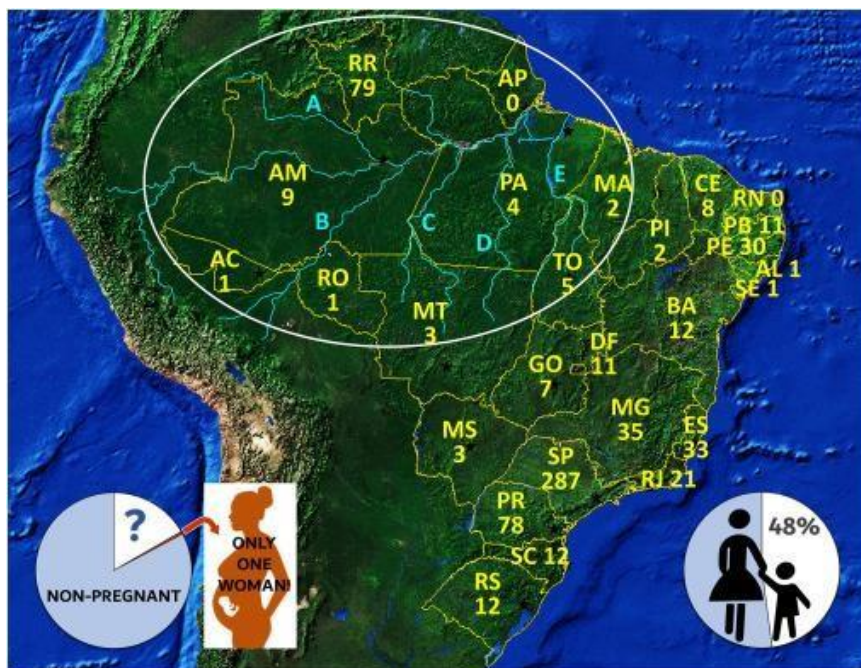


Fig. 5. Map of Brazil showing: i) in yellow, the Brazilian states and the number of suspected/confirmed cases of mercury exposure/intoxication recorded in the SINAN platform from 2007 to 2022 per Brazilian state, ii) in blue lines, the main tributaries of the Amazon River basin, iii) in the white circle, the approximate extension of the Brazilian Amazon, iv) in the left bottom, the proportions of pregnant status in women of childbearing age (16–55 years) in the records (the symbol "?" means that pregnant status was recorded as unknown), and v) in the right bottom, the proportion of children/adolescents (0–17 years) in the total number of cases. Brazilian states (in yellow): Acre (AC), Amazonas (AM), Roraima (RR), Rondônia (RO), Amapá (AP), Pará (PA), Mato Grosso (MT), Maranhão (MA), Tocantins (TO), Goiás (GO), Mato Grosso do Sul (MS), Piauí (PI), Ceará (CE), Rio Grande do Norte (RN), Paraíba (PB), Pernambuco (PE), Alagoas (AL), Sergipe (SE), Bahia (BA), Distrito Federal (DF), Minas Gerais (MG), Espírito Santo (ES), Rio de Janeiro (RJ), São Paulo (SP), Paraná (PR), Santa Catarina (SC), and Rio Grande do Sul (RS). Main tributaries of the Amazon River (in blue): Negro River (A), Madeira River (B), Tapajós River (C), Xingú River (D), and Tocantins River (E).

Some aspects of the SINAN data raised concerns. Only 22.6% (151 cases) included the ICD T56.1 code; in 65.7% of all cases, this specific field was not filled, even when mercury was clearly identified as the toxic agent in the record. Notably, only one case involving a pregnant woman was reported (Fig. 5), despite there being 180 cases involving women of childbearing age (16–55 years). Even more alarming, for 30 cases (16,7%), the pregnancy status was recorded as unknown. This is especially worrisome, considering that even low mercury levels can cause fetal malformations and developmental impairments, according to the WHO.^{23,24} Furthermore, a high number of recorded cases (320) were in children/adolescents (0–17 years); the majority (79.4%) of those recorded as “accidental”, mainly due to exposure to broken thermometers, fluorescent lamps or other devices containing mercury. Importantly, in children/adolescents, all cases recorded as “environmental” presented “azougue” (the common name used in Brazil for liquid mercury) as the main toxic agent, suggesting these children could be living near mining areas, having contact with the liquid metal at their homes or the surrounding environment.

Almost all Brazilian states have registered cases, demonstrating the ubiquity of human exposure to this metal in the country (Fig. 5). However, it is somewhat surprising that only 15.6% of all cases were detected in the Brazilian Amazon, a region where approximately 14% of the Brazilian population lives²⁵ and from where most of South America's emissions originate. In Brazil, 92% of the country's gold mining (approximately 242,000 ha) takes place in the Amazon, with nearly 25% of these operations being illegal as they are situated in protected lands.²⁶ Worth mentioning, one of the Brazilian states in the Amazon region, Amapá (AP), has never reported a single suspected/confirmed case of mercury exposure/intoxication (Fig. 5), despite being home to one of the oldest active mining fronts in Brazil, Garimpo do Lourenço.²⁷ The significant underreporting of human intoxication in the Amazon is further supported by numerous studies in the scientific literature that consistently show a high prevalence of signs and symptoms of mercury intoxication in the Amazonian population.¹³ This illustrates the severe underreporting in this region, which is especially concerning given the Brazilian Ministry of Health's reliance on SINAN for efficient resource allocation.

Particularly noteworthy is the case of the state of Pará (PA), which is not only the most populated state of the Brazilian Amazon region but also the second-largest in size. This Brazilian state encompasses the largest and most historically significant regions of gold mining,²⁶ such as those in the Tapajós River basin (identified as tributary river C, in blue in Fig. 5), and some of the world's largest HPPs, including the Tucuruí HPP (located on the Tocantins River—identified as tributary river E, in blue in Fig. 5) and the Belo Monte HPP (in the Xingú River—identified as tributary river D, in blue in Fig. 5).^{7,8,28} Furthermore, among all Amazonian states, the State of Pará suffered from the most alarming records of fires and deforestation in recent years.^{29,30} Therefore, this State exhibits many factors contributing to mercury mobilisation and human exposure. Despite all these conditions, only four suspected/confirmed cases of mercury intoxication have been reported in this state from 2007 to 2022. Of note, since data from 2019 to 2022 are not yet consolidated and cases of those years are being added, these numbers should increase. As for example, the cases detected in the Indigenous Munduruku people in 2019 which are still being included in the database.

The notifications of mercury intoxication in the Indigenous Munduruku population

The first records of contact of the Indigenous Munduruku people with the colonizing fronts date from the second half of the 18th century, with the first written reference in 1768.³¹ The Munduruku people speak Tupi language and live in different territories of the State of Pará (mainly in the Tapajós River basin). Currently, the Munduruku population numbers around 12,000 people, mainly concentrated in the Sai Cinza, Sawré Muybu, and Munduruku indigenous lands. Due to the historical presence of illegal gold mining in these lands and the increased rates of congenital malformations in newborns reported over the last decade, the Pariri Indigenous Association sent a letter to the Oswaldo Cruz Foundation asking for support to understand the main problems related to mercury contamination in the region. Between October–November 2019, an interdisciplinary research team visited the Sawré Muybu, Sawré Aboy, and Poxo Muybu indigenous villages in the Sawré Muybu indigenous land (an area of 178.173 ha, where approximately 1000 people live). The team conducted interviews, clinical assessments, and collected hair samples from 200 people for analysis. The laboratory analysis revealed high mercury exposure, with

levels as high as 23.9 µg/g in their hair (median of 6.6 µg/g).³² Various health issues were identified in the Munduruku population, including motor, sensory, and cognitive abnormalities in adults.³³ However, these issues were especially concerning in 0–2 years-old children, who are more vulnerable to the adverse effects. The clinical assessment identified gross motor delay, stunt, and anaemia in the young children.³⁴ Moreover, mercury contamination was demonstrated in different species of fish, a primary source of protein and sustenance for these communities (averaging 0.10 µg/g and 0.44 µg/g of total mercury for non-piscivorous and piscivorous fish, respectively).³² This contamination poses a severe risk to their health and traditional ways of life.

After persistent negotiations and advocacy efforts with local health authorities, supported by the public defender's office of the Union, a significant breakthrough was achieved in June 2023 that led to the notification of the 196 cases of mercury exposure detected in the Munduruku people in 2019. Those cases are being retrospectively included in the SINAN database.

The evidence of mercury intoxication among the Munduruku people is just an example of what is likely to be found across the entire Amazon region. Here, anthropogenic activities such as mining, HPPs, fires, and deforestation, contaminate water, soil, and fish, resources that are essential to the diet and subsistence of many of the over 180 indigenous ethnic groups living in the region, which includes approximately 870,000 people.³⁵

Insights and recommendations

The information presented and discussed here underscores the urgent need for immediate action to address indiscriminate mercury exposure and safeguard the health and well-being of the population. Especially in the Amazon, this is necessary to preserve the cultural heritage and sustain the ecological balance of this region. Long-term solutions should involve collaborative efforts between the Amazonian society, governmental agencies, researchers, legal entities, and advocacy groups to mitigate the devastating effects of mercury exposure and the anthropogenic impact on the Amazonian environment.

In a previous work, we provided insights and proposals to reduce mercury emissions in the Amazon,³⁰ including recommendations for specific actions to control and improve gold mining practices, as well as other measures related to mercury emissions. Notably, many Amazonian rivers used for mining are shared by the countries that make up the Amazon rainforest. Therefore, mining regulations and controls must be collaboratively defined, enforced, and implemented simultaneously across these nations. Without coordinated efforts, pollution in one country will continue to harm the health of all communities that depend on those waters and animals.

However, as highlighted by the Environmental European Agency and the United Nations, even in the case of zero emissions, legacy mercury will continue to be responsible for human exposure for centuries.^{2,36} Therefore, governments must join efforts to manage human exposure and intoxication effectively. Based on our experience with vulnerable populations in Brazil, we propose some recommendations ([Panel 1](#)).

Panel 1

Highlights of recommendations to improve monitoring of human exposure to mercury, and enhance the long-term effectiveness of public health strategies in Brazil

- Establish recommendations for the provisional tolerable weekly intake and body burden of mercury
- Adapt ACS program to reflect the reality and culture of communities in vulnerable situations and enable early identification of high-risk individuals
- Train health professionals, especially Indigenous Health Agents (AIS) and Indigenous Sanitation Agents (AISAN)
- Increase the local presence of neurologists and cardiologists
- Develop educational material tailored to specific vulnerable groups
- Develop a specific form in SINAN with the ICD T56.1 code to record mercury exposure/intoxication cases, including specific fields for relevant information (fish intake, working in mining activities, etc.)
- Improve local infrastructure in the Amazon to detect human exposure, by allocating mercury analyzers in public laboratories, and implement a human biomonitoring program for regular assesment of exposure levels
- Involve Amazonian society, especially local communities and research teams from public Federal Universities in the Amazon in the decision-making and implementation process

Ubiquitous and perdurable contaminants such as mercury pose huge challenges for public health surveillance. The combination of different susceptibilities²⁸ and situations of vulnerability of some populational groups make environmental monitoring of mercury (in water, soil, air, plants, and animals) insufficient as a prevention strategy for human health and environmental protection. For example, recent data on piscivorous fish in Amazonian markets for human consumption shows average levels of mercury at 0.603 ppm,³⁷ which is adequate for human consumption according to the Brazilian legislation (up to 1 ppm for piscivorous fish).³⁸ However, this means that a single meal of 200 g of piscivorous fish is sufficient to exceed the provisional tolerable weekly intake of methylmercury (PTWI) recommended by both the United States Environmental Protection Agency and the WHO (approximately 42 and 96 µg for a 60 kg-person, respectively).^{11,23,24,29} Of note, these consumption advisories are primarily based on the neurodevelopmental impacts of mercury on children, particularly during prenatal development. Further research is needed to fully understand the effects or symptoms in adults. Recent studies have demonstrated, for instance, that hair mercury levels around 2 µg/g (which would be approximately the levels found in a person consuming the PTWI recommended by WHO)^{11,29} are

associated with an increased relative risk of hypertension, stroke, and all cardiovascular diseases.^{9, 10, 17}

It is important to note that the Brazilian legislation overlooks the culture and dietary patterns of traditional Amazonian communities, which include three main groups: i) Indigenous people, descendants of the Native populations of the Amazon; ii) *Quilombolas*, descendants of African people who arrived in Brazil in the mid-16th century as enslaved workers; and iii) riverine people, descendants of migrants from various regions and countries since the early 20th century. All these communities maintain a close connection with the surrounding environment, making them the first to experience the impacts of environmental pollution. For instance, riverine populations typically consume around 10 meals per week containing 160–430 g of fish each,³⁹ while the Mundurucu indigenous people also rely heavily on fish for their diet and cultural practices.³¹

Given this context, establishing Brazilian recommendations on the PTWI and body burden of mercury is essential. These guidelines would aid health professionals in detecting human exposure and preventing intoxication. Furthermore, Brazil could leverage the presence of ACS among vulnerable populations to: i) adapt these recommendations to respect community's cultural practices, thus improving adherence, and ii) facilitate early identification of high-risk individuals by evaluating fish intake using standardized forms.

Our analysis of SINAN data highlights the importance of training health professionals and reinforcing the presence of neurologists and cardiologists in the Amazon, as implemented during the COVID-19 pandemic.⁴⁰ Additionally, we highly recommend developing educational materials tailored to specific vulnerable groups, like the recent example developed by our team in collaboration with the Ministry of Indigenous People.⁴¹

When dealing specifically with mercury exposure or other forms of exogenous intoxication affecting vulnerable populations, it is essential to ensure that health professionals working in these areas are adequately trained to promptly identify, diagnose, and report cases of poisoning. As seen in the case of the indigenous Mundurucu people, the collaboration between health services, indigenous leaders, advocacy and research groups, and governmental agencies played a vital role in ensuring accurate reporting and appropriate governmental-level response.

In addition, developing a specific form in SINAN with ICD T56.1 code for recording mercury exposure/intoxication cases would enhance the visibility of the problem and improve data quality. Furthermore, including specific fields to describe relevant information, such as the fish intake and work in mining sites, is highly recommended. There is an urgent need to develop and validate tailored screening tools to help health professionals prevent and identify mercury-associated health impacts, and make these tools widely available for use among Brazil's diverse populations and cultures.

Alongside training health professionals, frequent biomonitoring of human exposure to mercury in the Amazon is essential. Biomonitoring can help identify sources of exposure, whether occupational, dietary, or from products such as mercury-adulterated skin-lightening creams. Therefore, investments should also focus on improving local infrastructure, such as increasing the number of mercury analyzers in the region.¹¹ This approach would enable the collection and reporting of data necessary to understand the real scenario and support evidence-based interventions.

In the Brazilian Amazon, research teams with proven experience are mainly based in public Federal Universities.¹¹ Strengthening these teams in the Amazon region

would leverage the existing infrastructure and social influence of these institutions without placing excessive strain on the public health system. Furthermore, the in-depth understanding that these institutions have of the intricate Amazonian context provides them with the expertise needed to effectively implement local, culturally-sensitive prevention strategies.⁴²

In a region facing considerable challenges like the Amazon, the Amazonian society (including researchers, traditional communities, health professionals, urban populations, etc.) should take the lead in developing and implementing solutions to ensure the effectiveness of public health strategies concerning mercury exposure. Sustainable change hinges on the awareness, empathy, and active involvement of Amazonian society. By improving reporting mechanisms and aligning them with the objectives of the Minamata Convention, Brazil can better fulfil its commitments to safeguard public health, protect vulnerable populations, and effectively address the challenges posed by mercury contamination. Some of these recommendations could eventually be adapted to other Amazonian countries with similar characteristics (high mercury emissions, presence of vulnerable populations, etc.), while also respecting their unique differences. Furthermore, reliable epidemiological data is crucial in the aftermath of the COVID-19 pandemic, particularly due to key factors: *i*) the potential for harmful interactions between mercury intoxication and COVID-19 infection,⁴³ *ii*) the high prevalence of both issues in overlapping regions such as East and Southeast Asia, South America and Sub-Saharan Africa,² and *iii*) the presence of large groups of systematically minoritised populations (i.e., racial and ethnic minorities and rural populations, among others).

Contributors

Conceptualization, G.P.A., M.A.-O., A.L.-A., and M.E.C.-L.; methodology, formal analysis, and data curation—A.L.-A. and I.S.-S.; validation, L.S.-S., J.L.B., C.G.L.-N., M.A.-O., G.P.A., C.B.A.d.S., and M.E.C.-L.; writing—original draft preparation, P.C.B., and M.E.C.-L.; figures, panel and supplemental material preparation—A.L.-A., C.G.L.-N., and M.E.C.-L.; investigation and writing—review and editing, M.E.C.-L., A.L.-A., P.C.B., I.S.-S., C.B.A.d.S., C.G.L.-N., L.S.-S., J.L.B., M.A.-O., and G.P.A.; supervision, project administration and funding acquisition, M.E.C.-L., M.A.-O., G.P.A., and C.B.A.d.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Data sharing statement

All data and files included in this manuscript are available upon request to the corresponding authors.

Editor's note

The Lancet Group takes a neutral position with respect to territorial claims in published maps and institutional affiliations.

AI use statement

To improve the readability and language of the text during the revision process, the authors employed ChatGPT-4.0 by Open AI, followed by manual checks and revisions.

All the authors reviewed and edited the content as needed and take full responsibility for the content of the publication.

Declaration of interests

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

This research was supported by the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq, grant numbers 427784/2018-2, 313406/2021-9, 406442/2022-3, and 444791/2023-0) and the *Fundação Amazônia de Amparo a Estudos e Pesquisas* (Belém, Pará)–*Fundação de Amparo e Desenvolvimento da Pesquisa* (São Paulo, São Paulo) (FAPESPA—FAPESP, grant number 040/2023). The APC was funded by the *Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-graduação* of the *Universidade Federal do Pará* (PROPESP-UFPA). M.E.C.L. and C.B.A.d.S. also thank CNPq for the recognition as highly productive researchers.

Responsibility for the information and views expressed herein lies entirely with the authors; the funding sources have not been involved and they have no role in the aspects of the study (data collection, conceptualization, analysis, interpretation, etc.). Authors were not precluded from accessing data in the study, and they accept responsibility to submit for publication.

References

- 1 Fuller R, Landrigan PJ, Balakrishnan K, et al. Pollution and health: a progress update. *Lancet Planet Health*. 2022;6(6):e535–e547. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(22\)00090-0](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(22)00090-0).
- 2 UNEP, United Nations Environment Programme. Global mercury assessment 2018; 2019. <https://www.unep.org/resources/publication/global-mercury-assessment-2018>.
- 3 ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Substance priority list 2022; 2023. <https://www.atsdr.cdc.gov/spl/index.html>.
- 4 de Paula Arrifano G, Crespo-Lopez ME, Lopes-Araújo A, et al. Neurotoxicity and the global worst pollutants: astroglial involvement in arsenic, lead, and mercury intoxication. *Neurochem Res*. 2023;48 (4):1047–1065. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03725-7>.
- 5 Galvis SR. The Amazon biome in the face of mercury contamination. World Wide Fund. Gaia Amazon. https://d2ouvy59podg6k.cloudfront.net/downloads/reporte_eng.pdf.
- 6 Gerson JR, Szponar N, Zambrano AA, et al. Amazon forests capture high levels of atmospheric mercury pollution from artisanal gold mining. *Nat Commun*. 2022;13:559. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-27997-3>.
- 7 Berzas Nevado JJ, Rodriguez Martin-Doimeadios RC, Guzman Bernardo FJ, et al. Mercury in the Tapajos River basin, Brazilian amazon: a review. *Environ Int*. 2010;36(6):593–608. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.03.011>.
- 8 Arrifano GPF, Martín-Doimeadios RCR, Jiménez-Moreno M, et al. Large-scale projects in the amazon and human exposure to mercury: the case-study of the Tucuruí Dam. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2018;147:299–305. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.08.048>.

- 9 Hu XF, Lowe M, Chan HM. Mercury exposure, cardiovascular disease, and mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Environ Res.* 2021;193:110538. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110538>.
- 10 Hu XF, Singh K, Chan HM. Mercury exposure, blood pressure, and hypertension: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2018;126(7):076002. <https://doi.org/10.1289/EHP2863>.
- 11 Crespo-Lopez ME, Arrifano GP, Augusto-Oliveira M, et al. Mineração e mercúrio na Amazônia: principais perguntas e respostas. In: *Mineração de Ouro Artesanal e em Pequena Escala na Amazônia: Grandes Impactos Socioambientais e Violações Multidimensionais de Direitos Humanos*. UEA–Manaus; 2023:15–70. ISBN: 978-85-7883-620-7 <http://repositorioinstitucional.uea.edu.br/handle/riuea/5514>.
- 12 Crespo-Lopez ME, Augusto-Oliveira M, Lopes-Araújo A, et al. Mercury neurotoxicity in gold miners. In: *Advances in neurotoxicology*. Academic Press; 2022:283–314. <https://doi.org/10.1016/bs.ant.2022.04.003>.
- 13 Santos-Sacramento L, Arrifano GP, Lopes-Araújo A, et al. Human neurotoxicity of mercury in the Amazon: a scoping review with insights and critical considerations. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021;208:111686. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111686>.
- 14 Ekino S, Susa M, Ninomiya T, Imamura K, Kitamura T. Minamata disease revisited: an update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning. *J Neurol Sci.* 2007;262(1–2): 131–144. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.06.0362>.
- 15 Leal-Nazaré CG, Arrifano GP, Lopes-Araújo A, et al. Methylmercury neurotoxicity: beyond the neurocentric view. *Sci Total Environ.* 2024;920:170939. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170939>.
- 16 Feng L, Zhang C, Liu H, et al. Feng X. Impact of low-level mercury exposure on intelligence quotient in children via rice consumption. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020;202:110870. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110870>.
- 17 Lopes-Araújo A, Arrifano GP, Macchi BM, et al. Hair mercury is associated with dyslipidemia and cardiovascular risk: an anthropometric, biochemical and genetic cross-sectional study of Amazonian vulnerable populations. *Environ Res.* 2023;229:115971. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115971>.
- 18 Presidência da República do Brasil. Decreto nº 9.470, de 14 de agosto de 2018. https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2018/decreto/d9470.htm. Accessed August 2024.
- 19 Presidência da República do Brasil. Lei nº 13.595, de 5 de janeiro de 2018. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2018/lei/L13595.htm. Accessed August 2024.
- 20 Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis.—Brasília: Ministério da Saúde. Orientações Para a Notificação de Intoxicações por Mercúrio; 2021. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-deconteudo/publicacoes/svsa/intoxicacao/orientacoes-para-a-notificacao-de-intoxicacoes-por-mercuro/view>.
- 21 República Federativa do Brasil, Ministério da Saúde. SINAN, Ficha de Investigação Intoxicação Exógena.

<https://ccvisat.ufba.br/wpcontent/uploads/2019/07/INTOXICAO-EXGENA.pdf>. Accessed August 2024.

22 Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Instrucional para Download de Microdados do SINAN. [http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/microdados/INSTRUCIONAL PARA DOWNLOAD DE MICRODADOS DO SINAN.pdf](http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/microdados/INSTRUCIONAL_PARA_DOWNLOAD_DE_MICRODADOS_DO_SINAN.pdf). Accessed August 2024.

23 WHO, World Health Organization. Children's exposure to mercury compounds; 2010. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241500456>. 24 WHO, World Health Organization. Mercury and health; 2017.

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mercury-andhealth>.

25 IBGE. População residente estimada: Estimativas de População—EstimaPop; 2020. <http://bit.ly/2R4jaJe>.

26 MapBiomias. Destaques do Mapeamento Anual de Mineração no Brasil—1985 a 2022: o Avanço Garimpeiro na Amazônia. [https://brasil.mapbiomas.org/wp-content/uploads/sites/4/2023/09/MapBiomias-FACT Mineracao 21.09.pdf](https://brasil.mapbiomas.org/wp-content/uploads/sites/4/2023/09/MapBiomias-FACT_Mineracao_21.09.pdf). Accessed August 2024.

27 Chagas MA. The geopolitics of Lourenço, an artisanal mining region in the north of Amapá: trajectory, contradictions and unsustainability. *Boletim Goiano de Geografia*. 2019;39:1–18. <https://doi.org/10.5216/bgg.v39i0.55253>.

28 Arrifano GPF, Martín-Doimeadios RCR, Jiménez-Moreno M, et al. Genetic susceptibility to neurodegeneration in amazon: apolipoprotein E genotyping in vulnerable populations exposed to mercury. *Front Genet*. 2018;9:285. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00285>.

29 Crespo-Lopez ME, Augusto-Oliveira M, Lopes-Araújo A, et al. Mercury: what can be learn from the Amazon? *Environ Int*. 2021;146:106223. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106223>.

30 Crespo-Lopez ME, Arrifano GP, Augusto-Oliveira M, et al. Mercury in the Amazon: the danger of a single story. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023;256:114895. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114895>.

31 Instituto Socioambiental (ISA). Povos indígenas do Brasil. Munduruku. <https://pib.socioambiental.org/pt/Povo:Munduruku>.

Accessed August 2024.

32 Vasconcellos ACS, Hallwass G, Bezerra JG, et al. Health risk assessment of mercury exposure from fish consumption in Munduruku indigenous communities in the Brazilian amazon. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(15):7940. <https://doi.org/10.3390/ijerph18157940>.

33 Oliveira RAA, Pinto BD, Rebouças BH, Ciampi de Andrade D, Vasconcellos ACS, Basta PC. Neurological impacts of chronic methylmercury exposure in Munduruku indigenous adults: somatosensory, motor, and cognitive abnormalities. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):10270. <https://doi.org/10.3390/ijerph181910270>.

34 Kempton JW, Périssé ARS, Hofer CB, et al. An assessment of health outcomes and methylmercury exposure in Munduruku indigenous women of childbearing age and

their children under 2 Years old. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 25;18(19):10091. <https://doi.org/10.3390/ijerph181910091>.

35 Agência IBGE Notícias. Brazil has 1.7 million indigenous persons and more than half of them live in the Legal Amazon; 2023. <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/en/agencia-news/2184-news-agency/news/37575-brazil-has-1-7-million-indigenous-persons-and-more-than-half-of-them-live-in-the-legal-amazon>. Accessed August 2024.

36 European Environment Agency. Mercury in Europe's environment: a priority for European and global action. EEA, Copenhagen; 2018. <https://www.eea.europa.eu/publications/mercury-in-europe-s-environment/download>.

37 Basta PC, de Vasconcellos ACS, Hallwass G, et al. Risk assessment of mercury-contaminated fish consumption in the Brazilian amazon: an ecological study. *Toxics*. 2023;11(9):800. <https://doi.org/10.3390/toxics11090800>.

38 Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 42, de 29 de Agosto de 2013. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdco042_29_08_2013.html. Accessed August 2024.

39 Hacon SS, Oliveira-da-Costa M, Gama CS, et al. Mercury exposure through fish consumption in traditional communities in the Brazilian northern amazon. *Int J Environ Res Publ Health*. 2020;17:5269. <https://doi.org/10.3390/ijerph17155269>.

40 Celuppi IC, Dos Santos Lima G, Castro A, et al. Recruiting health professionals to the COVID-19 response, Brazil. *Bull World Health Organ*. 2022;100(8):520–524. <https://doi.org/10.2471/BLT.22.288060>.

41 Ministério dos Povos Indígenas. Na Trilha da Informação: a Contaminação por Mercúrio. Perguntas e respostas para apoiar ações educativas sobre o tema. https://www.gov.br/povosindigenas/ptbr/assuntos/noticias/2023/10/ministerio-dos-povos-indigenas-participa-da-5a-conferencia-das-partes-da-convencao-de-genebra/cartilha_mercurio_mpi.pdf. Accessed August 2024.

42 Machado CLR, Crespo-Lopez ME, Augusto-Oliveira M, et al. Eating in the amazon: nutritional status of the riverine populations and possible nudge interventions. *Foods*. 2021;10(5):1015. <https://doi.org/10.3390/foods10051015>.

43 Arrifano GP, Augusto-Oliveira M, Lopes-Araújo A, et al. Global human threat: the potential synergism between mercury intoxication and COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(5):4207. <https://doi.org/10.3390/ijerph20054207>.

CAPÍTULO III

REVISÃO NARRATIVA SOBRE A CONTAMINAÇÃO POR MERCÚRIO NA REGIÃO AMAZÔNICA

ARTIGO II

Mercury: What can we learn from the Amazon?

Maria Elena Crespo-Lopez ^a  , Marcus Augusto-Oliveira ^a , Amanda Lopes-Araújo ^a,
Leticia Santos-Sacramento ^a, Priscila Yuki Takeda ^a, Barbarella de Matos Macchi ^b,
José Luiz Martins do Nascimento ^{b c} , Cristiane S.F. Maia ^d , Rafael R. Lima ^e ,
Gabriela P. Arrifano ^a

Show more 

+ Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106223> 

Get rights and content 

Under a Creative Commons license 

 open access

ABSTRACT

Mercury is among the ten most dangerous chemicals for public health, and is a priority concern for the 128 signatory countries of the Minamata Convention. Mercury emissions to the atmosphere increased 20% between 2010 and 2015, with South America, Sub-Saharan Africa and Southeast Asia as the main contributors. Approximately 80% of the total mercury emissions in South America is from the Amazon, where the presence of the metal is ubiquitous and highly dynamic. The presence of this metal is likely increasing, with global consequences, due to events of the last two years including extensive biomass burning and deforestation, as well as mining activities and the construction of large-scale projects, such as dams. Here we present a concise profile of this mobilization, highlighting the human exposure to this metal in areas without mining history. Mercury reaches the food chain in its most toxic form, methylmercury, intoxicating human populations through the intake of contaminated fish. Amazonian populations present levels over 6 ppm of hair mercury and, according to the 175:250:5:1 ratio for methylmercury intake : mercury hair : mercury brain : mercury blood, consume 2–6 times the internationally recognized reference doses. This exposure is alarmingly higher than that of other populations worldwide. A possible biphasic behavior of the mercury-related phenomena, with consequences that may not be observed in populations with lower levels, is hypothesized, supporting the need of improving our knowledge of this type of chronic exposure. It is urgent that we address this serious public health problem in the Amazon, especially considering that human exposure may be increasing in the near future. All actions in this region carry the potential to have global repercussions.

1. Introduction: Mercury as a global pollutant

In October 2013, 92 countries signed the Minamata Convention on Mercury (www.mercuryconvention.org), an international treaty aggregating international efforts to reduce environmental contamination with mercury, and to prevent and treat cases of human intoxication with this metal. Three months later, the World Health Organization (WHO) endorsed this action, recommending the promotion of adequate healthcare to manage exposed populations, including strategies for effective risk communication, and facilitation of the exchange of epidemiological information regarding health impacts associated with mercury exposure (WHO, 2014). To date, 128 countries have signed the Convention and 119 have additionally ratified it. Brazil ratified the Convention in August 2017, but has not yet implemented a national biomonitoring program.

Why are so many countries concerned about mercury environmental contamination and human exposure? It is estimated that nearly of 19 million people worldwide are at risk of mercury exposure, representing a global public health challenge (Blacksmith Institute, 2015). According to the WHO, mercury is currently among the ten most dangerous chemicals for public health (WHO, 2017). Curiously, this metal has no known biological function. However, it is essential for our society due to its many different uses in industry and technology. Mercury has the unusual property of being a good conductor of electricity in its liquid form, making it useful for hundreds of applications, including electric switches. Until recently, thermometers containing liquid mercury were common in almost every home. Yet, this liquid mercury is extremely volatile and its vapor is very toxic (Crespo-Lopez et al., 2005; WHO, 2017). To avoid dangerous residues and the possibility of children playing with mercury drops from broken thermometers, mercury thermometers have largely been replaced by mercury-free digital thermometers in many countries.

Many vulnerable populations around the world are currently facing exposure to a different form of this metal—organic mercury (mainly methylmercury, MeHg)—which is found in contaminated food. Organic forms of mercury, such as MeHg, are particularly toxic to humans because their toxicokinetic properties allow them to cross any cellular barrier. Consumed MeHg is quickly absorbed by the body, widely distributed to all tissues, and slowly eliminated (Crespo-Lopez et al., 2005, 2009). MeHg can cross tight barriers, such as the hematoencephalic and placental barriers, thus gaining easy access to the central nervous system (CNS) and fetus, respectively. Consequently, exposure to even small amounts can lead to deleterious consequences during in utero and early development (Crespo-Lopez et al., 2009; WHO, 2017).

Classically, the CNS is considered the main target organ of MeHg. Acute intoxication in humans leads to coordination and motor disturbances and progressive deterioration of visual and tactile senses, among other symptoms (Crespo-Lopez et al., 2005; WHO, 2017). This set of neurological changes is called Minamata Syndrome due to a 1956 outbreak in Minamata Bay, Japan. This episode of human intoxication, along with other outbreaks, has enabled the compilation of sufficient data for the design of various guidelines. For example, the WHO proposes a tolerable weekly intake of 1.6 μg MeHg per kilogram of body weight (b.w.) (WHO/UNEP, 2008). However, many vulnerable populations worldwide frequently consume mercury quantities well above this limit, including Amazonian riverine populations. Similar to other vulnerable communities, the Amazon also faces unsustainable economic exploitation that aggravates the problem. Unlike isolated poisoning episodes, such as the one in Minamata Bay,

these vulnerable populations have suffered chronic exposure for a very long duration, due to the characteristics of the place where they live. For example, the presence of mercury in the Amazon was first recorded in the 16th century, due to its use in gold mining, and continues to the present, mainly due to mining activities (Berzas Nevado et al., 2010; Veiga et al., 2002). In recent years, other important factors have also contributed to increasing the dynamics of mercury in the Amazonian environment. The presence of this metal is likely increasing in the Amazon, with global consequences, due to events of the last two years including extensive biomass burning and deforestation, as well as mining activities and the construction of large-scale projects, such as dams. Moreover, this contamination is of particular concern seeing the most recent data of human exposure in the Amazon. This exposure is alarmingly higher than that of other populations worldwide and recent evidences support that conclusions based on the analysis of exposed populations in developed countries or individuals with lower levels may not be consistent with what we can expect to find in Amazonian populations, making them a unique model to understand this kind of exposure.

Therefore, the objectives of this review are (1) to design the current profile of mercury mobilization in the Amazon, and (2) to contextualize the human exposure to MeHg in this region regarding to national and international guidelines and the exposure of other populations worldwide. Knowledge of the characteristics influencing the dynamics of human exposure to mercury, within the context of international guidelines, is essential for understanding the challenges faced by vulnerable populations, and will support the development of adequate prevention and intervention strategies for managing such exposure worldwide.

2. Reaching the humans: How anthropogenic actions are currently increasing the exposure

Mercury is extremely volatile, but does not disintegrate, i.e., it does not disappear over time, but rather keeps changing among different chemical forms. Mercury can be extracted from soil, travel hundreds of miles with the wind, be carried by rain, and enter the food chain with high penetration power within living beings. This means that mercury emissions into the environment are practically irreversible and difficult to contain.

Anthropogenic emissions of mercury to the atmosphere increased approximately 20% between 2010 and 2015 (UNEP, 2019). Artisanal and small-scale gold mining (ASGM) is currently the first cause of these emissions accounting for 38% (838 tons) of the global total (Steenhuisen and Wilson, 2019; UNEP, 2019). South America is the region that contributes most to ASGM emissions worldwide, accounting for nearly half of the global ASGM emissions (Steenhuisen and Wilson, 2019; UNEP, 2019). In the Amazon, ASGM is responsible for emitting annually over 200 metric tons of mercury, which means that approximately 27% of the global ASGM emissions and 80% of total emission in South America are originated in the Amazon (Galvis, 2020). In Amazonian countries such as Guyana or Peru, mining activities are responsible for a significant deforestation and the low recovery rates of the Amazonian forest (Espejo et al., 2018; Kalamandeen et al., 2020). This problem is further aggravated by illegal mining, which has particularly intensified under the current Brazilian government. The Amazon Georeferenced Social and Environmental Information Network (AISG) reports that there are currently over 119 illegal mining settings in the State of Pará (the second largest State of the Brazilian Amazon) and about 300 settings throughout the entire Amazon (AISG, 2020). Mercury is used in ASGM activity due to its ability to amalgamate the small gold particles

found in riverbeds (Fig. 1). Then the mercury and gold are usually separated by heating the amalgam, causing the evaporation of large amounts of mercury that may be transported across large distances by air before being deposited in soil, plants, and water (Fig. 1). When performed efficiently, this process requires approximately 1 kg of mercury for each kg of gold. However, ASGM often uses inefficient processes that can consume up to 50 kg of mercury for each kg of gold (WHO, 2016), thus massively increasing the amount of mercury released in the environment.

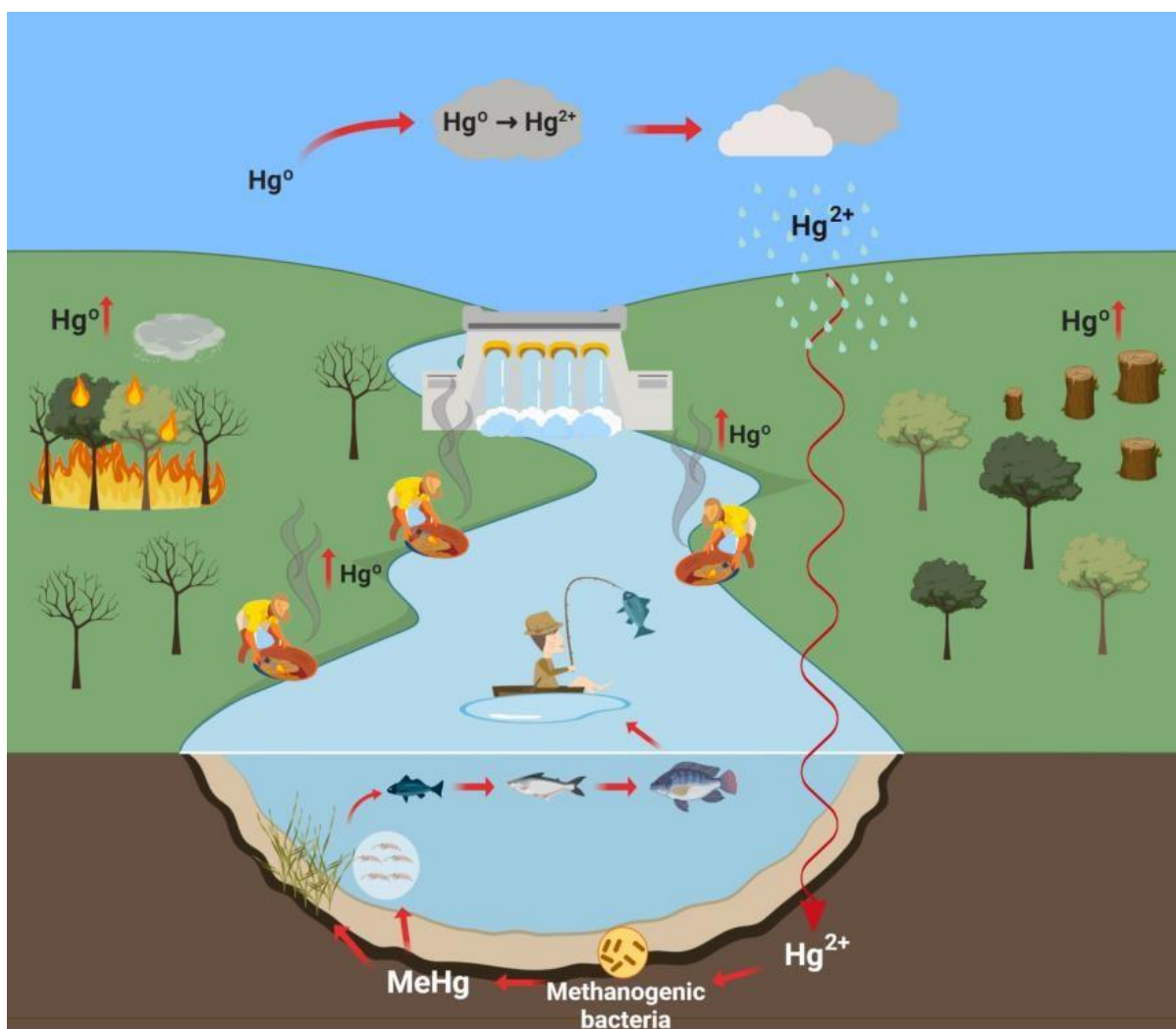


Fig. 1. Mercury dynamics in the Amazon. Artisanal small-scale mining and biomass burning are the main causes of mercury vapor (Hg^0) emission, which is transported over long distances by air. Deforestation reduces the rainforests' capacity to remove this metal from the air, contributing to the maintenance of Hg^0 emissions. In the clouds, Hg^0 can be partially transformed into inorganic mercury (Hg^{2+}), which falls with rain, contaminating soil and water bodies. Then this Hg^{2+} is transformed into methylmercury (MeHg) by methanogenic bacteria that can exist in large quantities under favorable conditions (such as those created by dams). MeHg has a high ability to penetrate living beings, and can easily enter the food chain and reach humans through contaminated fish.

Mercury vapor, having the predominantly chemical form of elemental mercury (Hg^0), can be transported through air over long distances, and deposited/captured in the tops and leaves of forest trees. Thus, the Amazon forest plays an essential role in removing and fixing mercury, and is considered a “sink” for atmospheric mercury (Figueiredo et al., 2018). As the largest tropical forest in the world, the Amazon possesses unparalleled potential to combat the effects of mercury emissions (Fig. 1). Unfortunately, extensive biomass burning—such as the

occurrences in 2019 (Fig. 2) that drew international attention¹ —returns this mercury to the air, constituting the second greatest cause of mercury emissions in the region, after ASGM. Large mercury plumes of thousands of kilometers in size have been detected in the troposphere over South America and Africa, and biomass burning has been identified as primary [[parms resize(1),pos(50,50),size(200,200), bgcol(156)]]rce (UNEP, 2019). In fact, biomass burning is currently responsible for a higher proportion of global mercury emissions than geogenic causes such as volcanic emissions (UNEP, 2019). Moreover, deforestation reduces the capacity of the Amazon rainforest to remove mercury from the air (Fig. 1).

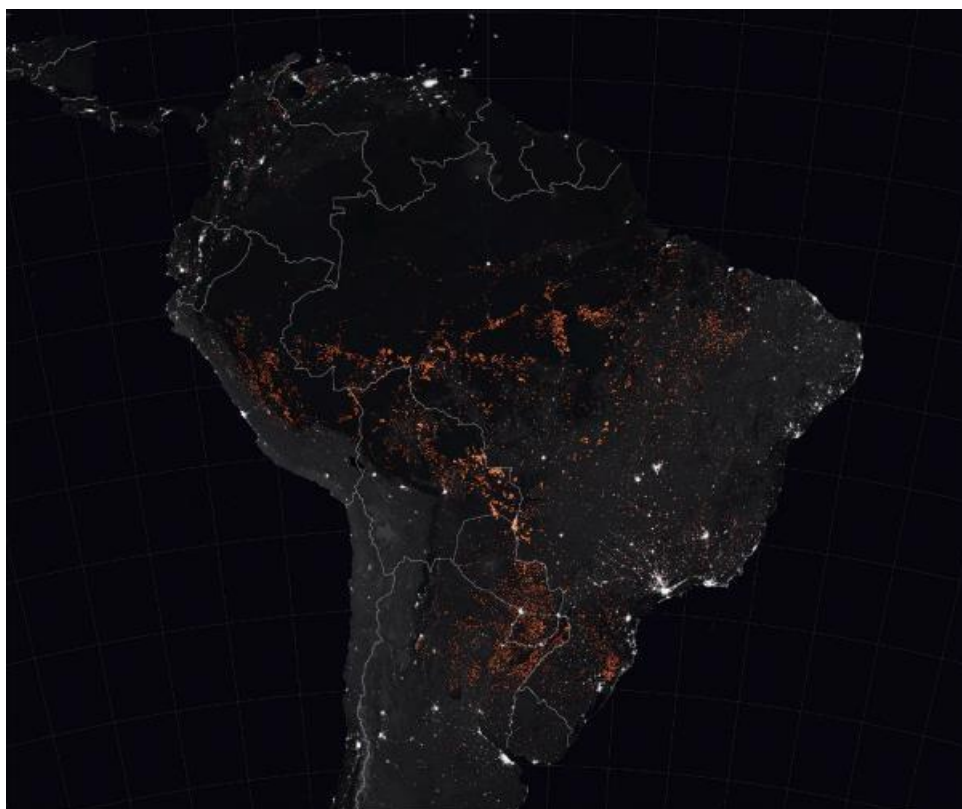


Fig. 2. Satellite image from the National American Space Agency with red indicating the points of biomass burning that were detected from August 15–22, 2019 (available at: <https://earthobservatory.nasa.gov/images/145498/up-tick-in-amazon-fire-activity-in-2019>). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Unfortunately, deforestation has accelerated this year—encouraged by the current Brazilian government’s actions, including dismissal of managers in charge of inspection and a bill authorizing gold mining in indigenous and protected lands. During the first three months of 2020, a total of 796.08 km² of rainforest was deforested; this is an area about the size of New York City and constitutes a 51% increase compared to during the same period in 2019 (DETER-INPE, 2020). An additional 405.61 km² were deforested just in April 2020, which represents an increase of 63.75% when compared to April 2019. After deforestation and the removal of valuable wood, the area is usually burned during the dry season (June to October) to prepare it for the formation of immense pasture areas, in addition to the illegal appropriation of protected territory. A recent report has showed that 62% of the potentially ilegal deforestation is promoted by the soy and beef exports to the European Union (Rajao ~ et al., 2020). In June 2020 alone, 2,248 active fires were detected, constituting a 20% increase compared to in June 2019, as well as the highest number of fires in June since 2007 (INPE, 2020). As the second cause of mercury emissions in the Amazon, the extensive deforestation and burning detected in 2019 and 2020

would be responsible for increasing the mercury dynamics in the region, contaminating the environment and exposing living beings (including human populations) to higher mercury levels. This huge mercury emission during the last two years is likely influencing human exposure globally since mercury in the atmosphere can travel long distances.

In the atmosphere, mercury vapor is partially transformed into inorganic mercury (Hg^{2+}) when in contact with the clouds (Fig. 1). Rain transports the inorganic mercury to the soil and water, where the actions of methylating bacteria transform Hg^{2+} to MeHg (CH_3Hg), which is highly toxic to living beings (Azevedo, 2003; Beckers and Rinklebe, 2017). The bacteria-mediated methylation of mercury (i.e., addition of a radical methyl group, CH_3 , to the mercury atom) is called biotransformation. These bacteria can efficiently perform mercury biotransformation in both water and sediments, extracting inorganic mercury from the soil (Azevedo, 2003; Beckers and Rinklebe, 2017). Notably, the Amazonian soil is naturally rich in mercury, including in locations without extractive history, and is thus an additional source of the metal in the environment (Wasserman et al., 2003; Siqueira et al., 2018; Galvis, 2020).

Once methylated, mercury can easily cross cell membranes and is quickly incorporated into the food chain. This process leads to biomagnification, i.e., increasing mercury accumulation in living beings with advancing trophic levels of the food chain, such that carnivorous animals contain more mercury than herbivorous animals. Thus, aquatic biota represents the main route of mercury transference from a contaminated environment to humans, especially in populations where fish are an important part of the diet (Berzas Nevado et al., 2010; Rodriguez Martin-Doimeadios et al., 2014; Albuquerque et al., 2020; Hacon et al., 2020; Ferreira da Silva and Lima, 2020).

In the Amazon, there are important ongoing anthropogenic changes that favor human exposure to mercury. Over 400 dams are currently in operation or being built in the Amazon (Winemiller et al., 2016), including some of the world's largest dams in the State of Pará (Fig. 3). The influence of dams on mercury mobilization in the environment has been repeatedly reported from different regions of the world (Bodaly et al., 2007; Gray and Hines, 2009; Johnson et al., 2015; Li et al., 2013; Forsberg et al., 2017). Increasing concentrations of mercury from sediments to suspended particulate matter and macrophytes (a main substrate for microbial activity and source of the methyl radical that it is transferred during methylation) are detected in Amazonian hydroelectric reservoirs and downstream (Kasper et al., 2014; Pestana et al., 2016, 2019). Dams also favor the processes of mercury biotransformation, accumulation and biomagnification in the food chain (Bodaly et al., 1997; Kehrig et al., 2009; Kelly et al., 1997). They can create physical–chemical conditions in the environment (e.g., regarding temperature, redox state, and degradation of submerged organic matter) that are conducive to microbial proliferation (Kelly et al., 1997; Gomes et al., 2019). A larger population of methylating bacteria in a location may be associated with more extensive mercury biotransformation, and higher amounts of MeHg passing from water and soil to living beings. Additionally, closing the ecosystem with a dam prevents large migrations of fish, which further favors mercury accumulation and biomagnification *in loco*.

One of the largest dams in the Amazon is the Tucuruí Hydroelectric Power Plant (Tucuruí HPP), in the State of Pará (Fig. 3), which generates electricity for an important part of the country. Its construction remains controversial due to the lack of adequate studies regarding its environmental impact and sustainable development (Fearnside, 2001). Although no ASGM or

other mercury use has been detected in this region, high mercury levels are found among inhabitants of the islands in the lake formed after closure of the dam (the Tucuruí region) (Arrifano et al., 2018d, 2018e). These mercury levels are higher than those detected in populations of regions influenced by ASGM, such as the Tapajós River basin (a main tributary of the Amazon River with the largest ASGM area) (Fig. 3) (Arrifano et al., 2018d, 2018e). Mercury in the Tucuruí region would have arrived by air and/or been extracted from the soil, with the dam-created conditions favoring its entry into the food chain. This phenomenon of increased mercury in fish and humans after impoundment without other anthropogenic source of mercury has been also detected in the region of the Balbina HPP, Western Amazon (Forsberg et al., 2017). These observations raise concerns about other projects, such as the planned Andean dams (Forsberg et al., 2017), the recently inaugurated Belo Monte HPP (the largest dam in the Amazon and the fourth largest HPP in the world, also located in the State of Pará), and the proposed Tapajós Hydroelectric Complex (a group of 5 mega-dams planned to be built in the Tapajós region). Recent data point to a possible interesting alternative consisting of hydroelectric run-of-river dams, which are smaller than conventional large-storage reservoirs and take advantage of seasonal changes in water level and flow. The Santo Antonio HPP, on the Maderia River, seems to be an example of this type of low impact dam on the mobilization of mercury (Bastos et al., 2020), although additional studies in biota and humans are needed to confirm this hypothesis. The Chief Raoni Metuktire of the Kayapo tribe from the Xingú River basin has said: “It is outside the Amazon where the problem has to be controlled, because it is the outsiders who come here with money to invest in the construction of dams, ... of large things.”².



Fig. 3. Map of Brazil obtained from the Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, Brazil). Yellow lines outline the States, and black stars indicate the capitals. Red outline shows the area officially considered the Legal Amazon, including the State of Pará that is home to nearly half of the inhabitants of the North of Brazil. Also indicated are the Tapajós region (that includes the largest ASGM area in the Amazon) and Tucuruí region (home to the fifth largest hydroelectric power plant in the world). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Overall, the Amazon currently exhibits an extremely active biogeochemical cycle of mercury, which is reinforced by ASGM, deforestation/ biomass burning, the relatively high mercury content in the soil, and conditions caused by large-scale projects, such as dams. All of these variables contribute to broad mobilization of mercury in the environment, creating the necessary conditions for wide dissemination of mercury throughout the entire Amazon region and probably across the planet, and favoring the introduction of large quantities of mercury into the food chain. This whole process terminates in humans, i.e., the living beings that consume the highest quantity of MeHg due to biotransformation, biomagnification, and bioaccumulation. Amazonian populations have been chronically exposed to this form of the metal, and it is likely that human exposure to MeHg will be increasing in the region in the near future based on recent anthropogenic actions. Therefore, as a starting point, it is essential to understand this human exposure in the context of internationally recognized reference doses.

3. Human exposure to MeHg in the Amazon and its global context according to the reference doses

Over 18 million people live in the region officially recognized as the “Legal Amazon” (Fig. 3), nearly half of whom are concentrated in the State of Pará (IBGE, 2019). The North region of Brazil has one of the lowest human development indexes in the country, with an average family income per capita of approximately US\$35.00/month (Atlas of Human Development in Brazil, 2016). A significant portion of the population in this region permanently resides away from large cities, in remote communities with difficult access to healthcare services (Arrifano et al., 2018a). These riverine populations present a specific profile of particular eating habits, lifestyle, and racial miscegenation. Their diet includes fish as an essential element, constituting about 80% of the total protein intake (Passos et al., 2008; Berzas Nevado et al., 2010; Hacon et al., 2020). Human exposure to mercury is strongly associated to fish consumption in these populations, as well as in indigenous people (Carvalho et al., 2019; Gonzalez et al., 2019; Alcala-Orozco et al., 2019; Valdelamar-Villegas et al., 2020; Feingold et al., 2020; Hacon et al., 2020; Ferreira da Silva and Lima, 2020). Most of these communities have no large-scale industrial activities, and utilize the Amazon forest and its rivers as a key source of subsistence. Due to the scarcity and precarious conditions of highways in the region, rivers are the main means of transport for these communities. Overall, these populations have a direct relationship with the local aquatic environment—using it to transport people and products, fishing to obtain food, cooking with water from the river or from hand-dug wells, and sometimes dumping trash directly into the river due to the absence of sewage systems (Arrifano et al., 2018a). In many communities, basic services such as electricity or education are only available many kilometers away (Arrifano et al., 2018a, 2018c). The Amazonian population shows a highest proportion of European ancestry, followed by Amerindian and then African ancestry (Arrifano et al., 2018d). Interestingly, the Amerindian ancestry was recently related to the APOE4 allele, which confers a higher genetic susceptibility to both mercury-related neurodegeneration and non-communicable diseases (NCDs) (Arrifano et al., 2018a, 2018d). The prevalence of NCDs (e.g., hypertension) can be as high as 58% of the adult population and environmental factors, such as mercury contamination, are likely main contributors to this prevalence (Arrifano et al., 2018a). Unfortunately, the health services conduct no program for biomonitoring of mercury exposure in the region, and most data on human exposure is generated by scientific research.

Many organizations worldwide have established reference doses of MeHg intake as provisional tolerable weekly intake (PTWI) for the risk of adverse health effects in humans—i.e., the maximum dose considered safe to consume in a week (Table 1). The WHO reported a PTWI of 300 µg of total mercury. Initially, they proposed that this 300 µg should include no more than approximately 200 µg MeHg, but this quantity was revised to include no more than approximately 100 µg MeHg, due to the demonstrated neurotoxicity of this metal (Table 1).

Table 1

Reference doses of acceptable intake for methylmercury (MeHg) established by different organizations based on studies with populations presenting over 80% of mercury in hair as MeHg.

Organization	Reference dose (MeHg PTWI) ¹	MeHg quantity (PTWI × 60 kg) ⁶
WHO/JECFA	3.3 µg/kg ²	198 µg
	1.6 µg/kg ³	96 µg
US EPA	0.7 µg/kg	42 µg
Health Canada	3.3 µg/kg ⁴	198 µg
	1.4 µg/kg ⁵	84 µg
FSC Japan	2.0 µg/kg	120 µg
NIPHE Netherlands	0.7 µg/kg	42 µg
ATSDR	2.1 µg/kg	126 µg
FDA	3.5 µg/kg	210 µg

Data of reference doses (MeHg PTWI) were obtained from WHO/UNEP (2008) and NRC (2000). WHO/JECFA, World Health Organization/Joint FAO-WHO Expert Committee in Food Additives; USEPA, Environmental Protection Agency of the United States; FSC Japan, Food Safety Commission of Japan; NIPHE Netherlands, National Institute for Public Health and the Environment of the Netherlands; ASTRD, Agency for Toxic Substances and Disease Registry; and FDA, Food and Drug Administration.

¹ Provisional tolerable weekly intake (PTWI) of MeHg expressed as micrograms of MeHg per kilogram of body weight per week.

² In 2003.

³ In 2007.

⁴ For the general population.

⁵ For pregnant women, women of childbearing age and young children.

⁶ Quantity of MeHg that is acceptable weekly intake for an adult with a body weight of 60 kg.

To understand this acceptable consumption in the context of intake among Amazonian riverine populations, we must look at the contamination levels in the fish that constitute the main protein in the diet of these populations. Among the most commonly consumed fish, the highest levels of mercury are found in piscivorous fish, such as “tucunaré” (*Cichla* sp.) or “dourada” (*Brachyplatystoma flavicans*) (Berzas Nevado et al., 2010; Rodriguez Martin-Doimeadios et al., 2014; SouzaAraujo et al., 2016; Lino et al., 2018, 2019; Alburquerque et al., 2020; Azevedo et al., 2021). For example, in the Tapajos ´ River basin, piscivorous species contain an average of 0.36–0.66 µg mercury per gram of wet fish muscle (or ppm) (Rodriguez Martin-Doimeadios et al., 2014; Lino et al., 2018, 2019; Souza Azevedo et al., 2019). In contrast, mercury levels of approximately 0.03 ppm are found in non-piscivorous species such as “aracú” (*Leporinus* sp.) or “pacú” (*Mylossoma* sp.) (Rodriguez Martin-Doimeadios et al., 2014). This high difference of mercury content between piscivorous and non-piscivorous species in the region is also confirmed by the most recent data (Lino et al., 2018, 2019; Alburquerque et al., 2020). Thus, non-piscivorous fish would be more suitable for human consumption because they exhibit lower levels of contamination (Rodriguez Martin-Doimeadios et al., 2014; SouzaAraujo et al., 2016; Lino et al., 2018, 2019; Alburquerque et al., 2020; Hacon et al., 2020). Notably, with these levels of mercury, all of these species (both piscivorous and non-piscivorous) are presently released for human consumption in accordance with Brazilian legislation, which establishes maximum mercury limits of 1 and 0.5 ppm in piscivorous and non-piscivorous fish, respectively (Ministry of Health, 1998). However, is this really safe?

It has been previously reported that the riverine inhabitants of the Tapajos ´ region eat an average of one meal per day containing 141 g of fish, half of which are piscivorous fish (Passos et al., 2008). This results in an average weekly consumption of over 340 µg of total mercury³, which exceeds the limit recommended by the WHO. Notably, this is a very conservative approach to estimating the actual human intake of mercury since many riverine individuals in the Amazon often consume more than one meal of fish per day on many days per week, and consume higher quantities of fish than previously described (personal observations of the authors and Hacon et al., 2020). Another factor worsening the situation is the high MeHg content in these fish species (between 80 and 100%) (Berzas Nevado et al., 2010; Rodriguez Martin-Doimeadios et al., 2014; Lino et al., 2018, 2019; da Silva et al., 2020). This estimated quantity of MeHg (272 µg)² is nearly three times the weekly tolerable intake recommended by the WHO since 2007 (approximately 100 µg), and over six times the acceptable intake recommended by Other organizations, such as the US EPA (Table 1).

As described above, unlike the Tapajos ´ River basin, the Tucuquí region does not have significant ASGM activity. However, studies since 1995 have demonstrated mercury contamination of water, sediments, and biota, with levels similar to or greater than those found in the Tapajos ´ region (Aula et al., 1994; Kehrig et al., 2009; Palermo et al., 2004; Porvari, 1995; Rodriguez Martin-Doimeadios et al., 2014; Alburquerque et al., 2020). In 1995, an analysis of hair samples from fishermen and their families revealed mercury levels of 0.9–240 ppm, with an average of 65 ppm (Leino and Lodenius, 1995), which is sufficient to cause intoxication and alter neurological development. These alarming levels of human exposure have continued, with present levels even higher than those found in Amazonian populations historically influenced by ASGM (Arrifano et al., 2018d, 2018e). The available data support the hypothesis that consequences of Amazonian mercury contamination would be suffered not only in regions near ASGM areas, but throughout the entire Amazon (and perhaps globally)—especially in locations with conditions favoring mercury dynamics (e.g., burning/ deforested areas and dams).

In agreement with the high mercury intake in the Amazon, recent systematic reviews demonstrate that some of the highest levels of human exposure to mercury occur in South America, especially among the Amazonian riverine populations (Basu et al., 2018; Sharma et al., 2019). Although mercury levels in blood have globally declined since the 1960s (Sharma et al., 2019), mercury emissions to the atmosphere from anthropogenic sources have recently increased (Steenhuisen and Wilson, 2019; UNEP, 2019), and anthropogenic actions in the Amazon over the last two years are likely mobilizing mercury worldwide and increasing its bioavailability to humans. Moreover, the latter systematic review (Sharma et al., 2019) did not include studies analyzing mercury levels in hair. This is an important limitation to generating a clear picture of human exposure since many exposed populations around the world are vulnerable and/or remote/isolated, making hair the most suitable biomarker for analyzing MeHg exposure due to its stability and simple conservation under precarious conditions and the non-invasive collection. In fact, hair and urine are currently considered the most suitable and cost-effective biomarkers to monitor mercury, particularly in resource-limited settings (UNEP, 2019). Therefore, excluding studies that use hair as the biomarker of exposure may create a bias favoring studies of more developed regions (having better conditions for sample collection and conservation) and underrepresenting remote/isolated populations.

According to the WHO, human hair is a very good biomarker for MeHg exposure and is more stable than blood (WHO/UNEP, 2008). Mercury levels in blood change over time, peaking at between 4 and 14 h after exposure, and then being cleared (WHO/UNEP, 2008). In contrast, MeHg deposited in the hair remains stable for a long time. Growing about 1 cm per month, hair provides a historical record of MeHg exposure, with quantitation of the mercury content in one centimeter corresponding to the approximately exposure over one month. This provides a more reliable measure of exposure than the analysis at a moment of the day provided by blood mercury measurement.

Despite the advantages of this biomarker and its importance for vulnerable populations, no organization has recommended limits for the mercury content in hair (or other human samples). Available recommendations include the acceptable weekly levels of MeHg intake based on different studies of outbreaks in which the mercury content in the population has been quantified and the critical dose estimated (Tables 1 and 2). However, the reference doses of acceptable intake can be converted to measurements of hair content. Hair mercury content is generally directly proportional to MeHg intake, and estimations can be calculated with reasonable confidence. For example, the WHO reports that a weekly intake of 0.7 µg/kg b.w. will lead to hair mercury concentrations of approximately 1 ppm (WHO/UNEP, 2008). Interesting information can be obtained by analyzing the relationships between hair mercury quantities and the estimated weekly intake values in the studies used for establishing reference doses (Table 2). Based on the data analyzed by organizations to generate current recommendations, a factor of 0.7 for weekly MeHg intake/hair mercury (B/A) can be generally observed (Table 2). This is the same factor assumed by the WHO/UNEP for fish consumers in whom over 80% of the mercury in hair is MeHg, as shown above (i.e., 0.7 µg/kg b.w./1 ppm). This factor seems to be approximately constant up to 50 ppm of mercury in hair (Table 2). Therefore, the reference doses of weekly acceptable MeHg intake established by the US EPA and WHO are approximately equivalent to 1 and 2.3 ppm of mercury in hair, respectively (Table 2). This is an important insight because the 0.7:1 ratio for MeHg intake:hair mercury enables estimation of intake from quantification of total mercury in hair and vice versa.

Table 2

Studies that have been used by different organizations to establish the reference doses, and calculations regarding the relationship between MeHg intake and hair mercury level in populations in which over 80% of hair mercury is MeHg.

Organization	Based on Studies	Hair mercury A	Estimated critical dose (Benchmark or LOAEL) ¹ B	Critical dose/ hair mercury (B/A)	Reference dose (MeHg PTWI) ³	Estimated hair mercury with an intake equivalent to the reference dose [MeHg PTWI/(B/A)]
WHO/JECFA	Friberg (1971)	50 ppm	35 µg/kg per week	0.7	3.3 µg/kg ⁴ 1.6 µg/kg ⁵	4.7 ppm 2.3 ppm
US EPA	Marsh et al. (1987)	11 ppm	7.7 µg/kg per week	0.7	0.7 µg/kg	1 ppm
Health Canada	Davidson et al. (1998); Grandjean et al. (1997); Kjellström (1986); Kjellström et al. (1989)	10 ppm	7 µg/kg per week	0.7	3.3 µg/kg ⁶ 1.4 µg/kg ⁷	4.7 ppm 2 ppm
FSC Japan	Not available	Not available	Not available	Not available	2.0 µg/kg	2.9 ppm
NIPHE Netherlands	Not available	Not available	Not available	Not available	0.7 µg/kg	1 ppm
ATSDR	Davidson et al. (1998)	15.3 ppm	9.1 µg/kg per week ²	0.6 ²	2.1 µg/kg	3 ppm
FDA	Friberg (1971)	50 ppm	35 µg/kg per week	0.7	3.5 µg/kg	5 ppm

Data of studies, hair mercury (A), estimated critical dose (B) and reference doses (MeHg PTWI) of were obtained from the WHO/UNEP (2008) and NRC (2000). WHO/JECFA, World Health Organization/Joint FAO-WHO Expert Committee in Food Additives; USEPA, Environmental Protection Agency of the United States; FSC Japan, Food Safety Commission of Japan; NIPHE Netherlands, National Institute for Public Health and the Environment of the Netherlands; ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry; and FDA, Food and Drug Administration.

¹ Dose that corresponds to a specific change in an adverse response compared to the response in unexposed subjects (Benchmark dose) or to the lowest dose at which an adverse or toxic effect was detected (Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL).

² Value for the NOAEL (No Observed Adverse Effect Level).

³ Provisional Tolerable Weekly Intake (PTWI) of MeHg expressed as micrograms MeHg per kilogram of body weight per week.

⁴ In 2003.

⁵ In 2007.

⁶ For the general population.

⁷ For pregnant women, women of childbearing age, and young children.

Interestingly, hair mercury is also proportional to mercury concentrations in other tissues. For example, MeHg in hair is approximately 250 times higher than in whole blood, and 50 times higher than in the brain (Clarkson et al., 2007). These proportions are generally preserved for total mercury when MeHg is the main form of exposure (e.g., for fish consumers in whom over 80% of the total mercury in hair is MeHg) (WHO/UNEP, 2008). Considering the above 0.7:1 ratio for MeHg intake: mercury hair, we can deduce a ratio of 175:250:5:1 for intake:hair:brain: blood (Fig. 4). Therefore, a person consuming the WHO PTWI of MeHg will present a brain burden of approximately 0.05 ppm of mercury (according to the 35:50:1 ratio of MeHg intake:mercury hair:mercury brain). Surpassing these thresholds does not necessarily mean that the human brain will be damaged, but as the WHO warns, the magnitude, frequency, and duration of exceeding the reference levels will likely increase any risk (WHO/UNEP, 2008).

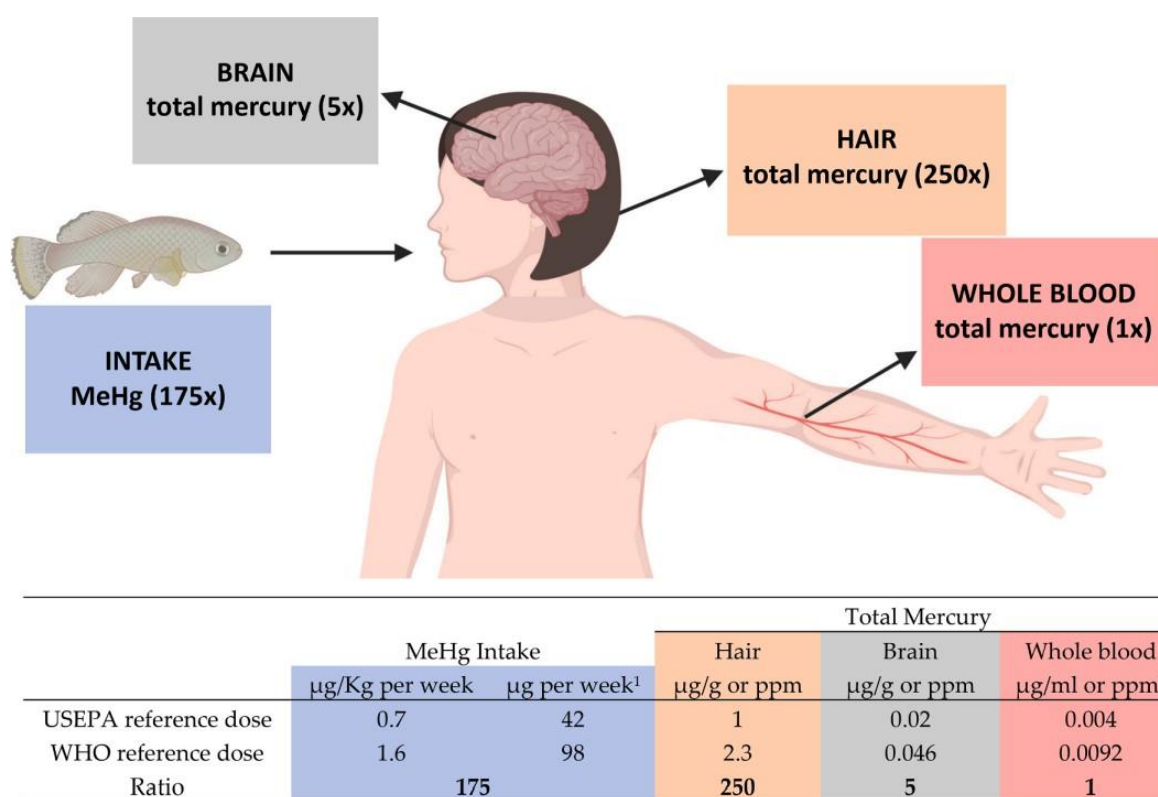


Fig. 4. Estimated total mercury burden in different tissues according to the methylmercury (MeHg) intake for fish consumers without occupational exposure. We used a 175:250:5:1 ratio for MeHg intake (in µg/kg per week):hair mercury (in ppm):brain mercury (in ppm):whole blood mercury (in ppm), in accordance with previous guidelines and data (Tables 1 and 2; NRC(2000); WHO/UNEP, 2008; Clarkson et al., 2007). The table provides the approximate content of total mercury in different tissues following consumption of the reference doses of MeHg

intake established by the United States Environmental Protection Agency (US EPA) and the World Health Organization (WHO).

Many populations around the world, including populations in Europe and North America, usually present hair and blood mercury levels below these values (Basu et al., 2018; Sharma et al., 2019). In fact, current cohorts in these regions, such as ALSPAC or REGARDS, register extremely low levels of mercury, which may explain the lack of association with harmful consequences in these populations (Chen et al., 2018; Hibbeln et al., 2018). However, the situation in the Amazon is alarmingly different. A recent systematic review demonstrated that Brazilian Amazon populations present mean hair mercury levels of over 6 µg/g (Santos Serrao de Castro and de Oliveira Lima, 2018). Interestingly, this is also confirmed by the calculated MeHg intake of 272 µg for an adult of 60 kg (based on mercury content in Amazonian fish and the weekly intake of fish by Amazonian populations, see footnote 3). According to the 175:250:5:1 ratio, this intake may lead to approximately 6.5 ppm of total mercury in hair⁴, a level very similar to that described by the systematic review (Santos Serrao de Castro and de Oliveira Lima, 2018), and potentially equivalent to a mean brain burden of 0.13 ppm. Epidemiological data confirm our previous conclusion that Amazonian populations may be consuming approximately two to six times the tolerable MeHg intakes recommended elsewhere. Recent data confirm typical symptoms of Minamata Disease, currently detectable in Amazonian communities and associated with high levels of exposure, such as color vision and visual perimeter deficits (Lacerda et al., 2020), emotional and motor perturbances (paresthesia, tremor, insomnia and anxiety) (Costa et al., 2017), and somatosensory deficits (altered tactile and vibration sensations, and two-point discrimination impairments) (Khoury et al., 2015). The outcomes detected in Amazonian children in the last five years (deficits in neurodevelopment and psychomotor performance, visual alterations, memory deficits, processing and reasoning impairments and oxidative stress) are of particular concern (Marques et al., 2015; Marques et al., 2016a, 2016b; 2016c; dos Santos Freitas et al., 2018; Feitosa-Santana et al., 2018; Carvalho et al., 2019; Reuben et al., 2020; Santos-Lima et al., 2020). All these findings, in addition to above-described likelihood that human exposure to mercury could be increasing in the region, raises many concerns and shows a clear need for immediate intervention in the Amazonian populations.

In a recent systematic review, Hu and colleagues revealed the importance of understanding the exact context of mercury exposure in the pursuit of investigating potential associations with adverse effects (Hu et al., 2018). They analyzed data from over 55,000 participants in a total of 29 studies, conducted in 17 different countries, looking for a possible association between human exposure to mercury and increased blood pressure. This relationship has been controversial for many years, with some studies supporting an association and others supporting the lack of association. Based on their dose–response meta-analysis, Hu and colleagues concluded that there is a non-linear association between mercury levels and hypertension prevalence. They found no association for mercury exposure below 2 ppm in hair (equivalent to approximately 8 ppb or µg/L in blood according to the aforementioned ratio). However, higher exposure was associated with a 59% increase in the odds ratio for hypertension. Since hypertension is a recognized risk factor for stroke and metabolic syndrome, among others conditions, it is not improbable that there may be a non-linear relationship between mercury exposure and the prevalence of these diseases. Additional studies are needed to answer this question. Meanwhile, it is highly important that new studies clearly describe the exact values of mercury content detected in individuals (preferably in both the abstract and the

main text), avoid subjective classifications (such as “relatively low levels” or “low-to-moderate exposure”) and discuss the exposure within the context of international recommendations.

This apparent biphasic behavior with low and high mercury exposure has been also demonstrated in terms of the influence of genetic susceptibility to neurodegeneration. A recent study conducted in the Amazon reported the prevalence of allele E4 of apolipoprotein E (APOE4) linked to the Amerindian origin of the Amazonian riverine population and higher than that described globally (Arrifano et al., 2018d). The APOE4 genotype plays a main role in neurodegenerative disease development, and may potentiate mercury-induced damage, sharing diverse mechanisms of cellular toxicity with the metal (Arrifano et al., 2018b). The study performed in the Amazon also provides the first demonstration that APOE4 carriers accumulate more mercury with high exposure levels (above 10 ppm of hair mercury)—an effect that is not detected with hair mercury levels below 10 ppm. Therefore, APOE4 may exert a kinetic influence on mercury accumulation, with a biphasic behavior, and represent an important biomarker for future prevention strategies in public health (Arrifano et al., 2018d).

All of these data support the importance of increasing our knowledge about higher mercury exposure. Mercury has been present in the Amazon for centuries, and Amazonian individuals are frequently exposed throughout their lifetime. Due to their close relationship with the environment, they are intimately associated with any environmental changes. Unlike other contaminated locations around the world, the situation in the Amazon is not an outbreak that will end over time. Mercury will remain in the Amazon, and its presence is probably increasing at this time. Consequently, the Amazonian population is one of the few populations in the world that allows investigation of continued chronic exposure to higher doses of mercury. While there is presently no intervention action, they provide a unique model of study to understand all aspects of long-term mercury exposure in humans.

4. Conclusions

What can we learn from the Amazon? South America, Sub-Saharan Africa, and Southeast Asia are presently the main regions responsible for mercury emissions worldwide (Steenhuisen and Wilson, 2019; UNEP, 2019). In this context, the Amazon plays a central role in combating mercury contamination and exposure. All actions (beneficial or deleterious) in this region carry the potential to have global repercussions.

ASGM is responsible for approximately 68% of the mercury emissions to air in the Southern Hemisphere (Steenhuisen and Wilson, 2019). ASGM is also the predominant cause of mercury emissions in the Amazon. Moreover, in contrast to the global trend of falling mercury imports, this region registered an 28.5% increase in total mercury imports from 2008 to 2015 (Galvis, 2020), highlighting the economic importance of this activity for the region. Thus, improving the inefficient processes currently used in ASGM could dramatically reduce the emissions of this metal.

Other factors have also become important in recent years. The Amazon is the largest rainforest in the world, and acts as a “sink” for mercury emissions (Figueiredo et al., 2018). The extensive deforestation and biomass burning detected during the last two years have broken historical records. As the second greatest source of mercury emissions in the Amazon, this deforestation and biomass burning is likely responsible for increasing the mercury dynamics in the region, contaminating the environment, and exposing the living beings (including human

populations) to higher levels of the metal. Moreover, this huge emission will probably influence human exposure globally since mercury can travel long distances in the atmosphere. Efforts must be multiplied to urgently reduce both deforestation and biomass burning. Reforestation actions could also be recommended, as long as they are conducted with respect for the Amazonian ecosystem.

Mercury dynamics and introduction into the food chain are also favored by large-scale projects in the Amazon, such as dams. There are currently over 400 dams in operation or being built in the Amazon (Winemiller et al., 2016), including some of the largest in the world. Studies in the Amazon have taught us that these projects could have effects as deleterious as those of ASGM for populations under their influence—concentrating the metal in the environment and favoring its biotransformation and biomagnification through the food chain

The idiosyncratic characteristics of the Amazonian population make them highly influenced by changes in the environment. The indigenous philosopher Ailton Krenak has said “I don’t see Earth and humanity. Everything is nature.” (Krenak, 2019). Fish consumption is the main pathway of human exposure to mercury in the Amazon. Although Brazilian law establishes limits on the mercury content in fish for human consumption, human populations still present high levels of the metal (over 6 ppm in hair). Studies in Amazonian populations reveal the current high levels of exposure in these communities, which are far above the levels presented by some European and USA populations, and above the recommendations of different organizations and guidelines. Considering that some evidence supports a possible biphasic behavior of mercury-related phenomena, with consequences that may not be observed in individuals with lower levels, it is essential to improve our knowledge of what is happening to Amazonian populations, as a unique model to understand this kind of exposure

All of these data, in addition to the recent events that are likely increasing human exposure, support the need for a national program of biomonitoring and expanding the technical capacity of mercury quantification in environmental and human samples in the region. Brazil is one of the countries with the highest levels of mercury contamination and exposed people in the world. However, Brazilian law presently recognizes no reference dose or threshold of intake or hair mercury, only limits of the mercury content in individual fish for human consumption. This action is clearly insufficient when considered with respect to the exposure of Amazonian populations in the global context of internationally recognized reference doses.

Here exists a critical need for biomonitoring and intervention actions in these populations, as well as the legal establishment of reference doses that may indicate the need for clinical intervention. Such actions could potentially revert the present situation of underreporting, and limit as much as possible the potential increase of human exposure in the near future. Brazil, as a signatory to the Minamata Convention since 2013, should be committed to combat the environmental contamination and exposure to mercury. This issue is urgent, especially considering the present scenario of events that increase mercury dynamics in the Amazonian environment. The Amazonian populations await the fulfillment of this promise made to the world.

Funding

This research was funded by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, grant numbers 27724/2018–2 and 307564/2017–7), Coordenação de

Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, grants numbers 88881.068408/2014-01 and 88887.200500/2018-00), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, grant number 2018/24069-3) and Pro-Reitoria de Pesquisa e Pós-graduação da Universidade Federal do Pará (PROPESPUFPA).

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

L.S.S., A.L.A., M.A.O. and P.Y.T. thanks CAPES for their fellowships. Also, R.A.S. and M.E.C.L. thanks CNPq for their fellowships. Figures 1 and 4 were made with BioRender software. We thank the reviewers and the Editor Prof. Martí for their valuable contributions to improve our work.

References

- AISG, 2020. Amazon Georeferenced Social and Environmental Information Network. Mineria Ilegal. RAISG - Rede Amazonica de Informação Socioambiental Georeferencia. accessed 02th May 2020. <https://mineria.amazoniasocioambiental.org/>
- Albuquerque, F.E.A., Minervino, A.H.H., Miranda, M., Herrero-Latorre, C., Júnior, R.A. B., Oliveira, F.L.C., Sucupira, M.C.A., Ortolani, E.L., Lopez-Alonso, M., 2020. Toxic and essential trace element concentrations in fish species in the Lower Amazon, Brazil, 138983 Sci. Total Environ. 732. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138983>.
- Alcala-Orozco, M., Caballero-Gallardo, K., Olivero-Verbel, J., 2019. Mercury exposure assessment in indigenous communities from Tarapaca village, Coutuhe and Putumayo Rivers, Colombian Amazon. Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 26 (36), 36458–36467. <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-019-06620-x>.
- 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., CrespoLopez, M.E., 2018. In the heart of the amazon: noncommunicable diseases and apolipoprotein E4 genotype in the riverine population. Int. J. Environ. Res. Public Health 15 (9):1957. doi: 10.3390/ijerph15091957.
- Arrifano, G.P.F., de Oliveira, M.A., Souza-Monteiro, J.R., Paraense, R.O., Ribeiro-DosSantos, A., Vieira, Jrds, Silva, Aldc, Macchi, B.M., do Nascimento, J.L.M., Burbano, R.M.R., Crespo-Lopez, M.E. 2018. “Role for apolipoprotein E in neurodegeneration and mercury intoxication.” Front. Biosci. (Elite Ed.) 10:229-241. doi: 10.2741/e819.
- Arrifano, G.P.F., Martin-Doimeadios, R.C.R., Jimenez-Moreno, M., Fernandez-Trujillo, S., Augusto-Oliveira, M., Souza-Monteiro, J.R., Macchi, B.M., Alvarez-Leite, J.I., do Nascimento, J.L.M., Amador, M.T., Santos, S., Ribeiro-Dos-Santos, A., Silva-Pereira, L.C., Oria, R.B., Crespo-Lopez, M.E., 2018. Genetic susceptibility to neurodegeneration in amazon: apolipoprotein E genotyping in vulnerable populations exposed to mercury. Front. Genet. 9:285. doi: 10.3389/fgene.2018.00285.

- Arrifano, G.P.F., Martin-Doimeadios, R.C.R., Jimenez-Moreno, M., Ramirez-Mateos, V., da Silva, N.F.S., Souza-Monteiro, J.R., Augusto-Oliveira, M., Paraense, R.S.O., Macchi, B.M., do Nascimento, J.L.M., Crespo-Lopez, M.E., 2018. Large-scale projects in the amazon and human exposure to mercury: The case-study of the Tucuruí Dam. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 147:299-305. doi: 10.1016/j.ecoenv.2017.08.048.
- Arrifano, G.P.F., Martin-Doimeadios, R.R.C., Jimenez-Moreno, M., Augusto-Oliveira, M., Rogerio Souza-Monteiro, J., Paraense, R., Rodrigues Machado, C., Farina, M., Macchi, B., do Nascimento, J.L.M., Crespo-Lopez, M.E., 2018. Assessing mercury intoxication in isolated/remote populations: Increased S100B mRNA in blood in exposed riverine inhabitants of the Amazon. *Neurotoxicology* 68:151-158. doi: 10.1016/j.neuro.2018.07.018.
- Atlas of Human Development in Brazil. 2016. “Radar IDHM.” accessed 13th June 2020. atlasbrasil.org.br/2013/data/rawData/RadarIDHM_Analise.pdf. Aula, I., Braunschweiler, H., Leino, T., Malin, I., Porvari, P., Hatanaka, T., et al. 1994. “Levels of mercury in the Tucuruí Reservoir and its surrounding area in Para, Brasil.” In *Mercury pollution: integration and synthesis*, edited by Huckabee JW Watras CJ, 21-40.
- Boca Raton: Lewis Publishers. Azevedo, F.A., 2003. *Toxicologia do Mercúrio*. RiMA, Sao Paulo. Azevedo, L.S., Pestana, I.A., Almeida, M.G., Nery, A.F.C., Bastos, W.R., Souza, C.M.M., 2021. Mercury biomagnification in an ichthyic food chain of an amazon floodplain lake (Puruzinho Lake): Influence of seasonality and food chain modeling, 111249 *Ecotox Environ. Saf.* 207. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111249>.
- Basu, N., Horvat, M., Evers, D.C., Zastenskaya, I., Weihe, P., Tempowski, J., 2018. A state-of-the-science review of mercury biomarkers in human populations worldwide between 2000 and 2018, 106001 *Environ. Health Perspect.* 126 (10). <http://dx.doi.org/10.1289/EHP3904>.
- Bastos, W.R., Dorea, J.G., Lacerda, L.D., Almeida, R., Costa-Junior, W.A., Baía, C.C., Sousa-Filho, I.F., Sousa, E.A., Oliveira, I.A.S., Cabral, C.S., Manzatto, A.G., Carvalho, D.P., Ribeiro, K.A.N., Malm, O., 2020. Dynamics of Hg and MeHg in the Madeira River basin (Western Amazon) before and after impoundment of a run-of-river hydroelectric dam. *Environ. Res.* 189, 109896 <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2020.109896>.
- Beckers, F., Rinklebe, J., 2017. Cycling of mercury in the environment: Sources, fate, and human health implications: A review. *Crit. Rev. Env. Sci. Tec.* 47 (9), 693–794. <http://dx.doi.org/10.1080/10643389.2017.1326277>.
- Berzas Nevado, J.J., Rodriguez Martin-Doimeadios, R.C., Guzman Bernardo, F.J., Jimenez Moreno, M., Herculano, A.M., do Nascimento, J.L., Crespo-Lopez, M.E., 2010. Mercury in the Tapajos River basin, Brazilian Amazon: a review. *Environ. Int.* 36 (6):593–608. doi: 10.1016/j.envint.2010.03.011.
- Blacksmith Institute, 2015. 2015 World’s Worst Pollution Problems. The New Top Six Toxic Threats: A Priority List for Remediation.: Pure Earth and Green Cross Switzerland. Bodaly, R.A., Jansen, W.A., Majewski, A.R., Fudge, R.J., Strange, N.E., Derksen, A.J., Green, D.J., 2007. Postimpoundment time course of increased mercury concentrations in

fish in hydroelectric reservoirs of northern Manitoba, Canada. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 53 (3), 379–389. <http://dx.doi.org/10.1007/s00244-006-0113-4>.

- Bodaly, R.A., St Louis, V.L., Paterson, M.J., Fudge, R.J., Hall, B.D., Rosenberg, D.M., Rudd, J.W., 1997. Bioaccumulation of mercury in the aquatic food chain in newly flooded areas. *Met. Ions Biol. Syst.* 34, 259–287. Carvalho, L.V., Hacon, S.S., Vega, C.M., Vieira, J.A., Larentis, A.L., Mattos, R.C.O.C., Valente, D., Costa-Amaral, I.C., Mour~ao, D.S., Silva, G.P., Oliveira, B.F.A., 2019. Oxidative stress levels induced by mercury exposure in amazon juvenile populations in Brazil. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 16 (15), 2682. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph16152682>.
- Chen, C., Xun, P., McClure, L.A., Brockman, J., MacDonald, L., Cushman, M., Cai, J., Kamendulis, L., Mackey, J., He, K., 2018. Serum mercury concentration and the risk of ischemic stroke: The REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Trace Element Study. *Environ. Int.* 117, 125–131. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2018.05.001>.
- Clarkson, T.W., Vyas, J.B., Ballatori, N., 2007. Mechanisms of mercury disposition in the body. *Am. J. Ind. Med.* 50 (10), 757–764. <http://dx.doi.org/10.1002/ajim.20476>.
- Costa, J.M.F.J., Lima, A., Rodrigues, D.J., Khoury, E.D.T., Souza, G.D.S., Silveira, L.C.L., Pinheiro, M., 2017. Emotional and motor symptoms in riverside dwellers exposed to mercury in the Amazon. *Ver. Bras. Epidemiol.* 20 (2), 212–224. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201700020003>.
- Crespo-Lopez, M.E., Herculano, A.M., Corvelo, T.C., Do Nascimento, J.L., 2005. Mercury and neurotoxicity. *Rev. Neurol.* 40 (7), 441–447. Crespo-Lopez, M.E., Macedo, G.L., Pereira, S.I., Arrifano, G.P., Picanco-Diniz, D.L., do Nascimento, J.L., Herculano, A.M., 2009. Mercury and human genotoxicity: critical considerations and possible molecular mechanisms. *Pharmacol. Res.* 60 (4):212–20. doi: 10.1016/j.phrs.2009.02.011.
- da Silva, S.F., Pereira, J.P.G., Oliveira, D.C., Lima, M.O., 2020. Methylmercury in predatory and non-predatory fish species marketed in the amazon triple frontier. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 104 (6), 733–737. <http://dx.doi.org/10.1007/s00128-020-02862-5>.
- Davidson, P.W., Myers, G.J., Cox, C., Axtell, C., Shamlaye, C., Sloane-Reeves, J., Cernichiari, E., Needham, L., Choi, A., Wang, Y., Berlin, M., Clarkson, T.W., 1998. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *JAMA* 280 (8), 701–707 doi: joc80131 [pii].
- DETER-INPE, Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais. 2020. “Deforestation warning.”, accessed 2th May 2020. <http://terrabrasilis.dpi.inpe.br/app/dashboard/alerts/legal/amazon/aggregated/#>.
- dos Santos Freitas, J., da Costa Brito Lacerda, E.M., da Silva Martins, I.C.V., Rodrigues, D., Jr., Bonci, D.M.O., Cortes, M.I.T., Corvelo, T.C.O., Ventura, D.F., de Lima Silveira, L.C., da Conceicao Nascimento Pinheiro, M., da Silva Souza, G., 2018. Cross-sectional study to assess the association of color vision with mercury hair concentration in children from Brazilian Amazonian riverine communities. *Neurotoxicology* 65: 60–67. doi: 10.1016/j.neuro.2018.02.006.

- Espejo, C.J., Messinger, M., Roman-Da Nobeytia, F., Ascorra, C., Fernandez, L.E., Silman, M., 2018. Deforestation and forest degradation due to gold mining in the Peruvian Amazon: A 34-year perspective. *Remote Sens.* 10 (12), 1903. <http://dx.doi.org/10.3390/rs10121903>.
- Fearnside, P.M., 2001. Environmental impacts of Brazil's Tucuruí Dam: unlearned lessons for hydroelectric development in Amazonia. *Environ. Manage.* 27 (3), 377–396. <http://dx.doi.org/10.1007/s002670010156>.
- Feingold, B.J., Berky, A., Hsu-Kim, H., Jurado, E.R., Pan, W.K., 2020. Population-based dietary exposure to mercury through fish consumption in the Southern Peruvian Amazon. *Environ. Res.* 183:108720. doi: 10.1016/j.envres.2019.108720.
- Feitosa-Santana, C., Souza, G.D.S., Sirius, E.V.P., Rodrigues, A.R., Cortes, M.I.T., Silveira, L.C.L., Ventura, D.F., 2018. Color vision impairment with low-level methylmercury exposure of an Amazonian population - Brazil. *Neurotoxicology* 66, 179–184. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2018.01.010>.
- Ferreira da Silva, F., Lima, M.O., 2020. Mercury in fish marketed in the Amazon Triple Frontier and Health Risk Assessment, 125989 *Chemosphere* 248. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.125989>.
- Figueiredo, B.R., De Campos, A.B., Da Silva, R., Hoffman, N.C., 2018. Mercury sink in Amazon rainforest: soil geochemical data from the Tapajos National Forest, Brazil. *Environ. Earth Sci.* 77 (8), 296. <http://dx.doi.org/10.1007/s12665-018-7471-x>.
- Forsberg, B.R., Melack, J.M., Dunne, T., Barthem, R.B., Goulding, M., Paiva, R.C.D., Sorribas, M.V., Silva Jr., U.L., Weisser, S., 2017. The potential impact of new Andean dams on Amazon fluvial ecosystems. e0182254 *PLoS ONE* 12 (8). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0182254>.
- Friberg, L. (Swedish Expert Group). 1971. “Methylmercury in fish: A toxicologicalepidemiologic evaluation of risks report from an expert group.” *Nord Hyg Tidskr* 4 (19):364.
- Galvis, S.R., 2020. “The Amazon Biome in the face of mercury contamination: An overview of mercury trade, science, and policy in the Amazonian countries” edited by WWF and Gaia Amazonas. Gomes, V.M., dos Santos, A., Zara, L.F., Ramos, D.D., Forti, J.C., Ramos, D.D., Santos, F. A., 2019. Study on mercury methylation in the Amazonian rivers in flooded areas for hydroelectric use. *Water Air Soil Pollut.* 230, 211. <http://dx.doi.org/10.1007/s11270-019-4261-3>.
- Gonzalez, D.J.X., Arain, A., Fernandez, L.E., 2019. Mercury exposure, risk factors, and perceptions among women of childbearing age in an artisanal gold mining region of the Peruvian Amazon, 108786 *Environ. Res.* 179 (A). <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2019.108786>.
- Grandjean, P., Weihe, P., White, R.F., Debes, F., Araki, S., Yokoyama, K., Murata, K., Sorensen, N., Dahl, R., Jorgensen, P.J., 1997. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol. Teratol.* 19 (6), 417–428.
- Gray, J.E., Hines, M.E., 2009. Biogeochemical mercury methylation influenced by reservoir eutrophication, Salmon Falls Creek Reservoir, Idaho, USA. *Chem. Geol.* 258 (3–4), 157–167. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemgeo.2008.09.023>.

- Hacon, S.S., Oliveira-da-Costa, M., Gama, C.S., Ferreira, R., Basta, P.C., Schramm, A., Yokota, D., 2020. Mercury exposure through fish consumption in traditional communities in the Brazilian Northern Amazon. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17 (15), 5269. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17155269>.
- Hibbeln, J., Gregory, S., Iles-Caven, Y., Taylor, C.M., Emond, A., Golding, J., 2018. Total mercury exposure in early pregnancy has no adverse association with scholastic ability of the offspring particularly if the mother eats fish. *Environ. Int.* 116, 108–115. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2018.03.024>.
- Hu, X.F., Singh, K., Chan, H.M., 2018. Mercury exposure, blood pressure, and hypertension: a systematic review and dose-response meta-analysis, 076002 *Environ. Health Perspect.* 126 (7). <http://dx.doi.org/10.1289/EHP2863>.
- IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2019. “Estimativas da População ~ Residente no Brasil e Unidades da Federação. ~”, accessed 23th February 2020. <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/6579#resultado>.
- INPE, Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais. 2020. “Programa Queimadas.”, accessed 2th July 2020. http://queimadas.dgi.inpe.br/queimadas/portal-static/estatisticas_estados/.
- Johnson, W.P., Swanson, N., Black, B., Rudd, A., Carling, G., Fernandez, D.P., Luft, J., Van Leeuwen, J., Marvin-DiPasquale, M., 2015. Total- and methyl-mercury concentrations and methylation rates across the freshwater to hypersaline continuum of the Great Salt Lake, Utah, USA. *Sci. Total Environ.* 511, 489–500. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.12.092>.
- Kalamandeen, M., Gloor, E., Johnson, I., Agard, S., Katow, M., Vanbrooke, A., Ashley, D., Batterman, S.A., Ziv, G., Holder-Collins, K., Phillips, O.L., Brondizio, E.S., Vieira, I., Galbraith, D., 2020. Limited biomass recovery from gold mining in Amazonian forests. *J. Appl. Ecol.* 57, 1730–1740. <http://dx.doi.org/10.1111/1365-2664.13669>.
- Kasper, D., Forsberg, B.R., Amaral, J.H.F., Leitão, R.P., Py-Daniel, S.S., Bastos, W.R., Malm, O., 2014. Reservoir stratification affects methylmercury levels in river water, plankton, and fish downstream from Balbina hydroelectric dam, Amazonas, Brazil. *Environ. Sci. Technol.* 48 (2), 1032–1040. <http://dx.doi.org/10.1021/es4042644>.
- Kehrig, H.A., Palermo, E.F.A., Seixas, T.G., Santos, H.S.B., Malm, O., Akagi, H., 2009. Methyl and total mercury found in two man-made Amazonian Reservoirs. *J. Braz. Chem. Soc.* 20, 1142–1152. Kelly, C.A., Rudd, J.W.M., Bodaly, R.A., Roulet, N.P., St.Louis, V.L., Heyes, A., Moore, T. R., Schiff, S., Aravena, R., Scott, K.J., Dyck, B., Harris, R., Warner, B., Edwards, G., 1997. Increases in fluxes of greenhouse gases and methyl mercury following flooding of an experimental reservoir. *Environ. Sci. Technol.* 31 (5):1334–1344. doi: 10.1021/es9604931.
- Khoury, E.D., Souza, G.S., Costa, C.A., Araujo, A.A., Oliveira, C.S., Silveira, L.C., Pinheiro, M.C., 2015. Somatosensory Psychophysical Losses in Inhabitants of Riverside Communities of the Tapajos River Basin, Amazon, Brazil: Exposure to Methylmercury Is Possibly Involved. *PLoS One* 10 (12), e0144625. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0144625>.

- Kjellstorm, T., 1986. Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. Stage 1: Preliminary tests at age 4. Solna, Sweden.: National Swedish Environmental Protection Board Report 3080. Kjellstrom, Tord, Kennedy, Paul, Wallis, Sally, Stewart, Alistair, Friberg, Lars, Lind, Birger, Wutherspoon, Ted, Mantell, Colin. 1989. Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. Stage 2. Interviews and psychological tests at age 6. Solna, Sweden.: National Swedish Environmental Protection Board Report 3642.
- Krenak, Ailton, 2019. Ideias para adiar o fim do mundo, 1 ed. Companhia das Letras, Brazil. Lacerda, E., Souza, G.D.S., Cortes, M.I.T., Rodrigues, A.R., Pinheiro, M.C.N., Silveira, L.C. L., Ventura, D.F., 2020. Comparison of visual functions of two amazonian populations: possible consequences of different mercury exposure. *Front. Neurosci.* 13, 1428. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.01428>.
- Leino, T., Lodenius, M., 1995. Human hair mercury levels in Tucuruí area, State of Pará, Brazil. *Sci. Total Environ.* 175 (2), 119–125. Li, S., Zhou, L., Wang, H., Xiong, M., Yang, Z., Hu, J., Liang, Y., Chang, J., 2013. Shortterm impact of reservoir impoundment on the patterns of mercury distribution in a subtropical aquatic ecosystem, Wujiang River, southwest China. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 20 (7), 4396–4404. <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-013-1619-8>.
- Lino, A.S., Kasper, D., Guida, Y.S., Thomaz, J.R., Malm, O., 2018. Mercury and selenium in fishes from the Tapajós River in the Brazilian Amazon: An evaluation of human exposure. *J. Trace Elements Med. Biol.* 48, 196–201. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.04.012>.
- Lino, A.S., Kasper, D., Guida, Y.S., Thomaz, J.R., Malm, O., 2019. Total and methyl mercury distribution in water, sediment, plankton and fish along the Tapajós River basin in the Brazilian Amazon. *Chemosphere* 235, 690–700. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.06.212>.
- Marques, R.C., Bernardi, J.V., Abreu, L., Dorea, J.G., 2015. Neurodevelopment outcomes in children exposed to organic mercury from multiple sources in a tin-ore mine environment in Brazil. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 68 (3), 432–441. <http://dx.doi.org/10.1007/s00244-014-0103-x>.
- Marques, R.C., Abreu, L., Bernardi, J.V., Dorea, J.G., 2016a. Traditional living in the Amazon: Extended breastfeeding, fish consumption, mercury exposure and neurodevelopment. *Ann. Hum. Biol.* 43 (4), 360–370. <http://dx.doi.org/10.1080/03014460.2016.1189962>.
- Marques, R.C., Abreu, L., Bernardi, J.V.E., Dorea, J.G., 2016b. Neurodevelopment of Amazonian children exposed to ethylmercury (from Thimerosal in vaccines) and methylmercury (from fish). *Environ. Res.* 149, 259–265. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2015.12.022>.
- Marques, R.C., Bernardi, J.V., Cunha, M.P., Dorea, J.G., 2016c. Impact of organic mercury exposure and home delivery on neurodevelopment of Amazonian children. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 219 (6), 498–502. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.05.002>.
- Marsh, D.O., Clarkson, T.W., Cox, C., Myers, G.J., Amin-Zaki, L., Al-Tikriti, S., 1987. Fetal methylmercury poisoning. Relationship between concentration in single strands of

maternal hair and child effects. *Arch. Neurol.* 44 (10), 1017–1022. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1987.00520220023010>.

- Ministry of Health, 1998. Portaria nº 685, de 27 de agosto de 1998. In Nº 685, edited by Sanitary Vigilance Secretary. Brazil: Diário Oficial da União. NRC, National Research Council, 2000. Toxicological Effects of Methylmercury. The National Academies Press, Washington, DC.
- Palermo, E.F.A., Kasper, D., Reis, T.S., Nogueira, S., Branco, C.W.C., Malm, O., 2004. Mercury level increase in fish tissues downstream the Tucuruí reservoir, Brazil. *RMZ, Materials and Geoenvironment*.
- Passos, C.J., Da Silva, D.S., Lemire, M., Fillion, M., Guimaraes, J.R., Lucotte, M., Mergler, D., 2008. Daily mercury intake in fish-eating populations in the Brazilian Amazon. *J. Expo Sci. Environ. Epidemiol.* 18 (1), 76–87. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jes.7500599>.
- Pestana, I.A., Bastos, W.R., Almeida, M.G., Carvalho, D.P., Resende, C.E.R., Souza, C.M. M., 2016. Spatial-temporal dynamics and sources of total Hg in a hydroelectric reservoir in the Western Amazon, Brazil. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 23, 9640–9648. <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-016-6185-4>.
- Pestana, I.A., Bastos, W.R., Almeida, M.G., Mussu, M.H., Souza, C.M.M., 2019. Methylmercury in environmental compartments of a hydroelectric reservoir in the Western Amazon, Brazil. *Chemosphere* 215, 758–765. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.10.106>.
- Porvari, P., 1995. Mercury levels of fish in Tucuruí hydroelectric reservoir and in River Mojú in Amazonia, in the state of Pará, Brazil. *Sci. Total Environ.* 175 (2), 109–117. [http://dx.doi.org/10.1016/0048-9697\(95\)04907-X](http://dx.doi.org/10.1016/0048-9697(95)04907-X).
- Rajao, R., Soares-Filho, B., Nunes, F., Borner, J., Machado, L., Assis, D., Oliveira, A., Pinto, L., Ribeiro, V., Rausch, L., Gibbs, H., Figueira, D., 2020. The rotten apples of Brazil's agribusiness. *Science* 369 (6501), 246–248. <http://dx.doi.org/10.1126/science.aba6646>.
- Reuben, A., Frischtak, H., Berky, A., Ortiz, E.J., Morales, A.M., Hsu-Kim, H., Pendergast, L.L., Pan, W.K., 2020. Elevated hair mercury levels are associated with neurodevelopmental deficits in children living near artisanal and small-scale gold mining in Peru. *e2019GH000222 Geohealth* 4 (5). <http://dx.doi.org/10.1029/2019GH000222>.
- Rodriguez Martin-Doimeadios, R.C., Berzas Nevado, J.J., Guzman Bernardo, F.J., Jimenez Moreno, M., Arrifano, G.P., Herculano, A.M., do Nascimento, J.L., CrespoLopez, M.E., 2014. Comparative study of mercury speciation in commercial fishes of the Brazilian Amazon. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 21 (12):7466-79. doi: 10.1007/s11356-014-2680-7.
- Serrao, Santos, de Castro, N., de Oliveira Lima, M., 2018. Hair as a biomarker of long term mercury exposure in Brazilian amazon: a systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 15 (3). <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph15030500>.
- Sharma, B.M., Sanka, O., Kalina, J., Scheringer, M., 2019. 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. *Environ. Int.* 125, 300–319. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.016>.
- Santos-Lima, C.D., Mourao, D.S., Carvalho, C.F., Souza-Marques, B., Vega, C.M., Goncalves, R.A., Argollo, N., Menezes-Filho, J.A., Abreu, N., Hacon, S.S., 2020. Neuropsychological effects of mercury exposure in children and adolescents of the Amazon Region, Brazil. *Neurotoxicology* 79, 48–57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2020.04.004>.
- Siqueira, G.W., Aprile, F., Irion, G., Braga, E.S., 2018. Mercury in the Amazon basin: Human influence or natural geological pattern? *J. South American Earth Sci.* 86, 193–199. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsames.2018.06.017>.
- Souza-Araujo, J., Giarrizzo, T., Lima, M.O., Souza, M.B.G., 2016. Mercury and methyl mercury in fishes from Bacajá River (Brazilian Amazon): evidence for bioaccumulation and biomagnification. *J. Fish Biol.* 89 (1), 249–263. <http://dx.doi.org/10.1111/jfb.13027>.
- Souza Azevedo, J., Hortellani, M.A., Souza Sarkis, J., 2019. Organotropism of total mercury (THg) in *Cichla pinima*, ecological aspects and human consumption in fish from Amazon region, Brazil. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 26, 21363–21370. <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-019-05303-x>.
- Steenhuisen, F., Wilson, S.J., 2019. Development and application of an updated geospatial distribution model for gridding 2015 global mercury emissions. *Atmos. Environ.* 211, 138–150. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atmosenv.2019.05.003>.
- UNEP, United Nations Environment Program 2019. “Global Mercury Assessment 2018.” accessed 17th June 2020. <https://www.unenvironment.org/resources/publication/global-mercury-assessment-2018>. Valdelamar-Villegas, J., Olivero-Verbel, J., 2020. High Mercury Levels in the Indigenous Population of the Yaigojé Apaporis National Natural Park, Colombian Amazon. *Biol. Trace Elem. Res.* 194 (1), 3–12. <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-019-01760-0>.
- Veiga, M.M., Silva, A.R.B., Hinton, J.J., 2002. “O garimpo de ouro na amazonia: aspectos tecnologicos, ambientais e sociais.” In *Extração de ouro: princípios, tecnologia e meio ambiente*, edited by CETEM/MCT, 277-305. Brazil. Wasserman, J.C., Hacon, S., Wasserman, M.A., 2003. Biogeochemistry of mercury in the Amazonian environment. *Ambio* 32 (5), 336–342. <http://dx.doi.org/10.1579/0044-7447-32.5.336>.
- WHO, World Health Organization, 2008. Guidance for Identifying Populations at Risk from Mercury Exposure. accessed 10th July 2020. <https://www.who.int/foodsafety/publications/risk-mercury-exposure/en/>.
- WHO, World Health Organization, 2014. Public health impacts of exposure to mercury and mercury compounds: the role of
- WHO and ministries of public health in the implementation of the Minamata Convention. accessed 10th July 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/162849>.
- WHO, World Health Organization, 2016. Environmental and occupational health hazards associated with artisanal and small-scale gold mining. accessed 10th July 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/247195>.

WHO, World Health Organization, 2017. Mercury and health. accessed 10th July 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mercury-and-health>.

Winemiller, K.O., McIntyre, P.B., Castello, L., Fluet-Chouinard, E., Giarrizzo, T., Nam, S., Baird, I.G., Darwall, W., Lujan, N.K., Harrison, I., Stiassny, M.L.J., Silvano, R.A.M., Fitzgerald, D.B., Pelicice, F.M., Agostinho, A.A., Gomes, L.C., Albert, J.S., Baran, E., Pettrere, M., Zarfl, C., Mulligan, M., Sullivan, J.P., Arantes, C.C., Sousa, L.M., Koning, A.A., Hoeinghaus, D.J., Sabaj, M., Lundberg, J.G., Armbruster, J., Thieme, M.L., Petry, P., Zuanon, J., Vilara, G. Torrente, Snoeks, J., Ou, C., Rainboth, W., Pavanelli, C.S., Akama, A., van Soesbergen, A., Saenz, ´ L., 2016. Balancing hydropower and biodiversity in the Amazon, Congo, and Mekong. *Science* 351 (6269), 128–129. <http://dx.doi.org/10.1126/science.aac7082>.

CAPÍTULO IV

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO TRANSVERSAL EM POPULAÇÕES RIBEIRINHAS DA AMAZÔNIA SOBRE O RISCO CARDIOVASCULAR RELACIONADO AO MERCÚRIO

ARTIGO III

Hair mercury is associated with dyslipidemia and cardiovascular risk: An anthropometric, biochemical and genetic cross-sectional study of Amazonian vulnerable populations.

Amanda Lopes-Araújo^a , Gabriela P. Arrifano^a, Barbarella M. Macchi^b,
Marcus Augusto-Oliveira^a, Letícia Santos-Sacramento^a, Rosa C. Rodríguez Martín-Doimeadios^c,
María Jiménez-Moreno^c, Arnaldo J. Martins Filho^d, Jacqueline I. Alvarez-Leite^e, Reinaldo B. Oriá^f,
José Luiz M. do Nascimento^b, Maria Elena Crespo-Lopez^a  

Show more 

+ Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115971> 

[Get rights and content](#) 

Abstract

This cross-sectional study evaluated the association between human exposure to mercury and cardiovascular risk using lipid profile (including apolipoproteins) and genetic analysis of Amazonian riverine population. Anthropometric data (gender, age, height, weight, blood pressure, and neck and waist circumferences) of the participants were recorded. Total mercury and methylmercury (MeHg) content were quantified in hair by ICP-MS and GC-pyro-AFS system. Polymorphisms rs662799, rs693, rs429358 and rs7412 (of genes of apolipoproteins A-V, B, and E at positions 112 and 158, respectively) were genotyped by real-time PCR. The population presented a dyslipidemia profile significantly correlated with high mercury levels. The apolipoprotein B/apolipoprotein A-I (ApoB/ApoA-I) index was also positively correlated with mercury, supporting a possible causal relationship. Allelic distributions were similar to those described in other populations, suggesting that genetic susceptibility may not have a significant role in the lipid alterations found in this work. This study demonstrated for the first time: i) the relationship between mercury exposure and cardiovascular risk-related apolipoproteins in humans, ii) the ApoB levels and the ApoB/ApoA-I index as the risk factors more strongly associated to the mercury-related dyslipidemia in humans, and iii) the prevalence of high/moderate risk of acute myocardial infarction in the vulnerable and chronically exposed-populations of the Amazon, in addition to the genotypic profile of the three most frequent polymorphisms in apolipoproteins of relevance for cardiovascular risk. This early detection of lipid alterations is essential to prevent the development of cardiovascular diseases (CVD), especially in chronically exposed populations such as those found in the Amazon. Therefore, in addition to provide data for the Minamata Convention implementation, our work is in line

with the efforts joined by all members of the World Health Organization committed to reducing premature deaths originating from non-communicable diseases by 25% in 2025, including CVD.

1. Introduction

Mercury is currently one of the top three most dangerous chemicals for human health (ATSDR, 2022). Anthropogenic emissions of this metal to the atmosphere have significantly increased during the last decade, being artisanal and small-scale gold mining (ASGM) the first cause and accounting for approximately 40% of these emissions (Steenhuisen and Wilson, 2019; UNEP, 2019). Nearly half of the global ASGM emissions are from South America (Steenhuisen and Wilson, 2019; UNEP, 2019), being 80% originated in the Amazon (Galvis, 2020). Additional events such as the construction of mega-dams or the historical records in biomass burning and deforestation occurred during the last years in this region would be contributing to further increase these emissions (Crespo-Lopez et al., 2021, 2023). This fact has the potential to cause global repercussions since mercury emissions can travel long distances and large mercury plumes of thousands of kilometers in size have been already detected in the troposphere over South America and South Africa (UNEP, 2019). Falling with the rain, mercury contaminate soils and water bodies, suffering biotransformation and biomagnification throughout the food chain in its more toxic form, methylmercury (MeHg) (Crespo-Lopez et al., 2021). In the Amazon, the presence of MeHg in the environment has been detected for centuries, with populations frequently exposed throughout their lifetime, making long-term consequences especially poignant (Crespo-Lopez et al., 2021, 2022a). Moreover, unlike outbreaks, this situation will not end over time while there is presently no intervention action.

The Amazonian populations are some of the few populations in the world that allows investigation of chronic exposure to MeHg with less confounding factors (due to the higher levels of exposure when compared to developed countries, among other characteristics). They provide a unique model of study to understand all aspects of chronic exposure in humans. Due to their close relationship with the surrounding environment, these populations are intimately associated with any environmental changes. Consequently, the health status of Amazonian riverine populations, especially of those not occupationally influenced by ASGM, can be considered as a sentinel of the deleterious consequences that mercury can globally cause due to the ubiquitous presence of this metal in the environment. In this work, we chose to study the riverine population of the Hydroelectric Power Plant (HPP) Tucuruí region, one of the largest HPPs in the world, as a representative model of the numerous large-scale projects in the Amazon. Importantly, no influence of ASGM or other mercury-related activities are registered in this region (Arrifano et al., 2018d), which eliminates the interference of occupational exposure to other mercury species different than MeHg.

Although central nervous system (CNS) has been classically considered as the main target organ for MeHg (Santos-Sacramento et al., 2021; Arrifano et al., 2021a; Crespo-Lopez et al., 2022a), this ubiquitous metal can be found in many organs and tissues. Two recent systematic reviews and meta-analysis showed that human mercury exposure significantly increases the risk of cardiovascular fatal and non-fatal outcomes with turning points as low as 1000 ng/g of hair mercury (Hu et al., 2018, 2021). The latter value may be reached when the person consumes the reference dose of MeHg recommended by the United States Environmental Protection Agency (USEPA), also equivalent to approximately 4–5 µg/L in blood (Crespo-Lopez et al., 2021). Interestingly, these two elegant reviews demonstrated that hair mercury above 2000 ng/g is associated with increased relative risks for hypertension, stroke and all cardiovascular

diseases (CVD) (Hu et al., 2018, 2021). In fact, previous studies in Amazonian riverine populations reported a high prevalence of non-communicable diseases (NCD) such as hypertension, diabetes and metabolic syndrome (Fillion et al., 2006; Arrifano et al., 2018a, 2021b). This prevalence is currently higher than that found in the largest cities of Brazil, pointing at the mercury exposure as a probable main contributor (Fillion et al., 2006; Arrifano et al., 2018a, 2021a, 2021b). However, the possible influence of this metal on CVD risk of Amazonian populations has been only hypothesized (Arrifano et al., 2021b; Machado et al., 2021).

In this scenario, genetic susceptibility could be an important influencing factor since polymorphisms described for CVD risk can be worsening the outcome. For example, a recent phenome-wide association study supported the $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E (ApoE for the protein, APOE for the gene) as a risk factor for hypercholesterolaemia (Lumsden et al., 2020). This allele is more prevalent in Amazonian riverine populations than in developed countries (Arrifano et al., 2018a, 2018b). In addition to an increased genetic susceptibility to neurodegeneration, this allele is also associated with increased affinity for large triglyceride-rich lipoproteins which elicit the increase in total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), and apolipoprotein B (ApoB) concentrations and decreased high-density lipoprotein (HDL) levels. It is considered an established risk factor for CVD and other age-related diseases, through modification of binding, uptake and metabolism of lipoproteins containing ApoB (Lin et al., 2022; Bos et al., 2019). APOE has 3 main alleles ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ and $\epsilon 4$) according to the amino acids at positions 112 and 158, and six possible genotypes ($\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ and $\epsilon 4/\epsilon 4$) (Mahaley et al., 2016), being rs429358 and rs7412, respectively, the most common and studied single nucleotide polymorphisms (SNPs) for these codons (Marais, 2019).

However, the genetic epidemiology related to CVD risk has been scarcely studied in the Amazon. Other apolipoproteins' polymorphisms, such as those of the apolipoprotein B (ApoB for the protein, APOB for the gene) and the apolipoprotein A-V (ApoA-V for the protein, APOA-V for the gene), that influences HDL and triglycerides levels, have been only used for analyzing genetic relationships in indigenous people and African-descendent communities of the Amazon (Ribeiro-dos-Santos et al., 2001; Jaramillo-Correa et al., 2001; Vallinoto et al., 2003). The APOB regulates the lipid profile by encoding the ApoB protein (Tamburus et al., 2018), being a fundamental component of LDL, intermediate-density lipoproteins (IDL), very low-density lipoproteins (VLDL), and chylomicron particles, with atherogenic potential (Lima et al., 2007). The rs693 SNP of the APOB is one of the main genetic changes responsible for the increase of ApoB, total cholesterol, LDL, and triglycerides levels and even the decrease of HDL levels (Niu et al., 2017). The APOA-V polymorphisms have been also studied since the dysfunctional gene can result in diseases such as metabolic syndrome, AMI, atherosclerosis, and dyslipidemias (Jasim et al., 2018; Kim et al., 2018). ApoA-V mainly integrate triglycerides-rich high-density lipoproteins and it is related to triglycerides metabolism (Fiaz et al., 2019; Luis et al., 2021). The rs662799 SNP is the most investigated polymorphism of this gene because of its association with changes in lipid levels and heart-related diseases (Chen et al., 2018; Fahrioglu and Ergoren, 2018; Hechmi et al., 2020). The presence of the G/G polymorphism is associated to decreased plasma levels of the ApoA-V and HDL and increased levels of total cholesterol, LDL and triglycerides (Wang et al., 2016; Shahid et al., 2017; Hechmi et al., 2020). It is unknown the possible association of these polymorphisms with the high prevalence of NCD observed in these populations and how it is related to environmental factors such as MeHg exposure.

The mechanisms underlying the relationship between human exposure to mercury and cardiovascular outcomes are not well understood. Both epidemiological and *in vivo* studies have

demonstrated that mercury can cause atherogenic dyslipidemias increasing total cholesterol and LDL levels, and decreasing HDL levels in blood (Moreira et al., 2012; Farkhondeh et al., 2020). However, to date, no data are available on Amazonian riverine populations, which are among the few populations in the world that has been exposed for the longest time to this metal.

Moreover, to date no study has evaluated the possible association of human exposure to mercury and blood levels of the apolipoproteins composing one of the most reliable cardiovascular risk indexes, the ApoB/apolipoprotein A-I (ApoA-I) ratio. Apolipoproteins are the main protein components of lipoproteins such as VLDL, LDL, IDL, HDL, and chylomicrons. The absence of epidemiological studies is somewhat surprisingly considering the high prevalence of altered anthropometric parameters, hypertension and metabolic syndrome in Amazonian populations (França et al., 2016; Arrifano et al., 2018a, 2021b; Machado et al., 2021; Gouveia et al., 2021), the high mercury emissions in the region and chronic human exposure (Crespo-Lopez et al., 2021), and that apolipoproteins such as ApoE have already been identified as important modulators of both mercury intoxication and body burden (Arrifano et al., 2018b, 2018c).

Therefore, the aim of this study was to analyze for the first time the cardiovascular risk based on the lipid profile including apolipoproteins, and its relation to mercury exposure in the Amazonian riverine populations. Additionally, the influence of a possible higher genetic susceptibility was evaluated by the analysis of the three most frequent polymorphisms of APOE, APOA-V and APOB.

2. Materials and methods

2.1. Population and inclusion/exclusion criteria

This study included riverine participants of the islands of the Tucuruí Lake (- 3.800897, - 49.811848) (Fig. 1). This lake was formed by the construction of the Tucuruí Hydroelectric Power Plant (HPP), the fifth largest HPP of the world. Although no anthropogenic activities related to mercury are detected in this region, human exposure to the metal has been previously showed (Arrifano et al., 2018d, 2018e). For this study, adults (18–70 years) living in the riverine communities for at least two years and consuming fish five times or more per week were included. The exclusion criteria included participants without venous access or not enough serum or who refused to donate blood.



Fig. 1. Map of Brazil showing the states (yellow lines), their capitals (black stars), the main tributaries of the Amazon River basin (blue lines), and the Hydroelectric Power Plant of Tucuruí (HPP Tucuruí (red point and line). Image adapted from the Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, <https://www.ibge.gov.br/geociencias/cartas-e-mapas/mapas-de-referencia.html>). <https://earth.google.com/web>.

2.2. Guidelines and ethical aspects

This work is according to the STROBE guideline (von Elm et al., 2007) and followed the ethical principles of the Declaration of Helsinki for human research. It received the approval of the National Council for Ethics in Research with Humans (CONEP/Brazil, CAAE nº 43927115.4.0000.0018). All individuals gave writing consent to participate.

2.3. Sample and data collection

Samples and data were collected in 2015–2018, previously announcing the project via radio, meetings, and direct communications with community health workers. Samples were collected from volunteer participants at community meeting places such as schools. After a detailed explanation about the study, informed consent was obtained from all participants.

Anthropometric data (height, weight, age, gender, and neck and waist circumferences) were registered without shoes, coats, jackets, caps, and any other accessory that could influence the final measurements, according to Machado et al. (2021). Waist circumference was measured using a non-elastic tape 2 m long, with a precision of 0.1 cm, positioned at the horizontal plane midway between the lowest ribs and the iliac crest (Arrifano et al., 2021b). Body mass index (BMI) was calculated as $\text{weight (in kg)} / [\text{height (in m)}]^2$. Blood pressure (BP) (mean of two

different evaluations after 10 min rest) was also recorded. Overnight fasten blood was collected and stored in EDTA for genetic analysis, or immediately processed for serum separation. Hair samples of approximately 0.1 g approximately were obtained from the occipital region and stored in paper envelopes.

2.4. Mercury quantitation and speciation in human hair

Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS, ThermoFisher Corporation) and gas chromatography pyrolysis atomic fluorescence spectrometry (GC-pyro-AFS system) were used to analyze total mercury and mercury species, respectively, as previously described (Arrifano et al., 2018b, 2018d, and 2018e). Briefly, mercury species were extracted using 6 N nitric acid and irradiation for 5 min. Extracts were directly analyzed for total mercury or derivatized with sodium tetraethylborate and posteriorly extracted in hexane for mercury species analysis. For quality control, human hair ERM-DB001 (Sigma-Aldrich, Brazil) was used as certified reference material. No difference was found between the certified and the measured values (95% confidence level) (Arrifano et al., 2018d).

2.5. Lipid profile

To obtain the lipid profile (total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDL-c), LDL-cholesterol (LDL-c), triglycerides (TG) and non-HDL cholesterol (Non-HDL-c)), serum samples were tested using specific colorimetric assays using commercial kits (Labtest Diagnostica, Brazil), according to the manufacturer's guidelines. LDL-c levels were calculated as previously described (Friedewald et al., 1972): $[LDL-c \text{ (mg/dL)} = (TC - HDL-c - TG)/5]$ (Friedewald et al., 1972). Non-HDL cholesterol was determined by the difference between TC and HDL-c levels.

2.6. Genotyping of apolipoproteins (ApoA-V, ApoB, and ApoE)

2.6.1. DNA extraction

Genomic DNA was extracted from 200 µl of whole blood from the samples using PureLink® Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen) according to the manufacturer's instructions. DNA was quantified by fluorimetry in the Qubit® 3.0 Fluorometer (Invitrogen/Life Technologies) using the Qubit® dsDNA BR Assay Kits.

2.6.2. Real-time PCR amplification

The Apolipoprotein A-V (APOA-V), Apolipoprotein B (APOB) and Apolipoprotein E (APOE) genotypes were analyzed by real-time PCR on the StepOne Plus Real Time PCR (96-well) equipment from Applied Biosystems, using the TaqMan® Genotyping Assay method. The SNPs chosen were rs662799 for APOA-V, rs693 for APOB, rs429358 (position 112) and rs7412 (position 158) for APOE. The TaqMan® SNP Genotyping Assay technique (Applied Biosystems, Foster City, CA) is highly specific and makes it possible to evaluate two variants of a SNP in a DNA segment, where each fluorophore (VIC or FAM) marks a different allele.

Each reaction was composed by 5 µl of TaqMan® Genotyping Master Mix, 0.25 µl of TaqMan® SNP Genotyping Assay corresponding to the gene and 50 ng of genomic DNA in a final volume of 10 µl. Negative controls were performed and all reactions were done in duplicates. Genotypes were determined using StepOne™ v2.3 software (Applied Biosystems).

2.7. Levels of ApoA-I and ApoB and ratio

Apolipoproteins levels were analyzed in serum samples by automated spectrophotometry in a COBAS INTEGRA 400 Plus equipment (Roche), using turbidimetric immunoassay according to the guidelines provided by the manufacturer (Biotécnica®, Brazil). The reference values varied 60–155 mg/dL and 110–210 mg/dL for Apolipoprotein B (ApoB) and ApoA-I, respectively. The ApoB/ApoA-I index was calculated for each participant.

2.8. Statistical analysis

Distribution of data was analyzed using the D'Agostino-Pearson test. Non-parametric data were expressed as medians and interquartile ranges. Differences between groups (high or low mercury) were analyzed using Mann-Whitney test. Frequencies were evaluated with Chi-square or Fisher's exact tests. Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) was tested using the Chi-square test to compare observed versus expected genotype frequencies (P value > 0.05 meaning that the population is in HWE). Correlations between two variables were analyzed using Spearman test. Additionally, multiple regression analysis was performed to determine the contribution of variables (gender, age, body mass index and total mercury) to the ApoB-ApoA-I index using SPSS Statistics 28.0. The P value < 0.05 was considered significant in all analyses.

3. Results

A total of 414 individuals participated in this study (of these, 26 refused to donate hair, 5 refused to collect blood and 5 participants refused anthropometric evaluation). Table 1 shows median data of anthropometric, clinical, and biochemical parameters of the participants.

Table 1

Profile of the Amazonian riverine population participating in this study. Data are presented as medians and interquartile ranges. Median values out of the recommended limits are highlighted in bold.

	Total n= 414 (100%)	Women n= 248 (59.9%)	Men n= 166 (40.1%)	Women vs Men p-Value*
Anthropometric parameters				
Age, year	45 (33-56)	43 (31-54)	49 (39-59)	<0.0001
Height, cm	156.0 (151.0-163.0)	152.0 (149.0-156.0)	164.0 (158.5-169.0)	<0.0001
Weight, kg	65.2 (57.2-74.5)	62.0 (54.9-71.4)	68.7 (60.0-78.0)	<0.0001
BMI, kg/m ²	26.0 (23.4-29.7)	26.7 (23.4-30.9)	25.3 (23.4-28.7)	0.0078
Waist circumference, cm	88.0 (81.0-97.5)	88.0 (79.0-97.0)	88.2 (83.0-98.0)	ns
Neck circumference, cm	36.0 (34.0-38.0)	34.0 (32.0-36.0)	38.0 (36.0-40.0)	<0.0001
SBP, mmHg	127.0 (116.0-142.0)	126.0 (113.0-139.5)	131.0 (120.5-144.5)	0.0014
DBP, mmHg	81.0 (72.0-92.0)	80.0 (71.0-91.7)	83.0 (73.0-92.5)	ns
Biochemical parameters				
Triglycerides, mg/dL	98.0 (67.5-139.5)	101.5 (70.0-143.0)	97.0 (64.0-135.0)	ns
Total cholesterol, mg/dL	199.0 (172.0-226.5)	203.0 (172.5-232.0)	195.0 (169.5-224.0)	ns
LDL, mg/dL	139.4 (113.6-164.2)	141.0 (114.2-166.0)	136.2 (107.2-161.9)	ns
HDL, mg/dL	38.0 (32.0-44.0)	38.0 (32.0-44.0)	36.0 (30.0-44.0)	ns
Non-HDL-c, mg/dL	161.0 (135.0-188.0)	162.0 (135.0-191.0)	159.0 (134.5-185.5)	ns
ApoB, mg/dL	91.5 (74.0-109.0)	92.0 (72.7-109.0)	90.5 (76.7-111.3)	ns
ApoA-I, mg/dL	127.0 (110.0-146.0)	131.0 (112.8-152.3)	122.0 (105.0-141.0)	0.0013

Note: BMI, body mass index; BP, blood pressure; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; Non-HDL-c, non-high-density lipoprotein cholesterol; ApoB, Apolipoprotein B; ApoA-I, Apolipoprotein A-I; ns, non-significant.

Considering the limits established in the most recent Brazilian Guidelines for obesity (ABESO, 2016), 59.7% (95% CI, 54.7–64.4%) of the participants had BMI above the recommended with overweight (25–29.9 kg/m²) or obesity (≥ 30 kg/m²) and, consequently, the population median was above this limit (Table 1). Also, 36.2% (95% CI, 31.5–41.1%) had high blood pressure, considering the current Brazilian Guidelines for Hypertension (Barroso et al., 2021), i.e., ≥ 140 mm Hg and/or > 90 mm Hg, for SBP and DBP, respectively.

Median levels of HDL-c, non-HDL-c, total cholesterol, and LDL-c were out of the range recommended by the current Brazilian Society of Cardiology Dyslipidemias Guidelines (Faludi et al., 2017). These guidelines consider values of > 40 mg/dL for HDL-c, < 160 mg/dL for non-HDL-c, < 190 mg/dL for total cholesterol, and < 130 mg/dL for LDL-c as desirable. Therefore, a pronounced dyslipidemic profile was detected in the riverine Amazonian population. In previous studies, we have already highlighted our concern about the difference between this profile and that of the general population in Brazil and the clinical recommendations, registered in the data of VIGITEL (a national report of the Ministry of Health in Brazil) and the Brazilian guidelines (Arrifano et al., 2018a, 2021b).

Accordingly, very high prevalence was detected with the different cardiovascular risk indexes (Table 2).

Table 2
Indexes of cardiovascular disease risk of the Amazonian riverine population participating in this study.

Index of CVD risk	Total		Women		Men		Women vs Men	
	Median (interquartile ranges)	Prevalence of high risk	Median (interquartile ranges)	Prevalence of high risk	Median (interquartile ranges)	Prevalence of high risk	Between medians	Between prevalence
Waist Circumference	88.0 (81.0-97.5)	64%	88.0 (79.0-97.0)	75%	88.2 (83.0-98.0)	46%	ns	< 0.0001
Neck Circumference	36.0 (34.0-38.0)	66%	34.0 (32.0-36.0)	62%	38.0 (36.0-40.0)	72%	< 0.0001	0.0377
Framingham Score	-		-		-			
Metabolic Syndrome	-	39%	-	45%	-	31%		
TG:HDL-c ratio	2.68 (1.70-4.00)	45%	2.71 (1.71-4.00)	53%	2.53 (1.67-2.53)	34%	ns	< 0.0001
ApoB:ApoA-I ratio	0.70 (0.55-0.93)	34%	0.69 (0.54-0.89)	35%	0.71 (0.58-0.98)	32%	ns	ns

Note: CVD, cardiovascular disease; TG, triglycerides; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; ApoB, Apolipoprotein B; ApoA-I, Apolipoprotein A-I; ns, non-significant.

To evaluate the exposure, we quantified total mercury and methylmercury levels in the participants' hair (Fig. 2). The median and interquartile ranges of THg in hair was 7991 (3711–14,691) ng/g, with more than 88% as MeHg, characterizing exposure via consumption of contaminated fish. To analyze the possible relationship between mercury exposure and CVD risk, participants were distributed according to hair mercury levels ($< 10,000$ ng/g or $\geq 10,000$ ng/g) (Table 3). More than 42% of the individuals had exposure levels equal or above 10,000 ng/g of hair mercury, reaching levels as high as 75,000 ng/g. About 8% of the studied population presented hair mercury levels above 20,000 ng/g. Individuals with $\geq 10,000$ ng/g showed significantly higher levels of total cholesterol, LDL, non-HDLc, ApoB and the ApoB/ApoA-I index (Table 3).

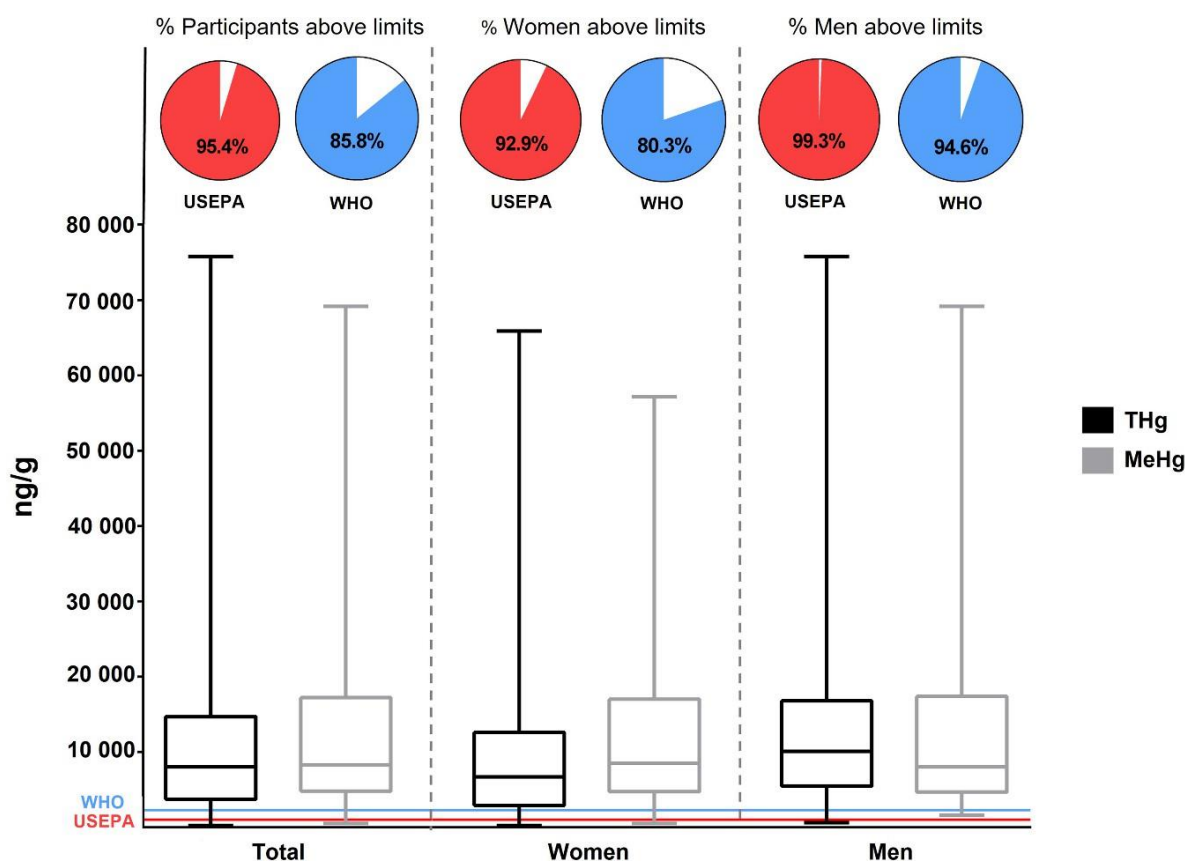


Fig. 2. Hair mercury levels (THg, total mercury; MeHg, methylmercury) in the Amazonian riverine population participating in this study (below) and prevalence of individuals with hair THg higher than those equivalent to the maximum weekly MeHg consumption recommended by the United States Environmental Protection Agency (USEPA) and the World Health Organization (WHO) (as described in Crespo-Lopez et al., 2021). The later recommended levels (1000 and 2300 ng/g of hair THg for USEPA and WHO, respectively) are also indicated as red and blue lines. Absolute data are presented as median and interquartile ranges. No significant difference was detected between women and men (Mann-Whitney test, $p > 0.05$).

Table 3

Profile of participants according to hair mercury levels (<10,000 ng/g or $\geq 10,000$ ng/g). Data are presented as total number (and percentage) or medians (and interquartile ranges). Median values out of the recommended limits are highlighted in bold.

Parameters		<10,000 ng/g THg n=224	$\geq 10,000$ ng/g THg n=164	*P value
Gender	Female	157 (70.1%)	82 (50%)	<0.001 ^a
	Male	67 (29.1%)	82 (50%)	
Age, y		47 (33-56)	44 (32-54)	ns ^b
Weight, kg		65.2 (57.4- 74.2)	64.7 (56.1-73.0)	ns ^b
Height, cm		156.0 (151.3-162.0)	155.0 (150.0-164.0)	ns ^b
BMI, kg/m ²		26.1 (23.5-29.9)	25.5 (23.3-29.2)	ns ^b
Waist circumference, cm		89.0 (81.7-98.2)	87.0 (79.0-96.0)	ns ^b
Neck circumference, cm		36.0 (33.0-38.0)	36.0 (34.0-38.0)	ns ^b
Systolic BP, mm Hg		127.0 (115.3-143.8)	127.0 (116.0-140.0)	ns ^b
Diastolic BP, mm Hg		82.0 (72.0-92.0)	79.0 (72.0-91.0)	ns ^b

Triglycerides, mg/dl	103.0 (69.0-144.0)	96.0 (66.0-135.0)	ns ^b
Total cholesterol, mg/dl	194.0 (166.0-223.0)	205.0 (180.0-233.0)	0.0048 ^b
HDL, mg/dl	38.0 (32.0-44.0)	37.0 (30.0-44.0)	ns ^b
LDL, mg/dl	131.0 (104.8-156.7)	145.6 (121.0-171.2)	0.0001 ^b
Non-HDL-c, mg/dl	155.0 (127.3-184.0)	165.0 (143.0-193.0)	0.0050 ^b
ApoB, mg/dl	87.5 (71.0-104.8)	95.0 (79.0-120.0)	0.0021 ^b
ApoA-I, mg/dl	129.0 (112.0-149.0)	124.0 (108.0-144.0)	ns ^b
ApoB/ApoA-I ratio	0.67 (0.54-0.87)	0.75 (0.58-1.01)	0.0071 ^b
Hair content			
THg, ng/g	4,381 (2,350-6,794)	15,530 (11,990-19,920)	<0.0001 ^b
MeHg, %	86.8 (83.0-89.6)	90.0 (86.9-92.1)	0.0002 ^b

Note: HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; Non-HDL-c, non-high-density lipoprotein cholesterol; ApoB, Apolipoprotein B; ApoA-I, Apolipoprotein A-I; THg, total mercury; MeHg, methylmercury. *P value for <10,000 ng/g THg versus $\geq$ 10,000 ng/g groups. a Fisher's Exact Test. b Mann-Whitney test; ns, non-significant.

To analyze the genetic background that could be influencing the results, genotyping of apolipoproteins B, A-V and E genes (APOB, APOA-V and APOE) were performed. All genotypes were in Hardy-Weinberg Equilibrium (Table 4). The most frequent genotypes were A/A, A/G and ϵ 3/ ϵ 3 for APOB, APOA-V and APOE, respectively. Only the ϵ 2/ ϵ 2 genotype of the APOE gene was not detected in the population. Additionally, no significant difference was found between genotypes distributions of the individuals with <10,000 ng/g and $\geq$ 10,000 ng/g of hair mercury (Table 4).

Table 4
Genotypic distributions of apolipoproteins B, A-V and E genes (APOB, APOA-V and APOE, respectively) in the Amazonian riverine population.

Genotypes	Total		<10,000 ng/g THg		$\geq$ 10,000 ng/g THg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
APOB						
A/A	56	(13.7)	31	(15.4)	15	(9.9)
A/G	211	(51.6)	99	(49.0)	78	(51.7)
G/G	142	(34.7)	72	(35.6)	58	(38.4)
Total	409	(100.0)	202	(100.0)	151	(100.0)
HWE, p-value	0.2745		0.9510		0.9992	
APOA-V						
A/A	301	(73.6)	152	(75.2)	111	(73.5)
A/G	97	(23.7)	43	(21.3)	37	(24.5)
G/G	11	(2.7)	7	(3.5)	3	(2.0)
Total	409	(100.0)	202	(100.0)	151	(100.0)
HWE, p-value	0.6475		0.2241		0.3115	

APOE

ε2/ε2	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ε2/ε3	33	(8.1)	20	(9.9)	9	(6.0)
ε2/ε4	6	(1.5)	4	(1.9)	1	(0.6)
ε3/ε3	228	(55.8)	109	(54.0)	90	(59.6)
ε3/ε4	121	(29.6)	60	(29.7)	42	(27.8)
ε4/ε4	21	(5.0)	9	(4.5)	9	(6.0)
Total	409	(100.0)	202	(100.0)	151	(100.0)
HWE, p-value	0.7149		0.9416		0.7425	

Note: HWE, Hardy–Weinberg Equilibrium.

Non-parametric correlation analyses were performed between mercury exposure and the parameters that showed significant differences between the two groups (i.e., total cholesterol, LDL, non-HDL-c, ApoB, and ApoB/ApoA-I ratio). All of them were significantly correlated with the total mercury content in hair (Table 5), being ApoB and the ApoB/ ApoA-I ratio the strongest and more significant correlations.

Table 5

Spearman's Correlation results between hair mercury levels and total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), non-high density lipoprotein cholesterol (non-HDL-c), apolipoprotein B (ApoB), apolipoprotein A-I (ApoA-I) and the ApoB/ApoA-I ratio.

Spearman's Correlation	Rs value	P value
Total cholesterol	0.1150	0.0242
LDL	0.1711	0.0008
Non-HDL-c	0.1202	0.0186
ApoB	0.1841	0.0005
ApoB/ApoA-I ratio	0.1784	0.0007
ApoA-I	-0.1132	0.0330

Additionally, the association between hair mercury levels and ApoB/ ApoA-I ratio was confirmed by the multiple regression analysis (Table 6).

Table 6

Multiple regression model for ApoB-ApoA-I Index as dependent variable and gender, age, BMI and THg as independent variables.

Variables	β	P value
Gender	-0.069	0.218
Age	0.058	0.284
BMI	0.160	0.003
THg	0.117	0.030
R ²	0.047	
ANOVA ^a	0.002	

^aDependent variable: ApoB/ApoA-I Index.

Using the values of ApoB/ApoA-I ratio, the prevalence of cardiovascular risk was 34% of the population, increasing to 39% in the group with hair mercury $\geq 10,000$ ng/g (Fig. 3). Additionally, Walldius (2012) describes specific limits of this index for acute myocardial infarction (AMI) risk, resulting in 28% of the populations with moderate AMI risk in addition to the 34% with high risk (Fig. 2B), and completing a total of 62% of the population with moderate/high risk of AMI. Curiously, the latter prevalence was not higher in the group with hair mercury $\geq 10,000$ ng/g, but it was more serious: more individuals were at high risk of AMI (Fig. 2B).

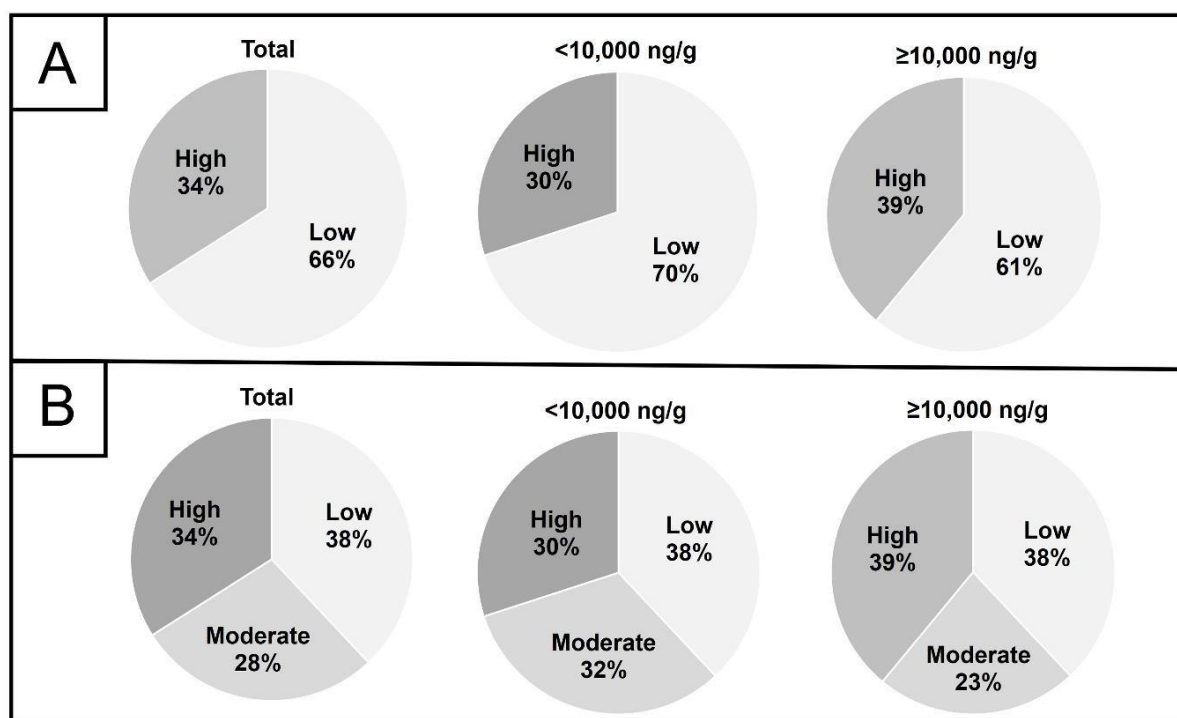


Fig. 3. Prevalence of individuals according to cardiovascular risk (A) and acute myocardial infarction risk (AMI) (B) in the riverine Amazonian population, and in those presenting $<10,000$ ng/g or $\geq 10,000$ ng/g of total mercury in hair. Cut-off points for cardiovascular risk and risk ranges for AMI were defined according to Walldius and Jungner (2004) and Walldius (2012), respectively.

4. Discussion

This study demonstrated for the first time: i) the relationship between mercury exposure and cardiovascular risk-related apolipoproteins in humans, ii) the ApoB levels and the ApoB/ApoA-I index as the risk factors more strongly associated to the mercury-related dyslipidemia in humans, and iii) the prevalence of high/moderate risk of acute myocardial infarction in the vulnerable and chronically exposed-population of the Amazon, in addition to the genotypic profile of the three most frequent polymorphisms in apolipoproteins of relevance for CVD risk. Although a certain degree of genetic susceptibility in this population cannot be discarded, according to our data it does not seem to have a significant influence when compared to that of the exposure to the metal.

As it would be expected, in our study the human exposure was mainly to the organic specie of the metal as confirmed by the high percentage of MeHg detected in hair (Table 1), that also points to food chain as the main route of exposure (Machado et al., 2021). Fish is the main protein of the diet of the Amazonian riverine population, being consumed in 5–7 meals

weekly (Crespo-Lopez et al., 2021). In Tucuruí region, piscivorous and omnivorous fish such as *Cichla* sp. or *Geophagus surinamensis* show high levels of mercury (0.41–2.2 µg/g), similar to those of regions with ASGM influence (Palermo et al., 2004; Kehrig et al., 2008, 2009; Rodriguez Martin-Doimeadios et al., 2014). Moreover, preliminary results showed that about 95% of the population declared regularly consuming fish (Machado et al., 2021).

It is well-known that fish contain nutritional elements necessary for the cardiovascular health, such as the omega-3 fatty acids (Park and Mozaffarian, 2010; Souza et al., 2020). However, although the consumption of mercury-containing fish has been recently supported based on data of cohorts such as ALSPAC (Taylor et al., 2016; Golding et al., 2017), these data and recommendations must be interpreted cautiously, considering the context of the exact levels of human exposure, to ensure the reliability of the conclusions. Cohorts from developed countries such as ALSPAC (UK), REGARDS (USA) and NHANES (USA) have showed extremely low levels of exposure when compared to other populations worldwide (Golding et al., 2017; Chen et al., 2018; Sun et al., 2021). In fact, human exposure to mercury in populations living in the Southern Hemisphere is significantly higher than that found in the Northern Hemisphere, as well as the higher proportion of deaths by cardiovascular diseases when compared to that of developed countries (Basu et al., 2018; Sharma et al., 2019; Crespo-Lopez et al., 2021; Machado et al., 2021). Therefore, our data contributes to provide epidemiological data on a problem insufficiently understood. Moreover, since a possible biphasic behavior has been already described for mercury-related phenomena (Crespo-Lopez et al., 2021; Hu et al., 2021), our data are especially relevant considering the possibility of different outcomes related to cardiovascular risk according to the different exposure found in Southern and Northern Hemispheres. In this work, we found a median of 7900 ng/g of hair mercury (being 89% MeHg), an exposure approximately equivalent to a weekly consumption of 5.7 µg of MeHg per kg of body weight (and approximately 31.6 µg/L of blood mercury) according to the ratio that we proposed for fish consumers without occupational exposure (Crespo-Lopez et al., 2021), and close to the mean value (>6000 ng/g) of human exposure found in the Amazon (Santos and Oliveira, 2018). To understand the context, this exposure is 15 to 100 times the median exposure found in ALSPAC, REGARDS and NHANES cohorts: 1.86, 0.3 and 1.6 µg/L of blood mercury, respectively (Golding et al., 2017; Chen et al., 2018; Sun et al., 2021). Although these are rough calculations, they illustrate the urgent need to understand what is happening with these vulnerable populations since the conclusions of cohort studies from North America and Europe could not be directly applied to populations in the most mercury-emitting regions, which are South America, Sub-Saharan Africa and East and Southeast Asia, according to the United Nations (UNEP United Nations Environment Program, 2019). This is also supported by two recent meta-analyses performed by Hu and collaborators (Hu et al., 2018, 2021) demonstrating that hair mercury levels above 2000 ng/g (equivalent to 8 µg/L of blood mercury and a weekly consumption of 1.4 µg MeHg/Kg b.w.) were associated to: i) a 59% increase in the odd ratio for hypertension, and ii) a significant increase of the risk of fatal and non-fatal outcomes related to CVDs.

Confirming preliminary results (Machado et al., 2021; Arrifano et al., 2021b), we found median values of anthropometric (BMI, waist and neck circumferences) and biochemical (total cholesterol, LDL, HDL) parameters out of the recommended range (Table 1) meaning a dyslipidemic and atherogenic profile of this population, with high prevalence of individuals at risk (Table 2). Interestingly, the different indexes of CVD risk support our preliminary results (Machado et al., 2021) pointing to waist and neck circumferences, for women and men, respectively, as the parameters detecting the highest number of individuals at risk. Considering the limitations for the evaluation of vulnerable populations, this is a fact of extremely

importance because provide a reliable tool (anthropometric evaluation) of easy application in isolate/remote populations where many times there is no medical/healthcare professionals and facilities (Augusto-Oliveira et al., 2021). Therefore, the distribution of measuring tapes and instructions about the recommended limits and how perform the measurements, could be a cheap and effective prevention strategy of easy application to early detect individuals at risk, as we recently proposed (Machado et al., 2021). Additionally, in this work apolipoproteins levels have been described for the first time in the riverine Amazonian population, allowing a more accurate analysis of the relationship between mercury exposure and cardiovascular risk in chronically exposed populations.

As initial analysis of this possible relationship, we divided participants into two groups, with hair levels below 10,000 ng/g and equal or above 10,000 ng/g. This limit has been commonly used in previous studies investigating mercury exposure in Amazonian riverine populations (Harada et al., 2001; Pinheiro et al., 2006, 2008; Arrifano et al., 2018d) since it is approximately equivalent to the consumption of the critical dose (Bechmark dose or Low Observed Adverse Effects Levels, LOAEL) estimated by agencies such as USEPA and Health Canada (Crespo-Lopez et al., 2021, 2022b). Furthermore, results from our previous study showed that the possible influence of genetic susceptibility would be more easily observed according to this limit (Arrifano et al., 2018c). When comparing these two groups, individuals with $\geq 10,000$ ng/g of hair mercury showed significantly different levels of total cholesterol, LDL, non-HDL-c, ApoB, and ApoB/ApoA-I ratio (Table 3), suggesting a possible influence of the metal in these biochemical data related to CVD risk. Additionally, to evaluate whether there would be a possible genetic influence acting on these values we tested the hypothesis that the differences found in the biochemical variables would be a consequence of a possible higher genetic susceptibility in the most exposed group. Therefore, we analyzed the genotypic distribution of three of the most frequent polymorphisms associated to CVD risk.

Our data revealed that the genotypic distribution of APOB in the Amazonian riverine population is similar to that of other Brazilian populations (Fujii et al., 2019; Alves et al., 2020) and other Latin American countries (Casilhas-Munoz et al., 2018; Mendoza-Torres et al., 2019; Gálvez et al., 2021). Similarly, genotypic distribution for APOA-V was also similar to other populations around the world (Jasim et al., 2018; Fiaz et al., 2019; Hechmi et al., 2020). Although one of the alleles of APOE was not detected, this absence has been previously described as a frequent finding in South America and Asia populations (Singh et al., 2006; Deng et al., 2021; Leskinen et al., 2022; Arrifano et al., 2018b). For all the three genes, there was no significant difference in the genotypic distributions of individuals with $<10,000$ ng/g and $\geq 10,000$ ng/g of hair mercury, meaning no difference in genetic susceptibility between these two groups, and supporting the important role of environmental factors. Although further analyses of other SNPs and genes are needed to better understand the role of the genetic background in the CVD risk of the Amazonian populations, detecting different lipid profiles in the two groups with no difference in genotypic distribution supports the higher influence of the metal exposure when compared to that of the possible genetic background.

To confirm this influence, we performed non-parametric correlation analyses with mercury exposure and the altered parameters. Interestingly, despite the possible confounding factors, all of these bivariate correlations were significant, supporting the high influence of mercury exposure on the biochemical data (Table 5). Multiple regression analysis also confirmed the association between hair mercury and ApoB/ApoA-I ratio (Table 6). Although weak correlations were detected, they are a surprising and relevant facts considering the many factors (age, food consumption, etc.) that can be influencing in different directions at the same

time, which means that the influence of the metal overcame the influence of the other factors. Moreover, MeHg-related dyslipidemias would contribute to increase the CNS damage caused by the metal (Moreira et al., 2012). This is the first time that this profile has been associated with chronic exposure to mercury in the Amazon.

The strongest and most significant correlations were between mercury exposure and both the ApoB levels and the ApoB/ApoA-I index (Tables 5 and 6), pointing to the latter biochemical evaluations as the most sensible factors to detect the mercury influence on CVD risk. The ApoB/ ApoA-I ratio is a recognized indicator of cardiovascular risk with a better predictive accuracy for clinical outcomes than other such as the Framingham Risk Score or the triglycerides/HDL-cholesterol ratio (Walldius et al., 2001, 2006; Kim et al., 2005; Tian et al., 2019). Increased ApoB/ApoA-I ratio is such a strong predictor of metabolic changes that it overcomes cardiovascular risk factors classically known as hypertension, diabetes mellitus, smoking or obesity (Tian et al., 2019). Our results demonstrate for the first time that this ratio and ApoB levels may also be the biochemical parameter most significantly associated to mercury exposure, to be used in public health strategies for the early detection of the deleterious effects of mercury exposure in the CVD risk.

Although additional data of other exposed populations worldwide are necessary to confirm this conclusion, at least our data contribute for the development of adequate strategies to help the Amazonian populations. Using ApoB/ApoA-I ratio, we found values up to 1.83 and 2.53 for men and women, respectively. According to the cutoff values used in our work (0.9 and 0.8, for men and women, respectively) (Walldius and Jungner, 2004), one on three individuals were at high risk for developing CVD (Fig. 2A), revealing the urgent need for intervention strategies to minimize the future deleterious consequences. The mercury effect on high-risk prevalence is clearly observed when we compared individuals with <10,000 ng/g and $\geq 10,000$ ng/g of hair mercury, showing 30% and 39%, respectively (Fig. 2A). Moreover, considering the ApoB/ApoA-I limits described for AMI, an additional 28% of the population at moderate risk is detected (Fig. 2B). This means that six out of ten riverine Amazonian adults are at some risk of CVD, with human exposure to mercury-containing food playing a key role.

Our work has some limitations. Although representative, the sample size is lower than that usually found in cohorts of developing countries due to the difficulties to access these vulnerable populations. Therefore, future studies increasing the sample size are necessary to guarantee the application of the conclusions in all the different contexts (indigenous people, children, etc.). Also, as we discussed above, a complete genetic screening is necessary to completely eliminate or estimate the contribution of the genetic background in the CVD outcomes related to mercury exposure. It would be specially interesting to include the analysis of genes related to bioaccumulation/elimination of the metal in addition to those related to the cardiovascular susceptibility. Furthermore, despite the worrying scenario described by our data, it is important to remember that these data show the epidemiological status before the global pandemic of COVID-19, and consequently, the current situation could be even more critical. Since SARS-Cov-2 infection may affect similar molecular mechanisms, systems and may share some symptoms with mercury intoxication, a possible synergism between the two pathological conditions cannot be discarded (Arrifano et al., 2023). COVID-19 has been already associated with CVD that, in its most severe forms, may exhibit cardiotoxic effects similar to those caused by mercury (Arrifano et al., 2023). Therefore, this relationship maybe classified as syndemic, i.e., a set of health problems that increases simultaneously, interacts with unfavorable social context and affects the overall health of a population. Our data support the urgent need of better

understanding how COVID-19 may have affected individuals chronically exposed to mercury who already had alterations in CVD risk-related parameters.

This study presented some strengths. As previously discussed, the health of the Amazonian vulnerable populations plays a unique role as “*the canary in the mine*” due to its close relationship with the environment. It is an early warning of danger, remembering that the population included in this study is located far from any ASGM region and that Amazonian fish is internationally commercialized and distributed. This study reveals that human exposure to MeHg is epidemiologically associated to increased CVD risk, and especially correlated with changes in apolipoprotein levels. This is the first work to also demonstrate these alterations in the Amazonian riverine population. Interestingly, the genotypic distributions of APOAV, APOB and APOE SNPs (rs662799, rs693, rs429358, rs7412) were similar to those of other populations worldwide, supporting that the genetic background would not be the main cause of the lipid alterations and the high prevalence of individuals at risk. However, hair mercury was significantly correlated to the dyslipidemic profile, supporting a probable causal relationship. Furthermore, our data show ApoB/ApoA-I index would be the better biochemical index for the early detection of the deleterious effects of the metal on the lipid profile. This is essential to prevent the development of CVD, especially in chronically exposed populations such as those found in the Amazon. Therefore, in addition to provide data for the Minamata Convention implementation, our work is in line with the efforts joined by all members of the WHO committed to reducing premature deaths originating from NCD by 25% in 2025, including CVD.

Credit author statement

Conceptualization: MECL, GPA, ALA, JIAL; Methodology: ALA, LSS, MAO, MECL, GPA, BMM; Investigation: ALA, LSS, MAO, GPA, MECL, BMM, RCRMD, MJM, AJMMF; Validation: RBO, JLMN, JIAL; Formal analysis: ALA, GPA, MECL, LSS, MAO, RCRMD, MJM; Resources: MECL, RBO, JLMN, JIAL, BMM; Data Curation: GPA, ALA, LSS; Writing – original draft: ALA, MECL, GPA; Writing – review & editing: LSS, MAO, BMM, RCRMD, MJM, AJMMF, RBO, JLMN, JIAL; Supervision and project administration: MECL; Funding acquisition: MECL, JLMN, JIAL, RCRMD, RBO.

Funding

This research was funded by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, grant numbers 427784/2018-2, 313406/2021-9, and 406442/2022-3).

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data availability

Data will be made available on request.

Acknowledgments

M.E.C.L., J.L.M.N., J.I.A.L. and R.B.O. thank the CNPq for the recognition as highly productive researchers. Also, A.L.A. and L.S.S. thank the Fundação Amazônia de Amparo a Estudos e Pesquisas (FAPESPA, Brazil) for their PhD fellowships. We are very grateful to Paola C. L. Leocádio (Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil) for her support with the multivariate analysis. We also thank the reviewers for their valuable suggestions that significantly improved our work.

References

- Alves, E.S., Henriques, A.D., Tonet-Furioso, A.C., Paula, R.S., Gomes, L.O., Moraes, C.F., Nóbrega, O.T., 2020. The APOB rs693 polymorphism impacts the lipid profile of Brazilian older adults. *Braz. J Med Biol Res* 53. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20199102>.
- ABESO (Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica), 2016. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. 4. São Paulo, SP.
- 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., 2018a. In the heart of the amazon: noncommunicable diseases and apolipoprotein E4 genotype in the riverine population. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health* 15 (9), 1957. <https://doi.org/10.3390/ijerph15091957>.
- Arrifano, G.P.F., Martin-Doimeadios, R.C.R., Jimenez-Moreno, M., Fernandez-Trujillo, S., Augusto-Oliveira, M., Souza-Monteiro, J.R., Macchi, B.M., Alvarez-Leite, J.I., do Nascimento, J.L.M., Amador, M.T., Santos, S., Ribeiro-Dos-Santos, A., Silva- Pereira, L.C., Oria, R.B., Crespo-Lopez, M.E., 2018b. Genetic susceptibility to neurodegeneration in amazon: apolipoprotein E genotyping in vulnerable populations exposed to mercury. *Front. Genet.* 9, 285. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00285>.
- 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., 2018c. Role for apolipoprotein E in neurodegeneration and mercury intoxication. *Front. Biosci.* 10, 229–241. <https://doi.org/10.2741/e819>.
- Arrifano, G.P.F., Martin-Doimeadios, R.C.R., Jimenez-Moreno, M., Ramirez-Mateos, V., da Silva, N.F.S., Souza-Monteiro, J.R., Augusto-Oliveira, M., Paraense, R.S.O., Macchi, B.M., do Nascimento, J.L.M., Crespo-Lopez, M.E., 2018d. Large-scale projects in the amazon and human exposure to mercury: the case-study of the Tucuruí Dam. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 147, 299–305. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.08.048>.
- Arrifano, G.P.F., Martin-Doimeadios, R.R.C., Jimenez-Moreno, M., Augusto-Oliveira, M., Souza-Monteiro, J.R., Paraense, R., Rodrigues Machado, C., Farina, M., Macchi, B., do Nascimento, J.L.M., Crespo-Lopez, M.E., 2018e. Assessing mercury intoxication in isolated/remote populations: increased S100B mRNA in blood in exposed riverine inhabitants of the Amazon. *Neurotoxicology* 68, 151–158. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.07.018>.
- Arrifano, G.P., Augusto-Oliveira, M., Souza-Monteiro, J.R., Macchi, B.M., Lima, R.R., Suñol, C., et al., 2021a. Revisiting astrocytic roles in methylmercury intoxication. *Mol. Neurobiol.* 58 (9), 4293–4308. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02420-y>.
- Arrifano, G.P., Alvarez-Leite, J.I., Macchi, B.M., Campos, N.F.S.S., Augusto-Oliveira, M., Santos-Sacramento, L., Lopes-Araújo, A., Souza-Monteiro, J.R., Albuquerque- Santos, R., do Nascimento, J.L.M., et al., 2021b. Living in the southern Hemisphere: metabolic syndrome and its components in amazonian riverine populations. *J. Clin. Med.* 10, 3630. <https://doi.org/10.3390/jcm10163630>.

- Arrifano, G.P., Augusto-Oliveira, M., Lopes-Araújo, A., Santos-Sacramento, L., Macchi, B. M., Do Nascimento, J.L., Crespo-López, M.E., 2023. Global human threat: the potential synergism between mercury intoxication and COVID-19. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health* 20, 4207. <https://doi.org/10.3390/ijerph20054207>.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2022. Substance priority list. accessed 17th January 2021. <https://www.atsdr.cdc.gov/spl/index.html>.
- Augusto-Oliveira, M., Arrifano, G.P., Lopes-Araújo, A., Santos-Sacramento, L., Lima, R. R., Lamers, M.L., et al., 2021. Salivary biomarkers and neuropsychological outcomes: a non-invasive approach to investigate pollutants-associated neurotoxicity and its effects on cognition in vulnerable populations. *Environ. Res.* 200, 111432 <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111432>.
- Barroso, W.K.S., Rodrigues, C.I.S., Bortolotto, L.A., Mota-Gomes, M.A., Brandão, A.A., Feitosa, A.D.D.M., et al., 2021. Diretrizes brasileiras de Hipertensão arterial-2020. *Arq. Bras. Cardiol.* 116, 516-658. <https://doi.org/10.36660/abc.20201238>.
- Basu, N., Horvat, M., Evers, D.C., Zastenskaya, I., Weihe, P., Tempowski, J., 2018. A state-of-the-science review of mercury biomarkers in human populations worldwide between 2000 and 2018. *Environ. Health Perspect.* 126 (10), 106001 <https://doi.org/10.1289/EHP3904>.
- Bos, M.M., Noordam, R., Blauw, G.J., Slagboom, P.E., Rensen, P.C., van Heemst, D., 2019. The ApoE ε4 isoform: can the risk of diseases be reduced by environmental factors? *J. Gerontol.: Series A.* 74 (1), 99-107. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly226>.
- Chen, C., Xun, P., McClure, L.A., Brockman, J., MacDonald, L., Cushman, M., Cai, J., Kamendulis, L., Mackey, J., He, K., 2018. Serum mercury concentration and the risk of ischemic stroke: the REasons for geographic and racial differences in stroke trace element study. *Environ. Int.* 117, 125-131. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.05.001>.
- Crespo-Lopez, M.E., Augusto-Oliveira, M., Lopes-Araújo, A., Santos-Sacramento, L., Takeda, P.Y., Macchi, B.M., do Nascimento, J.L.M., Maia, C.S.F., Lima, R.R., Arrifano, G.P., 2021. Mercury: what can be learn from the Amazon? *Environ. Int.* 146, 106223 <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106223>.
- Crespo-Lopez, M.E., Augusto-Oliveira, M., Lopes-Araújo, A., Santos-Sacramento, L., Souza-Monteiro, J.R., Rocha, F.F., Arrifano, G.P., 2022a. Mercury neurotoxicity in gold miners. In: Lucchini, R.G., Aschner, M., Costa, L.G. (Eds.), *Advances in Neurotoxicology*, vol. 7. Academic Press, New York, pp. 283-314. <https://doi.org/10.1016/bs.ant.2022.04.003>.
- Crespo-Lopez, M.E., Augusto-Oliveira, M., Lopes-Araújo, A., Santos-Sacramento, L., Barthelémy, J.L., Aschner, M., Lima, R.R., Macchi, B.M., do Nascimento, J.L.M., Arrifano, G.P., 2022b. Translational relevance for in vitro/in vivo models: a novel approach to mercury dosing. *Food Chem. Toxicol.* 166, 113210 <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113210>.
- Crespo-Lopez, M.E., Arrifano, G.P., Augusto-Oliveira, M., Macchi, B.M., Lima, R.R., do Nascimento, J.L.M., Souza, C.B.A., 2023. Mercury in the Amazon: the danger of a single story. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 256, 114895 <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114895>.
- Casilhas-Munoz, F., Valle, Y., Muñoz-Valle, J.F., Martínez-Fernández, D.E., Reynoso-Villalpando, G.L., Flores-Salinas, H.E., et al., 2018. APOA1 and APOB polymorphisms and apolipoprotein concentrations as biomarkers of risk in acute coronary syndrome: relationship with lipid-lowering therapy effectiveness. *Med. Clínica* 151 (1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2018.05.001>.
- Deng, X., Hou, J., Deng, Q., Zhong, Z., 2021. Association between the APOE gene polymorphism and lipid profile and the risk of atrial fibrillation. *Lipids Health Dis.* 20 (1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01551-4>.

- Faludi, A.A., Izar, M.C.D.O., Saraiva, J.F.K., Chacra, A.P.M., Bianco, H.T., Afiune, A., et al., 2017. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose-2017. *Arq. Bras. Cardiol.* 109, 1-76. <https://doi.org/10.5935/abc.20170121>.
- Fahrioglu, U., Ergören, M.Ç., 2018. The association between APOA5 gene polymorphisms and plasma lipids in the Turkish Cypriot population: a Possible biomarker for preventing cardiovascular diseases. *Biochem. Genet.* 56 (3), 176-187. <https://doi.org/10.1007/s10528-017-9836-3>.
- Farkhondeh, T., Afshari, R., Mehrpour, O., Samarghandian, S., 2020. Mercury and atherosclerosis: cell biology, pathophysiology, and epidemiological studies. *Biol. Trace Elem. Res.* 196 (1), 27-36. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01899-w>.
- Fiaz, M., Shaiq, P.A., Raj, G.K., Saqlain, M., Mehmood, A., Naqvi, S.M.S., Cheung, B.K., 2019. Association study of Apolipoprotein A5 gene (APOA5 gene) variant with the metabolic syndrome in local Pakistani population. *J. Pakistan Med. Assoc.* 69 (3), 301-305.
- Fillion, M., Mergler, D., Sousa Passos, C.J., Larribe, F., Lemire, M., Guimaraes, J.R., 2006. A preliminary study of mercury exposure and blood pressure in the Brazilian Amazon. *Environ. Health* 5, 29. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-5-29>.
- França, S.L., Lima, S.S., Vieira, J.R., 2016. Metabolic syndrome and associated factors in adults of the amazon region. *PLoS One* 11 (12), e0167320. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167320>.
- Friedewald, W.T., Levy, R.I., Fredrickson, D.S., 1972. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 18, 499-502.
- Fujii, T.M.D.M., Norde, M.M., Fisberg, R.M., Marchioni, D.M.L., Rogero, M.M., 2019. Lipid metabolism genetic risk score interacts with the Brazilian Healthy Eating Index Revised and its components to influence the odds for dyslipidemia in a cross-sectional population-based survey in Brazil. *Nutr. health* 25 (2), 119-126. <https://doi.org/10.1177/0260106019830844>.
- Gálvez, A.S., Ramírez, H., Placencia, P., Rojas, C., Urzúa, X., Kalergis, A.M., et al., 2021. Single nucleotide polymorphisms in apolipoprotein B, apolipoprotein E, and methylenetetrahydrofolate reductase are associated with serum lipid levels in northern Chilean subjects. A pilot study. *Front. Genet.* 12 <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.640956>.
- Galvis, S.R., 2020. The Amazon Biome in the face of mercury contamination: an overview of mercury trade, science, and policy in the Amazonian countries. by WWF and Gaia Amazonas. Available: <https://www.gaiaamazonas.org/en/recursos/publicaciones/libro/102/>.
- Golding, J., Hibbeln, J.R., Gregory, S.M., Iles-Caven, Y., Emond, A., Taylor, C.M., 2017. Maternal prenatal blood mercury is not adversely associated with offspring IQ at 8 years provided the mother eats fish: a British prebirth cohort study. *Int. J. Hyg Environ. Health* 220 (7), 1161–1167. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.07.004>.
- Gouveia, E.R., Gouveia, B.R., Marques, A., Peralta, M., França, C., Lima, A., Campos, A., Jurema, J., Kliegel, M., Ihle, A., 2021. Predictors of metabolic syndrome in adults and older adults from Amazonas, Brazil. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health* 18 (3), 1303. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031303>.
- Harada, M., Nakanishi, J., Yasoda, E., Maria da Conceição, N.P., Oikawa, T., de Assis Guimarães, G., et al., 2001. Mercury pollution in the Tapajos River basin, Amazon: mercury level of head hair and health effects. *Environ. Int.* 27 (4), 285–290. [https://doi.org/10.1016/S0160-4120\(01\)00059-9](https://doi.org/10.1016/S0160-4120(01)00059-9)

- Hechmi, M., Dallali, H., Gharbi, M., Jmel, H., Fassatoui, M., Ben Halima, Y., et al., 2020. Association of rs662799 variant and APOA5 gene haplotypes with metabolic syndrome and its components: a meta-analysis in North Africa. *Biosci. Rep.* 40 (8) <https://doi.org/10.1042/BSR20200706>.
- Hu, X.F., Lowe, M., Chan, H.M., 2021. Mercury exposure, cardiovascular disease, and mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Environ. Res.* 193, 110538 <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110538>.
- Hu, X.F., Singh, K., Chan, H.M., 2018. Mercury exposure, blood pressure, and hypertension: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* 126 (7), 076002 <https://doi.org/10.1289/EHP2863>.
- Jaramillo-Correa, J.P., Keyeux, G., Ruiz-Garcia, M., Rodas, C., Bernal, J., 2001. Population genetic analysis of the genes APOE, APOB (3'VNTR) and ACE in some black and amerindian communities from Colombia. *Hum. Hered.* 52 (1), 14–33. <https://doi.org/10.1159/000053351>.
- Jasim, A.A., Al-Bustan, S.A., Al-Kandari, W., Al-Serri, A., AlAskar, H., 2018. Sequence analysis of APOA5 among the Kuwaiti population identifies association of rs2072560, rs2266788, and rs662799 with TG and VLDL levels. *Front. Genet.* 9, 112. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00112>.
- Kehrig, H.A., Howard, B.M., Malm, O., 2008. Methylmercury in a predatory fish (*Cichla* spp.) inhabiting the Brazilian Amazon. *Environ. Pollut.* 154 (1), 68–76. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2007.12.038>.
- Kehrig, H.A., Palermo, E.F.A., Seixas, T.G., Santos, H.S.B., Malm, O., Akagi, H., 2009. Methyl and total mercury found in two man-made Amazonian reservoirs. *J. Braz. Chem. Soc.* 20 (6), 1142–1152. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532009000600021>.
- Kim, H.K., Chang, S.A., Choi, E.K., Kim, Y.J., Kim, H.S., Sohn, D.W., et al., 2005. Association between plasma lipids, and apolipoproteins and coronary artery disease: a cross-sectional study in a low-risk Korean population. *Int. J. Cardiol.* 101, 435–440. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.03.057>.
- Kim, M., Kim, M., Yoo, H.J., Bang, Y.J., Lee, S.H., Lee, J.H., 2018. Apolipoprotein A5 gene variants are associated with decreased adiponectin levels and increased arterial stiffness in subjects with low high-density lipoprotein-cholesterol levels. *Clin. Genet.* 94 (5), 438–444. <https://doi.org/10.1111/cge.13439>.
- Leskinen, H., Tringham, M., Karjalainen, H., Iso-Touru, T., Hietaranta-Luoma, H.L., Marnila, P., et al., 2022. APOE genotypes, lipid profiles, and associated clinical markers in a Finnish population with cardiovascular disease risk factors. *Lifestyle Genom.* 15 (2), 45–54. <https://doi.org/10.1159/000520864>.
- Lin, Y., Yang, Q., Liu, Z., Su, B., Xu, F., Li, Y., et al., 2022. Relationship between apolipoprotein E genotype and lipoprotein profile in patients with coronary heart disease. *Molecules* 27 (4), 1377. <https://doi.org/10.3390/molecules27041377>.
- Lima, L.M., Carvalho, M.G., Sousa, M.O., 2007. Apo B/apo A-I ratio and cardiovascular risk prediction. *Arq. Bras. Cardiol.* 88 (6), 187–190. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2007000600014>.
- Luis, D., Izaola, O., Primo, D., 2021. APOA-5 genetic variant rs662799: role in lipid changes and insulin resistance after a mediterranean diet in caucasian obese subjects. *Dis. Markers.* <https://doi.org/10.1155/2021/1257145>.
- Lumsden, A.L., Mulugeta, A., Zhou, A., Hyppönen, E., 2020. Apolipoprotein E (APOE) genotype-associated disease risks: a phenome-wide, registry-based, case-control study utilising the UK Biobank. *EBioMedicine* 59, 102954. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102954>.

- Machado, C.L.R., Crespo-Lopez, 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., 2021. Eating in the amazon: nutritional status of the riverine populations and possible nudge interventions. *Foods* 10, 1015. <https://doi.org/10.3390/foods10051015>.
- Marais, A.D., 2019. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology* 51 (2), 165–176. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.11.002>.
- Mendoza-Torres, E., Pereira Sanandr es, N.S., Villarreal Camacho, J.L., Mendoza Sánchez, X., De La Espriella Pérez, C., Varela Prieto, L.L., Villanueva Torregrosa, D. A., 2019. Distribution of polymorphism rs693 of ApoB gene in a sample of Colombian Caribbeans. *Colomb. M ed.* 50 (3), 153–162. <https://doi.org/10.25100/cm.v50i3.4048>.
- Moreira, E.L., de Oliveira, J., Dutra, M.F., Santos, D.B., Gonçalves, C.A., Goldfeder, E.M., de Bem, A.F., Prediger, R.D., Aschner, M., Farina, M., 2012. Does methylmercury-induced hypercholesterolemia play a causal role in its neurotoxicity and cardiovascular disease? *Toxicol. Sci.* 130 (2), 373–382. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs252>.
- Niu, C., Luo, Z., Yu, L., Yang, Y., Chen, Y., Luo, X., et al., 2017. Associations of the APOB rs693 and rs17240441 polymorphisms with plasma APOB and lipid levels: a meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 16 (1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0558-7>.
- Park, K., Mozaffarian, D., 2010. Omega-3 fatty acids, mercury, and selenium in fish and the risk of cardiovascular diseases. *Curr. Atherosclerosis Rep.* 12, 414–422. <https://doi.org/10.1007/s11883-010-0138-z>.
- Palermo, E.F.A., Kasper, D., Reis, T.S., Nogueira, S., Branco, C.W.C., Malm, O., 2004. Mercury level increase in fish tissues downstream the Tucuruí reservoir, Brazil. *RMZ Mater. Geoenviron* 51, 1292–1294.
- Pinheiro, M.D.C.N., Oikawa, T., Vieira, J.L.F., Gomes, M.S.V., Guimarães, G.D.A., Crespo-López, M.E., et al., 2006. Comparative study of human exposure to mercury in riverside communities in the Amazon region. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 39, 411–414. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006000300012>.
- Pinheiro, M.C.N., Macchi, B.M., Vieira, J.L.F., Oikawa, T., Amoras, W.W., Guimarães, G. A., et al., 2008. Mercury exposure and antioxidant defenses in women: a comparative study in the Amazon. *Environ. Res.* 107 (1), 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2007.08.007>.
- Ribeiro-dos-Santos, A.K., Guerreiro, J.F., Santos, S.E., Zago, M.A., 2001. The split of the Arara population: comparison of genetic drift and founder effect. *Hum. Hered.* 51 (1–2), 79–84. <https://doi.org/10.1159/000022962>.
- Rodriguez Martin-Doimeadios, R.C., Berzas Nevado, J.J., Guzman Bernardo, F.J., Jimenez Moreno, M., Arrifano, G.P., Herculano, A.M., do Nascimento, J.L., Crespo-Lopez, M.E., 2014. Comparative study of mercury speciation in commercial fishes of the Brazilian Amazon. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 21 (12), 7466–7479. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-2680-7>.
- Santos-Sacramento, L., Arrifano, G.P., Lopes-Araujo, A., Augusto-Oliveira, M., et al., 2021. Human neurotoxicity of mercury in the Amazon: a scoping review with insights and critical considerations. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 208, 111686 <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111686>.
- Santos, N.S.C., Oliveira, M.L., 2018. Hair as a biomarker of long term mercury exposure in Brazilian Amazon: a systematic review. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health* 15 (3), 500. <https://doi.org/10.3390/ijerph15030500>.
- Shahid, S.U., Shabana, N.A., Cooper, J.A., Rehman, A., Humphries, S.E., 2017. Common variants in the genes of triglyceride and HDL-C metabolism lack association with

- coronary artery disease in the Pakistani subjects. *Lipids Health Dis.* 16 (1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0419-4>.
- Sharma, B.M., Sanka, O., Kalina, J., Scheringer, M., 2019. 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. *Environ. Int.* 125, 300–319. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.016>.
- Singh, P.P., Singh, M., Mastana, S.S., 2006. APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. *Ann. Hum. Biol.* 33 (3), 279–308. <https://doi.org/10.1080/03014460600594513>.
- Steenhuisen, F., Wilson, S.J., 2019. Development and application of an updated geospatial distribution model for gridding 2015 global mercury emissions. *Atmos. Environ.* 211, 138–150. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2019.05.003>.
- Souza, A.F.L., Petenuci, M.E., Camparim, R., Visentainer, J.V., da Silva, A.J.I., 2020. Effect of seasonal variations on fatty acid composition and nutritional profiles of siluriformes fish species from the amazon basin. *Food Res. Int.* 132, 109051 <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109051>.
- Sun, Y., Liu, B., Rong, S., Zhang, J., Du, Y., Xu, G., et al., 2021. Association of seafood consumption and mercury exposure with cardiovascular and all-cause mortality among US adults. *JAMA Netw. Open* 4 (11), e2136367. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.36367>.
- Tamburus, N.Y., Verlengia, R., Kunz, V.C., C'esar, M.C., Silva, E., 2018. Apolipoprotein B and angiotensin-converting enzyme polymorphisms and aerobic interval training: randomized controlled trial in coronary artery disease patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 51 <https://doi.org/10.1590/1414-431X20186944>.
- Taylor, C.M., Golding, J., Emond, A.M., 2016. Blood mercury levels and fish consumption in pregnancy: risks and benefits for birth outcomes in a prospective observational birth cohort. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 219 (6), 513–520. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.05.004>.
- Tian, M., Li, R., Shan, Z., Wang, D.W., Jiang, J., Cui, G., 2019. Comparison of Apolipoprotein B/A1 ratio, Framingham risk score and TC/HDL-c for predicting clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Lipids Health Dis.* 18, 202. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1144-y>.
- UNEP, United Nations Environment Program, 2019. Global Mercury Assessment 2018 accessed 17th January 2021. <https://www.unenvironment.org/resources/publication/global-mercury-assessment-2018>.
- Vallinoto, I.M.V.C., Vallinoto, A.C.R., Valente, C.M.D., Guerreiro, J.F., 2003. Allele frequency distributions of six hypervariable loci (D1S80, APOB, D4S43, vW1, F13A and DYS19) in two African-Brazilian communities from the Amazon region. *Genet. Mol. Biol.* 26 (3), 235–240. <https://doi.org/10.1590/S1415-47572003000300003>.
- Wang, Y., Lu, Z., Zhang, J., Yang, Y., Shen, J., Zhang, X., Song, Y., 2016. The APOA5 rs662799 polymorphism is associated with dyslipidemia and the severity of coronary heart disease in Chinese women. *Lipids Health Dis.* 15 (1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0343-z>.
- Walldius, G., Jungner, I., Holme, I., Aastveit, A.H., Kolar, W., Steiner, E., 2001. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS Study): a prospective study. *Lancet* 358, 2026–2033. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)07098-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)07098-2).
- Walldius, G., Jungner, I., 2004. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J. Intern. Med.* 255, 188–205. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2003.01276.x>.

- von Elm, E., Altman, D.G., Egger, M., Pocock, S.J., Gøtzsche, P.C., Vandenbroucke, J.P., 2007. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Bull. World Health Organ. 85 (11), 867. <https://doi.org/10.2471/blt.07.045120>, 72.
- Walldius, G., 2012. The apoB/apoA-I ratio is a strong predictor of cardiovascular risk. Lipoproteins in health and diseases 95–148. <https://doi.org/10.5772/47869>.

CAPÍTULO V

TEXTO INTEGRADOR - PARTE II:

CONCLUSÕES INTEGRADORAS

Apresento, inicialmente, uma síntese dos principais resultados obtidos em cada um dos três artigos que compõem a Tese, os quais abordam, respectivamente, a vigilância em saúde, os aspectos socioambientais da contaminação por mercúrio e os efeitos dessa exposição na saúde cardiovascular de populações amazônicas. Em seguida, são abordadas as limitações enfrentadas durante a pesquisa e sugestões para futuros estudos. Por fim, são discutidas as recomendações específicas e os impactos de cada estudo, com ênfase nas contribuições para a formulação de políticas públicas, o fortalecimento da vigilância epidemiológica e a promoção da saúde nas comunidades expostas.

Os dados do primeiro artigo desta Tese demonstram a complexidade e os desafios da vigilância em saúde pública frente a contaminação ambiental por mercúrio no Brasil. A análise dos registros no SINAN revelou uma subnotificação significativa dos casos confirmados/suspeitos de exposição e/ou intoxicação por mercúrio, especialmente na Amazônia, onde a exposição crônica é um grave problema. Essa subnotificação supõe uma limitação significativa na implementação de políticas eficazes e assistência às populações vulneráveis pois se carece de um cenário realista. A ausência de dados reais revela a necessidade do fortalecimento dos sistemas de vigilância e da capacitação profissionais de saúde para a identificação e notificação adequada dos casos de exposição e intoxicação.

Ainda, a análise detalhada das fichas do SINAN revela o preenchimento escasso e inadequado das fichas, que resultam da combinação de fatores estruturais, técnicos e sociopolíticos. Um dos principais fatores é ausência de capacitação continuada sobre a exposição/intoxicação mercurial para os profissionais de saúde responsáveis pelo registro e alimentação do sistema. Além disso, a ausência de ferramentas adequadas, como sistemas informatizados eficientes e acesso à internet de qualidade, especialmente em municípios de menor porte ou do interior da Amazônia, dificulta o preenchimento correto e envio das fichas.

Além desses aspectos técnicos, o contexto social e político das unidades notificadoras também possui grande importância. Em regiões isoladas da Amazônia, por exemplo, onde o acesso é limitado e a estrutura de saúde é precária, a influência

direta do garimpo ilegal e de políticos locais que apoiam ou se beneficiam dessa atividade gera pressão social e conflitos que podem dificultar a notificação de agravos relacionados à exposição ao mercúrio. A falta de uma base de dados sólida e confiável impede que as autoridades de saúde pública implementem medidas de controle eficazes e direcionadas, limitando a capacidade de resposta frente à exposição a mercúrio, que é um grave problema ambiental e de saúde pública no Brasil.

Essa lacuna observada nos registros oficiais contrasta com as evidências científicas sobre a presença e o impacto do mercúrio na Amazônia. Embora os dados de notificação sejam escassos, a revisão realizada revela que a compreensão atual sobre a dinâmica ambiental do mercúrio na região confirma que a contaminação está amplamente disseminada e intensificada por processos antropogênicos, como demonstrado pelo segundo artigo incluído na Tese. Essa discrepância entre os registros epidemiológicos e os fatores ambientais de risco sugere que a exposição real das populações amazônicas pode estar subestimada, dificultando a implementação de políticas públicas eficazes. O desconhecimento da dimensão do problema reforça a importância de integração de dados ambientais e epidemiológicos, para melhor compreender a situação.

Assim, o segundo artigo desta Tese aprofundou a compreensão do ciclo biogeoquímico do mercúrio na Amazônia e seus impactos socioambientais. Essa revisão demonstrou que a Amazônia é um dos principais hotspots globais de contaminação por mercúrio. De forma inovadora, esse trabalho foi o primeiro a discutir, de maneira articulada, como as diversas atividades antrópicas realizadas atualmente na Amazônia (mineração/garimpo de ouro, o desmatamento, as queimadas e a construção de barragens) atuam como vetores críticos na mobilização e redistribuição do mercúrio no ambiente amazônico. Além disso, foi evidenciado que as diretrizes internacionais para consumo de metilmercúrio podem não refletir adequadamente a realidade amazônica, visto que as concentrações de exposição observados nessas populações frequentemente ultrapassam as doses de referência preconizadas pelos organismos internacionais de referência, como a Organização Mundial da Saúde.

A exposição crônica ao mercúrio pode ter consequências diretas no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, um aspecto até então pouco explorado em populações amazônicas. Como a revisão da literatura apontou que as concentrações de mercúrio na região são elevadas e que o consumo de pescado é a

principal via de exposição, era essencial investigar os efeitos dessa exposição na saúde cardiovascular das populações ribeirinhas. Essa conexão levou ao terceiro artigo da Tese, que buscou entender a relação entre o mercúrio e biomarcadores de risco cardiovascular por meio de uma abordagem epidemiológica, bioquímica e genética.

Esta investigação epidemiológica transversal revelou, pela primeira vez em uma população amazônica, uma associação significativa entre mercúrio e dislipidemia, contribuindo para o risco cardiovascular aumentado em indivíduos expostos. A correlação entre as concentrações de mercúrio capilar e o índice ApoB/ApoA-I sugere um possível mecanismo pelo qual o mercúrio pode influenciar o metabolismo lipídico e aumentar a vulnerabilidade a desfechos cardiovasculares. Além disso, a análise genética revelou que as distribuições alélicas dos polimorfismos investigados foram semelhantes às descritas em outras populações, indicando que os efeitos observados podem ser aplicáveis a outros grupos expostos ao mercúrio. Esse artigo é fundamental para consolidar a relação entre a exposição ambiental ao mercúrio e o risco de doenças crônicas, o que, por sua vez, apoia a necessidade de monitoramento da saúde dessas populações vulneráveis.

Esses dados unidos à comprovação da subnotificação dos casos de exposição e intoxicação por mercúrio, evidenciada na análise do SINAN, nos indica que o problema pode ser ainda mais grave do que os números registrados sugerem. Com a notificação oficial predominantemente baseada em sintomas neurológicos, que são mais reconhecidos na literatura toxicológica e frequentemente associados à exposição ao mercúrio, efeitos cardiovasculares causados pela exposição crônica a menores doses, podem passar despercebidos. Esses efeitos cardiovasculares, como os identificados no estudo epidemiológico desta Tese, manifestam-se de forma mais discreta e a longo prazo, dificultando a relação direta e imediata com a exposição ao mercúrio. Como consequência, indivíduos expostos podem desenvolver dislipidemia e maior risco cardiovascular sem que essa condição seja adequadamente identificada como resultado da exposição crônica ao metal. Essa lacuna evidencia a necessidade de revisão dos critérios de vigilância epidemiológica e da ampliação dos marcadores clínicos utilizados para monitoramento populacional, considerando os diversos impactos do mercúrio na saúde, além do sistema nervoso central.

Os trabalhos que integram esta Tese apresentam algumas limitações. Embora as fichas do SINAN tenham sido cuidadosamente analisadas, tivemos dificuldades no acesso a essas fichas, uma vez que, inicialmente, não era possível baixá-las diretamente do site. Além disso, durante a última atualização das fichas, em 2023, dados de anos anteriores ainda não estavam completamente consolidados. Em relação ao estudo transversal, o tamanho amostral utilizado, mesmo que inferior àqueles encontrados em estudos com outras populações no mundo, é representativo, considerando a densidade populacional das comunidades ribeirinhas da região. Também é importante destacar que, ao trabalhar com populações amazônicas, especialmente em comunidades ribeirinhas isoladas, enfrentamos desafios logísticos significativos que dificultam a coleta de dados e amostras, especialmente quando envolve a coleta de sangue. O acesso limitado e as distâncias remotas dessas comunidades, muitas vezes sem infraestrutura básica, tornam o transporte de equipamentos e a organização de expedições um processo complexo. Esses obstáculos frequentemente restringem a continuidade das investigações e a realização de análises mais detalhadas.

Segundo o Plano de Desenvolvimento Regional Sustentável do Entorno da UHE Tucuruí (PDRS, 2009), aproximadamente 1.800 ilhas, de diversos tamanhos, foram formadas com a criação do Lago da Usina (Figura 5). Essas ilhas passaram a ser ocupadas gradativamente, principalmente por pescadores da região do Tocantins e por antigos moradores das áreas inundadas pelo reservatório. Embora não existam dados oficiais atualizados que estimem separadamente a população residente nas ilhas, as estimativas mais recorrentes indicam que cerca de 12 mil pessoas vivem diretamente nessas áreas, distribuídas entre os sete municípios (Tucuruí, Breu Branco, Goianesia do Pará, Novo Repartimento, Jacundá, Itupiranga e Nova Ipixuna) que compõem o entorno do lago.

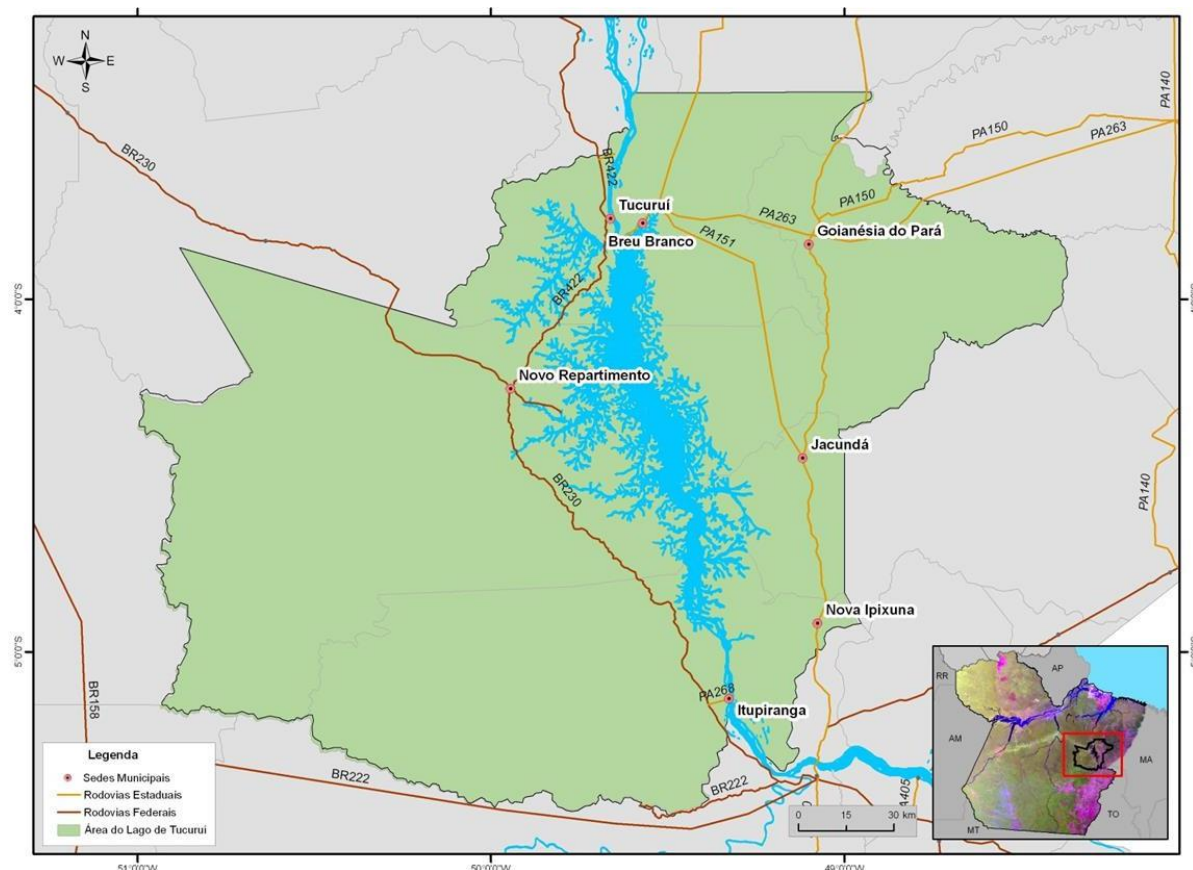


Figura 5. Mapa de abrangência do Lago de Tucuruí. Fonte: o Plano de Desenvolvimento Regional Sustentável do Entorno da UHE Tucuruí, 2009.

Neste contexto, destaca-se que a captação dos participantes do presente trabalho é representativa, uma vez que incluíram moradores das ilhas localizadas no município de Tucuruí. A mobilização da população foi realizada por meio de anúncios nas rádios locais, avisos em duas escolas e comunicações feitas por lideranças comunitárias nos dias que antecederam as coletas. As escolas funcionaram como pontos de coleta e, como apoio logístico, foram disponibilizados barcos escolares para o deslocamento dos participantes até os locais de atendimento, o que resultou em um bom tamanho amostral e representatividade da população das ilhas da Região do Caraipé, em Tucuruí.

Destacamos também a necessidade de investigar com maior profundidade o papel potencialmente protetor de nutrientes como o selênio e os ácidos graxos poli-insaturados na prevenção de doenças cardiovasculares em indivíduos expostos ao mercúrio. Estudos anteriores sugerem que esses componentes da dieta podem atenuar os efeitos cardiotoxicos do mercúrio, mas sua influência não foi diretamente avaliada nesta pesquisa. Além disso, é importante destacar a presença de possíveis

fatores de confusão que podem ter influenciado os achados, como a exposição simultânea a pesticidas, à poluição atmosférica e a outros metais tóxicos, como chumbo e arsênio. Esses agentes ambientais, comuns em regiões com intensa atividade extrativista e agrícola, também estão associados a efeitos adversos à saúde cardiovascular e devem ser considerados em futuras investigações que busquem elucidar de forma mais abrangente os riscos à saúde de populações expostas ao mercúrio na Amazônia.

Além disso, reconhecemos a necessidade de expandir a pesquisa para incluir outros polimorfismos genéticos relacionados a doenças cardiovasculares, bem como investigar a interação entre fatores genéticos e a exposição ao mercúrio. Adicionalmente, consideramos ser essencial a realização de estudos longitudinais para investigar com maior profundidade os efeitos a longo prazo da exposição ao mercúrio no desenvolvimento de doenças crônicas, como as cardiovasculares.

Entretanto, com base nos achados desta Tese, já é possível sugerir ações específicas voltadas para minimizar os impactos da contaminação ambiental e da exposição humana ao mercúrio no Brasil. Tais ações incluem estratégias para aprimorar a notificação de casos, como as descritas no primeiro artigo, a adoção de doses de referência para o consumo de metilmercúrio, como aquelas analisadas no segundo artigo, bem como o desenvolvimento de abordagens eficazes para o monitoramento de populações expostas, como as propostas no terceiro artigo.

No que diz respeito à melhoria dos sistemas de vigilância de intoxicação e exposição ao mercúrio, é fundamental desenvolver ferramentas mais eficientes para facilitar o preenchimento de fichas e o registro de casos, garantindo uma coleta de dados mais ágil e precisa. Além disso, a implementação de programas de capacitação contínua para os profissionais de saúde é essencial, abrangendo desde a triagem inicial até o diagnóstico final de intoxicação por mercúrio. Essas ações devem ser direcionadas especialmente para áreas de maior risco, com destaque no aumento da conscientização e na capacitação sobre os aspectos específicos da exposição ao mercúrio, a fim de suprir a escassez de dados nas regiões mais afetadas. Outro ponto crítico é a necessidade de aprimorar a plataforma de dados disponibilizada pelo Ministério da Saúde, com foco na atualização rápida e eficaz dos registros. A demora na inclusão de dados de anos subsequentes compromete a análise epidemiológica e a implementação de estratégias de intervenção. A atualização mais eficiente dessas

informações permitirá uma avaliação mais precisa da extensão do problema e a tomada de decisões mais assertivas. Ainda, é essencial a integração das vigilâncias ambientais e sanitárias, que desempenham papéis complementares e, atuando em conjunto, contribuem para identificar fontes de contaminação, avaliar riscos e promover medidas preventivas. Quando articuladas com a vigilância epidemiológica, podem fortalecer a capacidade do sistema de saúde em detectar, notificar e investigar casos suspeitos de exposição e intoxicação por mercúrio, possibilitando uma resposta mais eficiente e integrada diante dos agravos relacionados a esse metal tóxico.

A adoção de diretrizes adequadas para o consumo de metilmercúrio pode ser uma ferramenta crucial no monitoramento e prevenção de problemas de saúde em populações expostas ao mercúrio. No entanto, no Brasil, ainda não existem recomendações específicas quanto ao consumo desse contaminante, o que dificulta o estabelecimento de parâmetros claros para a população. As diretrizes internacionais, embora forneçam um ponto de partida para analisar a exposição, não refletem adequadamente a realidade das populações que consomem peixes contaminados com frequência, como é o caso das comunidades amazônicas. A falta de uma Política Nacional e de diretrizes específicas impactam diretamente as ações do governo, que se vê sem uma base sólida para implementar políticas públicas eficazes para a redução da exposição e a proteção das comunidades vulneráveis. Nesse sentido, a adoção de diretrizes adaptadas à realidade regional é essencial para um acompanhamento e desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e controle.

Para o monitoramento e a prevenção de doenças cardiovasculares em populações expostas ao mercúrio, é possível adotar estratégias como a inclusão de marcadores bioquímicos nos exames periódicos, visando à detecção precoce do risco cardiovascular, como o Índice ApoB/ApoA-I. Outra medida importante seria a criação de uma Ficha Personalizada de Detecção de Risco Cardiovascular, que reuniria informações sobre dados demográficos, medidas antropométricas, consumo de peixes (incluindo quantidade, frequência e espécies consumidas), testes bioquímicos relacionados ao risco cardiovascular e a avaliação do estilo de vida (fatores de risco modificáveis). Com base nesses dados, a ficha permitiria classificar os indivíduos em diferentes níveis de risco para doenças cardiovasculares em populações expostas. Após essa classificação, seria fundamental garantir acompanhamento médico regular

e implementar ações de educação em saúde. Essas ações devem incluir a promoção de hábitos saudáveis, a conscientização sobre os riscos da exposição ao mercúrio e orientações sobre alternativas alimentares para minimizar os impactos do consumo de peixes contaminados. Além disso, é crucial que essas ações educativas sejam integradas nas políticas públicas de saúde que já existem, como o Programa Saúde da Família (PSF) ou o acompanhamento prenatal, com a participação das Unidades Básicas de Saúde (UBS), Agentes Comunitários de Saúde (ACS) e escolas locais. Importante ressaltar que todas essas ferramentas podem ser adaptadas à realidade das diversas comunidades tradicionais da Amazônia, garantindo uma abordagem integrada que possibilite o acompanhamento eficaz e a redução do risco de doenças cardiovasculares nas populações expostas ao mercúrio. Considerando as dimensões continentais do Brasil e a complexidade dos contextos amazônicos, torna-se também essencial a criação de um centro de referência na Amazônia para o monitoramento da exposição ao mercúrio.

Ações como estas vêm sendo lideradas por nosso laboratório de pesquisa. Entre elas, destaca-se a participação ativa na criação do Projeto de Lei nº 1011, de 2023, que institui a Política Nacional de Prevenção da Exposição ao Mercúrio no país, representando um marco legal essencial para o enfrentamento desse problema de saúde pública (ver Capítulo VI). Também contribuímos com a elaboração da peça jurídica *Amicus Curiae*, com uma análise técnica e científica completa, recomendando o deferimento da Ação Direta de Inconstitucionalidade da Lei nº 1.453/2021, do Estado de Roraima, que flexibilizava a lavra garimpeira e representava um retrocesso nas políticas ambientais (Capítulo VI). Outra importante iniciativa foi a criação do Instituto Amazônico do Mercúrio-IAMER, que atua como eixo articulador entre instituições de pesquisa, serviços de saúde e comunidades locais, promovendo a padronização de protocolos, capacitação de profissionais, produção de dados científicos e fixação de polos de testagem para mercúrio na Região Norte (Capítulo VI). Além disso, elaboramos parecer técnico para a Divisão de Política Ambiental (DIPA) do Ministério de Relações Exteriores, com recomendações sobre as propostas de emendas MC/COP5/2023/53, MC/COP5/2023/54 e MC/COP5/2023/55, enviadas pelo Secretariado da Convenção de Minamata, reforçando o compromisso do país com os acordos internacionais de controle do mercúrio (Capítulo VI). Por fim, desenvolvemos a cartilha "Na trilha da informação: a contaminação por mercúrio" em colaboração com

o Ministério dos Povos Indígenas, um material educativo em formato de perguntas e respostas que visa apoiar ações de educação em saúde e ampliar o acesso à informação em comunidades vulneráveis. Essas ações são fundamentais por aproximarem a produção científica das práticas institucionais e comunitárias.

Dessa forma, os artigos que compõem esta Tese, assim como os produtos extensionistas produzidos durante o Doutorado, estão interligados ao explorar a complexidade da exposição ao mercúrio, proporcionando uma visão abrangente e acessível sobre o impacto da poluição mercurial. Esta Tese contribui assim de múltiplas formas para o conhecimento sobre os impactos do mercúrio na Amazônia, destacando a importância de ações conjuntas para minimizar seus efeitos. O fortalecimento da vigilância epidemiológica, a formulação de políticas públicas mais eficazes e a adoção de estratégias de prevenção e monitoramento em populações expostas são essenciais para reduzir os riscos associados à exposição crônica ao mercúrio. Nesse sentido, esta Tese dialoga diretamente com os Artigos 7 e 16 da Convenção de Minamata, ao abordar a problemática da mineração de ouro como fonte relevante de poluição mercurial e, ao desenvolver produtos (ver capítulo VI) e propor ações voltadas à proteção da saúde das populações expostas, especialmente por meio da educação em saúde, vigilância e fortalecimento das capacidades locais, contribui para os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas (Figura 6). Assim, este trabalho reforça a importância de uma abordagem interdisciplinar e baseada em evidências para enfrentar um dos maiores problemas ambientais e de saúde pública na região.



Figura 6. Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas para os quais a presente Tese e seus produtos contribuiu.

CAPÍTULO VI

PRODUTOS E ATIVIDADES DE EXTENSÃO REALIZADOS DURANTE O CURSO

Durante o doutorado, foram realizadas diversas atividades de extensão que contribuíram significativamente para a aproximação entre a ciência e a sociedade. Entre elas, destacam-se a elaboração de pareceres técnicos, a participação na criação de um projeto de lei e de uma peça jurídica *Amicus Curiae*, além da produção de cartilhas educativas e folders informativos. Houve ainda envolvimento direto na criação do Instituto Amazônico do Mercúrio e em ações da Parceria Global do Mercúrio do PNUMA. Essas iniciativas demonstram o compromisso com a aplicação prática do conhecimento científico e reforçam a qualidade da formação na pós-graduação, ao integrar pesquisa, políticas públicas e conscientização social.

Estas atividades serão comprovadas a seguir.

VI.1. PEÇA JURÍDICA *AMICUS CURIAE* PARA O SUPREMO TRIBUNAL FEDERAL

Durante o curso, participei na elaboração de uma peça jurídica *Amicus Curiae* (ver abaixo), com uma análise técnica e científica completa, recomendando o deferimento da Ação Direta de Inconstitucionalidade (ADI) da Lei nº 1.453/2021, do Estado de Roraima, que flexibilizava a lavra garimpeira e representava um retrocesso nas políticas ambientais. Ela foi aceita pelo Ministro Alexandre de Moraes, conforme publicação no Diário Oficial da Justiça (ver abaixo) fornecendo o apoio especializado necessário para que o Ministro chegasse à decisão de deferimento da ADI.



SUPREMO TRIBUNAL FEDERAL

ADI 6672 - RR

Autor: REDE SUSTENTABILIDADE

Amicus Curiae

**Os Grandes Impactos Socioambientais da Mineração de Ouro Artesanal
e em Pequena Escala na Amazônia:
Parâmetros do Direito Internacional e Comparado**

ENTIDADES QUE ASSINAM O *AMICUS CURIAE*

**Clínica de Direitos Humanos e Direito Ambiental – ED/UEA
Clínica de Direitos Humanos PPGD/PUCPR
Laboratório de Farmacologia Molecular – ICB/UFPA
Centro de Culturas Jurídicas Comparadas, Internacionalização do Direito e Sistemas
de Justiça – CULTIS**

**Manaus, Belém, Curitiba e São Leopoldo
Maio de 2021**

§ 2º Para os empregados que se encontrem em gozo do benefício de aposentadoria, a implementação das medidas de redução proporcional de jornada de trabalho e de salário ou suspensão temporária do contrato de trabalho por acordo individual escrito somente será admitida quando, além do enquadramento em alguma das hipóteses de autorização do acordo individual de trabalho previstas no *caput* ou no § 1º deste artigo, houver o pagamento, pelo empregador, de ajuda compensatória mensal, observado o disposto no art. 9º desta Lei e as seguintes condições:

I - o valor da ajuda compensatória mensal a que se refere este parágrafo deverá ser, no mínimo, equivalente ao do benefício que o empregado receberia se não houvesse a vedação prevista na alínea "a" do inciso II do § 2º do art. 6º desta Lei;

II - na hipótese de empresa que se enquadre no § 5º do art. 8º desta Lei, o total pago a título de ajuda compensatória mensal deverá ser, no mínimo, igual à soma do valor previsto naquele dispositivo com o valor mínimo previsto no inciso I deste parágrafo.

§ 3º Os atos necessários à pactuação dos acordos individuais escritos de que trata este artigo poderão ser realizados por quaisquer meios físicos ou eletrônicos eficazes.

§ 4º Os acordos individuais de redução de jornada de trabalho e de salário ou de suspensão temporária do contrato de trabalho, pactuados nos termos desta Lei, deverão ser comunicados pelos empregadores ao respectivo sindicato da categoria profissional, no prazo de até 10 (dez) dias corridos, contado da data de sua celebração.

§ 5º Se, após a pactuação de acordo individual na forma deste artigo, houver a celebração de convenção coletiva ou acordo coletivo de trabalho com cláusulas conflitantes com as do acordo individual, deverão ser observadas as seguintes regras:

I - a aplicação das condições estabelecidas no acordo individual em relação ao período anterior ao da negociação coletiva;

II - a partir da entrada em vigor da convenção coletiva ou do acordo coletivo de trabalho, a prevalência das condições estipuladas na negociação coletiva, naquilo em que conflitarem com as condições estipuladas no acordo individual.

§ 6º Quando as condições do acordo individual forem mais favoráveis ao trabalhador, prevalecerão sobre a negociação coletiva.

Art. 13. A redução proporcional de jornada de trabalho e de salário ou a suspensão temporária do contrato de trabalho, quando adotadas, deverão resguardar o exercício e o funcionamento dos serviços públicos e das atividades essenciais de que tratam a Lei nº 7.783, de 28 de junho de 1989, e a Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020.

Art. 14. As irregularidades constatadas pela Auditoria-Fiscal do Trabalho quanto aos acordos de redução proporcional de jornada de trabalho e de salário ou de suspensão temporária do contrato de trabalho de que trata esta Lei sujeitam os infratores à multa prevista no art. 25 da Lei nº 7.998, de 11 de janeiro de 1990.

Parágrafo único. O processo de fiscalização, de notificação, de autuação e de imposição de multas decorrente desta Lei observará o disposto no Título VII da CLT, aprovada pelo Decreto-Lei nº 5.452, de 1º de maio de 1943, não se aplicando o critério da dupla visita.

Art. 15. O disposto nesta Lei aplica-se aos contratos de trabalho de aprendizagem e aos de jornada parcial.

Art. 16. O tempo máximo de redução proporcional de jornada e de salário e de suspensão temporária do contrato de trabalho, ainda que sucessivos, não poderá ser superior a 90 (noventa) dias, respeitado o prazo máximo de que trata o art. 8º desta Lei, salvo se, por ato do Poder Executivo, for estabelecida prorrogação do tempo máximo dessas medidas ou dos prazos determinados para cada uma delas.

Parágrafo único. Respeitado o limite temporal do estado de calamidade pública de que trata o art. 1º desta Lei, o Poder Executivo poderá prorrogar o prazo máximo das medidas previstas no *caput* deste artigo, na forma do regulamento.

Nesse sentido, entendendo que houve o esvaziamento da discussão trazida aos autos.

Ademais, em situações análogas, a jurisprudência do Supremo Tribunal Federal tem reconhecido a prejudicialidade da ação direta de inconstitucionalidade em razão da alteração substancial promovida durante o procedimento de conversão de medida provisória em lei. Confira-se, como exemplos, os seguintes julgados:

"AÇÃO DIRETA DE INCONSTITUCIONALIDADE – MEDIDA PROVISÓRIA Nº 145/2003 – SUPERVENIENTE CONVERSÃO NA LEI Nº 10.847/2004 – MODIFICAÇÃO DE CARÁTER SUBSTANCIAL INTRODUZIDA DURANTE O PROCEDIMENTO DE CONVERSÃO DA MEDIDA PROVISÓRIA EM LEI – HIPÓTESE DE PREJUDICIALIDADE – EXTINÇÃO ANÔMALA DO PROCESSO DE FISCALIZAÇÃO NORMATIVA ABSTRATA – PRECEDENTES DO SUPREMO TRIBUNAL FEDERAL – AÇÃO DIRETA JULGADA PREJUDICADA – RECURSO DE AGRAVO IMPROVIDO". (ADI 3.101-Agr/DF, Rel. Min. Celso de Mello; grifei)

"AÇÃO DIRETA DE INCONSTITUCIONALIDADE. MEDIDA PROVISÓRIA 1.442, DE 10.05.1996, E SUAS SUCESSIVAS REEDIÇÕES. CRIAÇÃO DO CADASTRO INFORMATIVO DE CRÉDITOS NÃO QUITADOS DO SETOR PÚBLICO FEDERAL – CADIN. ARTIGOS 6º E 7º. CONSTITUCIONALIDADE DO ART. 6º RECONHECIDA, POR MAIORIA, NA SESSÃO PLENÁRIA DE 15.06.2000. MODIFICAÇÃO SUBSTANCIAL DO

ART. 7º A PARTIR DA REEDIÇÃO DO ATO IMPUGNADO SOB O NÚMERO 1.863-52, DE 26.08.1999, MANTIDA NO ATO DE CONVERSÃO NA LEI 10.522, DE 19.07.2002. DECLARAÇÃO DE PREJUDICIALIDADE DA AÇÃO, QUANTO AO ART. 7º. NA SESSÃO PLENÁRIA DE 20.06.2007.

1. A criação de cadastro no âmbito da Administração Pública Federal e a simples obrigatoriedade de sua prévia consulta por parte dos órgãos e entidades que a integram não representam, por si só, impedimento à celebração dos atos previstos no art. 6º do ato normativo impugnado.

2. A alteração substancial do art. 7º promovida quando da edição da Medida Provisória 1.863-52, de 26.08.1999, depois confirmada na sua conversão na Lei 10.522, de 19.07.2002, tornou a presente ação direta prejudicada, nessa parte, por perda superveniente de objeto.

3. Ação direta parcialmente prejudicada cujo pedido, no que persiste, se julga improcedente". (ADI 1.454/DF, Rel. Min. Ellen Gracie; grifei)

Por essas razões, julgo prejudicada esta ação (art. 21, IX, do RISTF). Publique-se.

Brasília, 27 de agosto de 2021.

Ministro **Ricardo Lewandowski**
Relator

AÇÃO DIRETA DE INCONSTITUCIONALIDADE 6.672

(289)

ORIGEM : 6672 - SUPREMO TRIBUNAL FEDERAL

PROCED. : RORAIMA

RELATOR : MIN. ALEXANDRE DE MORAES

REQTE.(S) : REDE SUSTENTABILIDADE

ADV.(A/S) : BRUNO LUNARDI GONCALVES (62880/DF) E OUTRO(A/S)

INTDO.(A/S) : GOVERNADOR DO ESTADO DE RORAIMA

PROC.(A/S)(ES) : PROCURADOR-GERAL DO ESTADO DE RORAIMA

INTDO.(A/S) : ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO ESTADO DE RORAIMA

ADV.(A/S) : PROCURADOR-GERAL DA ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO ESTADO DE RORAIMA

ADV.(A/S) : PAULO LUIS DE MOURA HOLANDA (481/RR)

ADV.(A/S) : SERGIO MATEUS (1019/RR)

AM. CURIAE. : COOPERATIVA DE EXTRATIVISMO MINERO

ARTESANAL DE RORAIMA-MINERAR

ADV.(A/S) : LEANDRO FACCHIN ROCHA (22166/O/MT)

AM. CURIAE. : ARTICULAÇÃO DOS POVOS INDÍGENAS DO BRASIL

(APIB)

ADV.(A/S) : LUIZ HENRIQUE ELOY AMADO (15440/MS)

AM. CURIAE. : CLÍNICA DE DIREITOS HUMANOS E DIREITO

AMBIENTAL & ED/UEA

AM. CURIAE. : CLÍNICA DE DIREITOS HUMANOS PPGD/PUCPR

AM. CURIAE. : LABORATÓRIO DE FARMACOLOGIA MOLECULAR &

ICB/UFPA

AM. CURIAE. : CENTRO DE CULTURAS JURÍDICAS COMPARADAS, INTERNACIONALIZAÇÃO DO DIREITO E SISTEMAS DE JUSTIÇA & CULTIS

ADV.(A/S) : SILVIA MARIA DA SILVEIRA LOUREIRO (3125/AM)

AM. CURIAE. : DEFENSORIA PÚBLICA DA UNIÃO

ADV.(A/S) : DEFENSOR PÚBLICO-GERAL DA UNIÃO

AM. CURIAE. : COORDENAÇÃO DAS ORGANIZAÇÕES INDÍGENAS

DA AMAZONIA BRAS

ADV.(A/S) : LUIZ HENRIQUE ELOY AMADO (15440/MS)

AM. CURIAE. : INSTITUTO ALANA

ADV.(A/S) : PEDRO AFFONSO DUARTE HARTUNG (329833/SP)

ADV.(A/S) : ANA CLAUDIA CIFALI (80390/RS)

ADV.(A/S) : ANGELA MOURA BARBARULO (186473/SP)

ADV.(A/S) : DANILO FERREIRA ALMEIDA FARIAS (56116/BA)

Decisão: Cuida-se de requerimentos de habilitação como *amici curiae* apresentados por: (i) Cooperativa de Extrativismo Mineiro Artesanal de Roraima – MINERAR (doc. 14); (ii) Articulação dos Povos Indígenas do Brasil – APIB (doc. 25); (iii) Clínica de Direitos Humanos e Direito Ambiental da Escola de Direito da Universidade do Estado do Amazonas – ED/UEA, Clínica de Direitos Humanos do Programa de Pós-Graduação em Direito da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PPGD/PUCPR, Laboratório de Farmacologia Molecular do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará – ICB/UFPA e Centro de Culturas Jurídicas Comparadas, Internacionalização do Direito e Sistemas de Justiça – CCULTIS, em conjunto (doc. 35); (iv) Defensoria Pública da União – DPU (doc. 46); (v) Coordenação das Organizações Indígenas da Amazônia Brasileira – COIAB (doc. 53); e (vi) Instituto Alana (doc. 59).

Em síntese, aduzem a relevância da controvérsia constitucional em exame, que extrapolaria os limites geográficos do Estado de Roraima, sustentando, também, sua estrita vinculação às respectivas finalidades dos requerentes. Manifestam, assim, interesse em ingressar no feito na condição de *amici curiae*.

E o relatório.

Decido.

Na Jurisdição Constitucional brasileira, o relator poderá admitir a manifestação de órgãos ou de entidades considerando a relevância da matéria, a especificidade do tema objeto da demanda, a repercussão geral da controvérsia e a representatividade dos postulantes.

VI.2. RELATÓRIOS DAS NAÇÕES UNIDAS (PNUMA) NO ÂMBITO DA PARCERIA GLOBAL SOBRE MERCÚRIO

Durante o curso, contribui na elaboração de três relatórios organizados pelas Nações Unidas (ver abaixo) e que se encontram disponíveis no endereço <https://www.unep.org/globalmercurypartnership/partnership-advisory-group>.




UNITED NATIONS

EP

UNEP (Economy Division)/Hg/PAG.12/3

Distr.: General
10 March 2022

English only

United Nations Environment Programme

UNEP Global Mercury Partnership
Advisory Group
Twelfth meeting
Virtual meeting, 11 and 14 March 2022

Report on activities undertaken within the United Nations Environment Programme Global Mercury Partnership

Note by the secretariat

The Overarching Framework of the UNEP Global Mercury Partnership outlines that one of the functions and responsibilities of the Partnership Advisory Group is to report on activities undertaken within the Partnership.

The annex to the present note sets out a report on such activities during the period from December 2020 to February 2022. The report provides an overview of overarching activities undertaken by the Partnership. On the basis of input received from the leads and co-leads of each Partnership area, it also presents highlights of Partnership area activities during the reporting period, as well as of future work planned.

- **Sustainable Alluvial Mining Services (SAMS)**
 - Esa'ala ASGM pilot project in Papua New Guinea initiated by a local government authority to achieve sustainable rural development driven by revenue generated from responsible ASGM activities. The first phase (out of four) of the project included the organization of local miners into legal mining entities and the establishment of ASGM desks. So far, registrations include two Small Scale Mining Associations, an ASGM desk created at the district level and a female small-scale Mining Association.
 - SAMS Technical experts based in Australia have also created a simple gold recovering equipment, which eliminates almost entirely the risk of spillage or loss, the risk of inhaling mercury vapour, and the risk of environmental contamination.
- **Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, Brazil: The Molecular Pharmacology Lab of UFPA, located in the Brazilian Amazon, carried out actions aiming the following goals:**
 - Understand state-of-art of mercury impact in the Amazon region: a scoping review evaluating data on neurological consequences of human exposure to mercury in the Amazon, with critical insights and recommendations, was performed to improve future epidemiological surveys and prevention strategies (Ecotox. Environ. Saf. 208, 111686; doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111686).
 - Contribute to the international discussion about the future consequences and studies in the Amazon: a comprehensive review alerting about the most recent events that amplifies ASGM impact in the Amazon was published in the journal Environment International (doi: 10.1016/j.envint.2020.106223). Also, the combination of salivary markers and neuropsychological tests has been discussed and proposed as accurate, non-invasive, and low-cost strategies for evaluating vulnerable populations (Environ. Res. 209, 111432; doi: 10.1016/j.envres.2021.111432).
 - Disseminate information and provide support to judicial and legislative decisions to reduce ASGM impact in the Amazon: elaborated an *Amicus Curiae* for the Supreme Court of Brazil explaining the dangers of the Roraima State law on ASGM activities in protected lands, in collaboration with the Universidade Estadual do Amazonas and the Pontifícia Universidade Católica do Paraná. This *Amicus* was accepted by the Court and supported its final decision against the law. Also, participated in the public hearing to decide whether ASGM activities would be allowed in the Tucuruí region (State of Pará), providing epidemiological data that demonstrated human exposure to mercury.
 - Increase technical expertise and qualified human resources in the Amazon: led the creation and implementation of the first PhD program in toxicology and biochemistry in the Brazilian Amazon including specific research projects on mercury and ASGM impacts that will allow to reinforce the healthcare system and the technical capacity to deal with the problem *in loco*.

UNEP/ Hg/PAG.12/3

- Develop proposals for mudge interventions, tailored to the characteristics of the Amazonian remote isolated populations affected by ASGM (Foods 10, 1015; doi: 10.3390/foods10051015)

  UNITED NATIONS UNEP (Economy Division)/Hg/PAG.14/3 Distr.: General 29 February 2024 English only EP United Nations Environment Programme UNEP Global Mercury Partnership Advisory Group Fourteenth meeting 19 December 2023, online Report on activities undertaken within the Global Mercury Partnership of the United Nations Environment Programme Note by the secretariat The Overarching Framework of the UNEP Global Mercury Partnership outlines that one of the functions and responsibilities of the Partnership Advisory Group is to report on activities undertaken within the Partnership. The annex to the present note sets out a report on activities undertaken within the Global Mercury Partnership of the United Nations Environment Programme (UNEP) during the period from March 2022 to December 2023. The present report provides an overview of overarching activities undertaken by the Partnership, including on work conducted pursuant to decisions of the Partnership Advisory Group. Based on input received from the leads and co-leads of each Partnership area, it also presents highlights of Partnership areas activities during the reporting period, as well as some of the future work planned. The report is presented as received, without formal editing.	Laboratório de Farmacologia Molecular - Universidade Federal do Pará: The lab worked to improve the law on human exposure to mercury in Brazil: in collaboration with other Amazonian institutions, they have written the national bill, titled "National Policy For Prevention Of Exposure To Mercury," currently being evaluated by the Brazilian Senate²³, that will allow the registration of cases both by health professionals and researchers working with the most isolated communities, generating data that can guide public policies oriented to the prevention and remediation of human exposure. They have claimed international attention on i) the situation of mercury in the Amazon with critical considerations based on current data and our field experience, and realistic proposals to improve the current scenario²⁴, and ii) the possible synergic consequences between COVID-19 and mercury intoxication with proposals for future research²⁵. They demonstrated for the first time the correlation between mercury levels in humans and blood apolipoproteins, supporting the Apo B/Apo A-1 ratio as an early marker to detect mercury alterations contributing to cardiovascular risk²⁶. Based on the 15 years of experience with research of Amazonian vulnerable populations, they launched a course titled "Development of research with vulnerable populations" for PhD students and health professionals. Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, Brazil: During 2023, the Lab of Molecular Pharmacology at the UFPA, located in the Brazilian Amazon, was responsible for the recent products: - In collaboration with the Amazonian Network of Human Rights Clinics (<i>Rede Amazônica de Clínicas de Direitos Humanos</i>), a national bill was developed for the implementation of the National Policy for the Prevention of Human Exposure to Mercury in Brazil, which was registered as the Legislative Proposal (LP) nº 1011/2023 on March, 8, 2023 at the Brazilian Senate receiving a favorable opinion from the Environmental Committee. This LP includes three main actions: i) implementation of a national system for monitoring mercury exposure cases in Brazil; ii) Improvement of healthcare professionals' training; and iii) a permanent campaign to raise awareness within Brazilian society. - In September 2023, after participating in a workshop organized by the Brazilian Ministry of Health that formed working groups to establish guidelines for national health strategies in combating mercury exposure, were invited to join the technical team of the Ministry of Health, directly participating in the implementation and development of these strategies. - With funding from the Brazilian Ministry of Justice for the creation and implementation of the Amazonian Mercury Institute (<i>Instituto Amazônico do Mercúrio</i>, IAMER, in portuguese), a network involving public universities in the Brazilian Amazon. IAMER will establish mercury testing centers in the Brazilian Amazon to conduct human biomonitoring across the entire region. - Contributing to COP 5, a technical report was prepared, for the Brazilian Ministry of Foreign Affairs, analyzing and supporting the African amendments proposed for the Minamata Convention.
---	--

Desde 2021 e em colaboração com a Rede Amazônica de Clínicas de Direitos Humanos, participei ativamente na elaboração da minuta do hoje Projeto de Lei nº 1011/2023 (ver abaixo), apadrinhado pelo Senador Randolfe Rodrigues, para instituir a Política Nacional de Prevenção da Exposição Humana ao Mercúrio, uma política de saúde pública que não existe até hoje no Brasil.

Capítulo VI



UFPA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
(<https://portal.ufpa.br/>)

ACESSIBILIDADE (/INDEX.PHP/ACESSIBILIDADE)

[Ouvidoria \(https://ouvidoria.ufpa.br/\)](https://ouvidoria.ufpa.br/) | [E-mail \(https://correio.ufpa.br/\)](https://correio.ufpa.br/) | [Contatos \(/index.php/contato\)](https://index.php/contato) | [SIG-UFPA \(/index.php/sig-ufpa\)](https://index.php/sig-ufpa)

PÁGINA INICIAL (/INDEX.PHP) > ULTIMAS NOTÍCIAS (/INDEX.PHP/ULTIMAS-NOTICIAS2) > UFPA PARTICIPA DA CRIAÇÃO DE PROJETO DE LEI QUE VISA À PREVENÇÃO À EXPOSIÇÃO E INTOXICAÇÃO MERCURIAL NA AMAZÔNIA

≡ MENU

UFPA participa da criação de projeto de lei que visa à Prevenção à Exposição e Intoxicação Mercurial na Amazônia (/index.php/ultimas-noticias2/13892-ufpa-participa-da-criacao-de-projeto-de-lei-que-visa-a-prevencao-a-exposicao-e-intoxicacao-mercurial-na-amazonia)

Publicado: Segunda, 12 de Setembro de 2022, 15h43






A Universidade Federal do Pará (UFPA) participou do XIV Encontro da Rede Amazônica de Clínicas de Direitos Humanos, realizado entre os dias 5 e 6 de setembro em Macapá, no estado do Amapá, que culminou na apresentação de um projeto de lei que visa à urgente implementação de uma política nacional voltada à prevenção da exposição, à notificação real de casos e ao tratamento correto de pessoas expostas e contaminadas por mercúrio na região. O projeto de lei veio para contribuir com a implementação da Convenção de Minamata, um tratado internacional assinado por 137 países, incluindo o Brasil, desde 2017.

No evento, representando a UFPA, estiveram presentes **professores e alunos do Laboratório de Farmacologia Molecular do Instituto de Ciências Biológicas - LFM/ICB**, com a participação das professoras Maria Elena Crespo Lopez e Gabriela de Paula Arrifano; e da Clínica de Direitos Humanos do Instituto de Ciências Jurídicas - CIDHA /ICJ, com a participação dos professores Antônio Maués e Jane Beltrão, além de discentes, entre os quais, os indígenas José Ubiratan Sompré, Miguel Wepaxi Wai Wai e Prícila Aroucha Pinheiro.

O evento teve organização da Rede Amazônica de Clínicas de Direitos Humanos em parceria com a UFPA, a Universidade Federal do Oeste do Pará (Ufopa), a Universidade do Estado do Amazonas (UEA) e a Universidade Federal do Amapá (Unifap). O objetivo foi debater temas atinentes a violações de direitos humanos e meio ambiente na Amazônia, tendo como mote principal a questão da intoxicação mercurial. Ainda como parte da programação, ocorreu uma audiência pública (<https://www.youtube.com/watch?v=qCXn-IR7qK0>) sobre o tema da contaminação por mercúrio, organizada pela Clínica de Direitos Humanos da Unifap e pelo Ministério Público do Estado do Amapá, que contou com as apresentações das professoras do LFM/ICB como expositoras.

<https://portal.ufpa.br/index.php/ultimas-noticias2/13892-ufpa-participa-da-criacao-de-projeto-de-lei-que-visa-a-prevencao-a-exposicao-e-intoxicacao-mercurial-na-amazonia>



SENADO FEDERAL

PROJETO DE LEI Nº 1011, DE 2023

Institui a Política Nacional de Prevenção da Exposição ao Mercúrio no país e dá outras providências.

AUTORIA: Senador Randolfe Rodrigues (REDE/AP)



VI.4. PARECER TÉCNICO PARA A DIVISÃO DE POLÍTICA AMBIENTAL DO MINISTÉRIO DE RELAÇÕES EXTERIORES

Durante 2023, participei ativamente na elaboração de um parecer técnico a pedido da Divisão de Política Ambiental (DIPA) do Ministério de Relações Exteriores, com recomendações sobre as propostas de emendas MC/COP5/2023/53, MC/COP5/2023/54 e MC/COP5/2023/55, enviadas pelo Secretariado da Convenção de Minamata, reforçando o compromisso do país com os acordos internacionais de controle do mercúrio e contribuindo para a posição do Brasil perante essas emendas.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
LABORATÓRIO DE FARMACOLOGIA MOLECULAR



PARECER TÉCNICO

**ANÁLISE E RECOMENDAÇÕES SOBRE AS PROPOSTAS DE EMENDAS APRESENTADAS
POR BOTSUANA E BURKINA FASO, EM NOME DA REGIÃO AFRICANA, COM RELAÇÃO
AO ANEXO A DA CONVENÇÃO DE MINAMATA**

Profa. Tit. Maria Elena Crespo López

**Laboratório de Farmacologia Molecular
Instituto de Ciências Biológicas
Universidade Federal do Pará
E-mail: ecrespo@ufpa.br**

Setembro 2023

AUTORIAS DO PRESENTE PARECER

Profa. Dra. Maria Elena Crespo López – Professora Titular da UFPA, Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Farmacologia e Bioquímica e do Laboratório de Farmacologia Molecular do Instituto de Ciências Biológicas.

Profa. Dra. Gabriela de Paula Arrifano – Professora Visitante da UFPA

Prof. Dr. Marcus Augusto de Oliveira – Professor Visitante da UFPA

MSc. Amanda Lopes Araújo – Doutoranda em Farmacologia e Bioquímica da UFPA

MSc. Jean Ludger Barthelemy – Doutorando em Genética e Biologia Molecular da UFPA

MSc. Letícia dos Santos Sacramento – Doutoranda em Farmacologia e Bioquímica da UFPA

Biólogo Caio Gustavo Leal de Nazaré – Mestrando em Farmacologia e Bioquímica da UFPA

Bióloga Isabela Soares da Silva – Mestranda em Ciências Farmacêuticas da UFPA

BREVE APRESENTAÇÃO DO LABORATÓRIO DE FARMACOLOGIA MOLECULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ (LFM-UFPA)

Criado em 2006, o Laboratório de Farmacologia Molecular da Universidade Federal do Pará (LFM-UFPA), sob a Coordenação da Profa. Dra. Maria Elena Crespo Lopez, acompanha as populações ribeirinhas da região amazônica desde sua criação e tem sido pioneiro no mundo em avanços científicos relacionados à toxicidade do mercúrio, com mais de uma centena de artigos científicos publicados em periódicos científicos internacionais¹. A expertise do LFM-UFPA é reconhecida internacionalmente, manifestando-se em fatos como a procura recorrente de editores científicos internacionais para que avaliemos os trabalhos de pesquisadores no mundo todo, a demanda internacional para palestrar em eventos internacionais e convites para colaborar com grupos de outros países ou as posições de destaque nos rankings internacionais, entre outros. A relevância do trabalho desenvolvido durante esses anos tem sido reconhecida com a aprovação como membro integrante do Global Mercury Partnership do United Nations Environment Programme², órgão das Nações Unidas para o estabelecimento de *guidelines* e outras ações sobre a contaminação mercurial, e que trabalha diretamente para a implementação da Convenção de Minamata em muitos países. Cabe destacar que atualmente somos o único laboratório de pesquisa humana em todo o Brasil que integra esse órgão. Dados mais específicos sobre a projeção internacional da nossa equipe e o reconhecimento internacional da nossa expertise podem ser encontrados no interior do presente documento.

Recentemente, em parceria com as Clínicas de Direitos Humanos da UFPA, UFOPA, UNIFAP e UEA, também estamos sendo pioneiros na Amazônia no apoio ao desenvolvimento de políticas públicas de âmbito nacional com o Projeto de Lei nº 1011/2023 recentemente apadrinhado pelo Senador Randolfe Rodrigues e protocolado no Senado (<https://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/156091>) para implementação de uma Política Nacional de Prevenção da Exposição ao Mercúrio.

VI.5. CARTILHA EDUCATIVA ELABORADA A PEDIDO DO MINISTÉRIO DOS POVOS INDÍGENAS

Em 2023, e como preparação para a COP-5 da Convenção de Minamata, participei ativamente na elaboração de uma cartilha a pedido do Ministério dos Povos Indígenas, para ações educativas sobre o tema, que foi apresentada pelo Brasil durante a COP (ver abaixo).

18/03/2025, 11:09

Ministério dos Povos Indígenas participa da 5ª Conferência das Partes da Convenção de Minamata em Genebra — Ministéri...

 Presidência da República

Órgãos do Governo

Acesso à Informação

Legislação

Acessibilidade

Entrar com gov.br

Ministério dos Povos Indígenas

[Assuntos](#) > [Notícias](#) > 2023 > 10 > Ministério dos Povos Indígenas participa da 5ª Conferência das Partes da Convenção de Minamata em Genebra

EVENTO

Ministério dos Povos Indígenas participa da 5ª Conferência das Partes da Convenção de Minamata em Genebra

A secretária Jozileia Kaingang comemora aprovação de proposta feita a partir de consulta com povos indígenas de oito países da América Latina

Publicado em 31/10/2023 20h25 Atualizado em 06/11/2023 15h15

Compartilhe: [f](#) [in](#) [s](#) [e](#)



— Foto: Ascom | MPI

A secretária substituta de Articulação e Promoção de Direitos Indígenas do MPI, Jozileia Kaingang, participa desde ontem (30/10) da 5ª Conferência das Partes da Convenção de Minamata, que reúne representantes de 120 países para discutir o controle do uso de mercúrio em processos e produtos.

"Esta convenção trata da contaminação do mercúrio, que afeta diretamente as nossas comunidades e os nossos povos", disse a secretária após a aprovação em plenária da proposta apresentada pelo Grupac (Grupo de países da América Latina e Caribe, Austrália e Canadá).

"O governo brasileiro, junto com outros governos da América Latina e Caribe, fez uma consulta a partir de uma recomendação do secretariado da ONU desta convenção para ouvir os povos indígenas e as comunidades locais. A partir dessa consulta, o Grupac preparou um documento que foi apresentado aqui para as partes durante a plenária e foi aprovado", disse a secretária que ressaltou as ações do MPI sobre o tema, como a edição da cartilha "Na Trilha da Informação: A contaminação por Mercúrio". O trabalho do MPI ofereceu subsídios técnicos para o representante brasileiro nas negociações.

[Baixe aqui a cartilha na íntegra.](#)

A proposta aprovada em Genebra reconhece que o respeito pelos conhecimentos, culturas e práticas tradicionais indígenas contribui para o desenvolvimento sustentável e equitativo e para a gestão adequada do ambiente. O documento observa ainda a importância de aumentar a participação dos povos indígenas, bem como das comunidades locais, na implementação de projetos e programas realizados no âmbito da Convenção de Minamata sobre Mercúrio; e encoraja os países a promoverem políticas que permitam aos povos indígenas, bem como às comunidades locais, beneficiarem-se e contribuírem para a divulgação de informações, sensibilização e educação sobre emissões e liberações de mercúrio, por meio, inclusive, da Plataforma dos Povos Indígenas da Convenção de Minamata. A proposta aprovada, finalmente, solicita ao Secretariado da Convenção que compile as opiniões e apresente um relatório na próxima Conferência das Partes (6ª) sobre as necessidades e prioridades dos povos indígenas, bem como das comunidades locais, no que diz respeito aos efeitos do mercúrio na sua saúde, meios de subsistência, cultura e conhecimentos, com vista a trabalhos futuros na identificação de possíveis soluções.

A Convenção de Minamata é um tratado internacional assinado em 2013, sendo considerado o primeiro acordo multilateral firmado no século XXI. Ao todo, 128 países são signatários da convenção em vigor desde 2017. A Convenção busca impor medidas para controlar o mercado de mercúrio, além de reduzir seu uso, emissão e descarte no meio ambiente.

O nome tem origem na baía de Minamata, no Japão, onde, em meados do século XX, o despejo de mercúrio em suas águas pela indústria envenenou milhares de pessoas, causando problemas de saúde graves e a morte de centenas.

No início de outubro ocorreu em Brasília, no Palácio do Itamaraty, a reunião de consultas entre o Secretariado da Convenção de Minamata e representantes de mais de 30 povos indígenas da América Latina afetados pelo mercúrio utilizado na mineração. Esta foi a primeira vez que o Secretariado da Convenção de Minamata fez uma consulta formal e coletiva aos povos indígenas sobre o uso de mercúrio dentro das florestas e áreas protegidas, estando presentes representantes da Bolívia, Brasil, Colômbia, Equador, Guiana Francesa, Guiana, Peru e Suriname.

Além do MPI, a delegação brasileira em Genebra, liderada pelo Ministério das Relações Exteriores, é composta por enviados dos ministérios do Meio Ambiente e Mudança Climática (MMA), da Saúde (MS) e das Minas e Energia (MME).

Categoria
Saúde e Vigilância Sanitária

CONTEÚDO RELACIONADO

[Cartilha_Mercúrio_MPI.pdf](#)

Compartilhe: [f](#) [in](#) [s](#) [e](#)

<https://www.gov.br/povosindigenas/pt-br/assuntos/noticias/2023/10/ministerio-dos-povos-indigenas-participa-da-5a-conferencia-das-partes-da-co...> 1/1

NA TRILHA DA INFORMAÇÃO: A CONTAMINAÇÃO POR MERCÚRIO

Perguntas e respostas para apoiar
ações educativas sobre o tema



GOVERNO FEDERAL
MINISTÉRIO DOS
POVOS INDÍGENAS
BRASIL
UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

EXPEDIENTE

- Ministério dos Povos Indígenas
Sônia Guajajara
- Secretaria Executiva
Eloy Terena
- Secretaria de Gestão Ambiental e Territorial Indígena
Ceição Pitaguary
- Secretaria de Direitos Ambientais e Territoriais Indígenas
Eunice Kereku
- Secretaria de Articulação e Promoção de Direitos Indígenas
Juma Xipala
- Secretaria Substituta de Articulação e Promoção de Direitos Indígenas
Joziléia Kaingang
- Chefe de Gabinete
Rosenilda Rodrigues de Freitas Luciano
- Coordenação-Geral de Promoção à Cidadania e Combate ao Racismo
Andre Baniwa
- Coordenação de Acompanhamento da Política de Saúde Indígena
Daniel Canavese de Oliveira
- Chefe de Assessoria Especial de Comunicação Social
Leonardo Otero
- Assessora de Comunicação Social
Karen Mota

Resumo baseado no capítulo intitulado "Mineração e mercúrio na Amazônia: principais perguntas e respostas" do livro "Mineração de Ouro Artesanal e em Pequena Escala na Amazônia: Grandes Impactos Socioambientais e Violações Multidimensionais de Direitos Humanos" da Editora da Universidade Estadual do Amazonas. Autorias: Maria Elena Crespo-Lopez, Gabriela P. Arrifano, Marcus Augusto-Oliveira, Amanda Lopes-Araújo, Leticia Santos-Sacramento, Jean Ludger Barthelemy, Caio G. Leal-Nazaré, Isabela Soares da Silva, Carlos Barbosa Alves de Souza.

Adaptação e revisão: Daniel Canavese de Oliveira, Maurício Polidoro, Viviane Moraes Dias, Joziléia Kaingang, Nayra Paye Kaxuyana Inglez de Sousa, Maria Elena Crespo-Lopez, Miguel Gustavo Xavier, João Nackle Urt, Talita Perna, Maria Eugênia Cruz e Saulo Metria.



DECLARAÇÃO DE AUTORIA

Eu, **Daniel Canavese de Oliveira**, Coordenador de Monitoramento e Avaliação do Ministério da Saúde, declaro para os devidos fins que a cartilha intitulada "*Na Trilha da Informação: A Contaminação por Mercúrio*" de 2024, com ISBN 978-65-00-86495-3, disponível online* e produzida pelo Ministério dos Povos Indígenas em parceria com o Laboratório de Farmacologia Molecular da Universidade Federal do Pará, possui as autorias a seguir:

Daniel Canavese de Oliveira, Mauricio Polidoro, Viviane Moraes Dias, Joziléia Kaingang, Nayra Paye Kaxuyana Inglez de Sousa, Maria Elena Crespo-Lopez, Miguel Gustavo Xavier, João Nackle Urt, Talita Perna, Maria Eugênia Cruz, Saulo Metria, Gabriela de Paula Arrifano, Marcus Augusto-Oliveira, Amanda Lopes-Araújo, Leticia Santos-Sacramento, Jean Ludger Barthelemy, Caio Gustavo Leal-Nazaré, Isabela Soares da Silva e Carlos Barbosa Alves de Souza.

Afirmo que essa cartilha foi desenvolvida com base no capítulo "*Mineração e mercúrio na Amazônia: principais perguntas e respostas*" do livro "*Mineração de Ouro Artesanal e em Pequena Escala na Amazônia: Grandes Impactos Socioambientais e Violações Multidimensionais de Direitos Humanos*" de 2024, com ISBN 978-85-7883-620-7, produzido pela Editora da Universidade do Estado do Amazonas.

Brasília, 19/03/2025.

Documento assinado digitalmente
 DANIEL CANAVESE DE OLIVEIRA
Data: 19/03/2025 10:07:58-0300
Verifique em <https://validar.itb.gov.br>

Daniel Canavese de Oliveira
Coordenador de Acompanhamento da Política de Saúde Indígena
Ministério da Saúde – Bloco O

VI.6. CRIAÇÃO DO INSTITUTO AMAZÔNICO DO MERCÚRIO

Durante o período do Curso, colaborei ativamente na elaboração de acordo entre a UFPA e o Ministério da Justiça que culminou em 2024 na criação do Instituto Amazônico do Mercúrio, uma rede de Universidades amazônicas devotadas aos estudos sobre o tema (ver abaixo).

UFPA sedia polo padronizado de testagem de mercúrio

11 DE JUNHO DE 2024



De acordo com **estudo** realizado pelo Laboratório de Farmacologia Molecular do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) e pelo Núcleo de Teoria e Pesquisa do Comportamento (NTPC), ambos da Universidade Federal do Pará (UFPA), tem sido reportado que 75% de todas as emissões de mercúrio para o ar na América Latina são originadas na Amazônia. Dentre as atividades antropogênicas que emitem mercúrio, estima-se que a mineração de ouro artesanal e/ou em pequena escala – isto é, em aspecto rudimentar, dada a suposta ausência de maquinário industrial – seja responsável por mais de 200 toneladas métricas de mercúrio ao ano liberadas no ambiente amazônico. O mercúrio no ar prejudica solos, plantas e rios, afetando não apenas o entorno dos garimpos, mas também ambientes mais longínquos.

A fim de desenvolver e implementar estratégias realistas e duradouras para enfrentar a contaminação e a exposição ao mercúrio na Amazônia, a UFPA uniu-se às universidades federais do Amapá (UNIFAP), de Rondônia (UNIR), do Oeste do Pará (UFOPA), bem como a Universidade do Gurupi (UNIRG), localizada em Paraíso do Tocantins (TO), para a criação do Instituto Amazônico do Mercúrio (IAMER) que tem a professora da UFPA, Maria Elena Crespo López, na coordenação.

ANEXO

OUTRAS PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS

Durante o período de doutorado, publiquei um total de 12 artigos em revistas de elevado fator de impacto e dois capítulos de livro. Essas produções científicas não apenas refletem a qualidade do trabalho realizado, mas também demonstram o meu compromisso e bom desempenho acadêmicos. O volume e a qualidade destas publicações são indicativos de um doutorado de qualidade e alinhado a pesquisa científica.

As publicações adicionais àquelas que compõem minha Tese serão comprovadas a seguir.



Article

Living in the Southern Hemisphere: Metabolic Syndrome and Its Components in Amazonian Riverine Populations

Gabriela P. Arrifano ¹ , Jacqueline I. Alvarez-Leite ², Barbarella M. Macchi ³, Núbia F. S. S. Campos ¹, Marcus Augusto-Oliveira ¹ , Leticia Santos-Sacramento ¹ , Amanda Lopes-Araújo ¹, José Rogério Souza-Monteiro ⁴, Raquel Albuquerque-Santos ¹ , José Luiz M. do Nascimento ^{3,5}, Sidney Santos ⁶, Ândrea Ribeiro-dos-Santos ⁶, Reinaldo B. Oriá ⁷ and Maria Elena Crespo-Lopez ^{1,*}

- ¹ Laboratório de Farmacologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém 66075-110, Brazil; arrifanogabriela@gmail.com (G.P.A.); nfernanda@ufpa.br (N.F.S.S.C.); marcosoliveira@globo.com (M.A.-O.); letisacramentofm@gmail.com (L.S.-S.); amanda.lopes1647@gmail.com (A.L.-A.); raquel32abq@gmail.com (R.A.-S.)
 - ² Laboratório de Aterosclerose e Bioquímica Nutricional, Departamento de Bioquímica e Imunologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 30161-970, Brazil; jalvarezleite@yahoo.com.br
 - ³ Laboratório de Neuroquímica e Biologia Celular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém 66075-110, Brazil; bmacchi@gmail.com (B.M.M.); jlmn@ufpa.br (J.L.M.d.N.)
 - ⁴ Faculdade de Medicina, Campus de Altamira, Universidade Federal do Pará, Altamira 68372-040, Brazil; rogerio.souza.monteiro@gmail.com
 - ⁵ Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Amapá, Macapá 68903-419, Brazil
 - ⁶ Laboratório de Genética Humana e Médica, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém 66075-110, Brazil; sidneysantos@ufpa.br (S.S.); akely@ufpa.br (Â.R.-d.-S.)
 - ⁷ Laboratório de Biologia da Cicatrização, Ontogenia e Nutrição de Tecidos, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza 60430-160, Brazil; oria@ufc.br
- * Correspondence: maria.elena.crespo.lopez@gmail.com



Citation: Arrifano, G.P.; Alvarez-Leite, J.I.; Macchi, B.M.; Campos, N.F.S.S.; Augusto-Oliveira, M.; Santos-Sacramento, L.; Lopes-Araújo, A.; Souza-Monteiro, J.R.; Albuquerque-Santos, R.; do Nascimento, J.L.M.; et al. Living in the Southern Hemisphere: Metabolic Syndrome and Its Components in Amazonian Riverine Populations. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3630. <https://doi.org/10.3390/jcm10163630>

Academic Editors: Kei Nakajima and Emmanuel Andrés

Received: 31 May 2021
Accepted: 30 July 2021
Published: 17 August 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors.

Abstract: The metabolic syndrome (MetS) epidemic is a global challenge. Although developing countries (including Brazil, India, and South Africa) present a higher proportion of deaths by cardiovascular diseases than developed countries, most of our knowledge is from these developed countries. Amazonian riverine populations (ARP), as well as other vulnerable populations of the Southern Hemisphere, share low-income and traditional practices, among other features. This large cross-sectional study of ARP ($n = 818$) shows high prevalence of hypertension (51%) and obesity (23%). MetS was diagnosed in 38% of participants (especially in women and 60–69 years-old individuals) without the influence of ancestry. Only 7–8% of adults had no cardio-metabolic abnormalities related to MetS. Atherogenic dyslipidemia (low HDL-cholesterol) was generally observed, including in individuals without MetS. Still, slight differences were detected between settings with a clear predominance of hypertension in Tucuruí. Hypotheses on possible genetic influence and factors (nutrition transition and environmental pollutants -mercury) are proposed for future studies. Moreover, a roadmap to MetS progression based on the most prevalent components is provided for the development of tailored interventions in the Amazon (initially, individuals would present low HDL-cholesterol levels, later progressing to increased blood pressure characterizing hypertension, and ultimately reaching MetS with obesity). Our alarming results support the need to improve our knowledge on these vulnerable populations.

Keywords: cardiovascular disease; cholesterol; hypertension; risk factor; dyslipidemia; HDL; nutritional; diabetes

Salivary biomarkers and neuropsychological outcomes: A non-invasive approach to investigate pollutants-associated neurotoxicity and its effects on cognition in vulnerable populations

Marcus Augusto-Oliveira ^{a,1}✉, Gabriela de Paula Arrifano ^{a,1}✉, Amanda Lopes-Araújo ^a✉, Letícia Santos-Sacramento ^a✉, Rafael Rodrigues Lima ^b✉, Marcelo Lazzaron Lamers ^c✉, Jennifer Le Blond ^d✉, Maria Elena Crespo-Lopez ^a✉

Show more ▼

+ Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111432> ↗

[Get rights and content](#) ↗

Translational relevance for *in vitro/in vivo* models: A novel approach to mercury dosing

Maria Elena Crespo-Lopez  , Marcus Augusto-Oliveira, Amanda Lopes-Araújo, Letícia Santos-Sacramento, Jean Ludger Barthelemy, Michael Aschner, Rafael R. Lima, Barbarella M. Macchi, José Luiz M. do Nascimento, Gabriela de Paula Arrifano

[Show more](#) 

 Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113210> 

[Get rights and content](#) 

[Home](#) > [Neurochemical Research](#) > [Article](#)

Neurotoxicity and the Global Worst Pollutants: Astroglial Involvement in Arsenic, Lead, and Mercury Intoxication

Review | Published: 23 August 2022

Volume 48, pages 1047–1065, (2023) [Cite this article](#)

Gabriela de Paula Arrifano, Maria Elena Crespo-Lopez, Amanda Lopes-Araújo, Letícia Santos-Sacramento, Jean L. Barthelemy, Caio Gustavo Leal de Nazaré, Luiz Gustavo R. Freitas & Marcus Augusto-Oliveira 

Review

Revisiting Genetic Influence on Mercury Exposure and Intoxication in Humans: A Scoping Review

Maria Elena Crespo-Lopez ^{1,*}, Jean Ludger Barthelemy ^{1,†}, Amanda Lopes-Araújo ¹,
Leticia Santos-Sacramento ¹, Caio Gustavo Leal-Nazaré ¹, Isabela Soares-Silva ¹, Barbarella M. Macchi ²,
José Luiz M. do Nascimento ², Gabriela de Paula Arrifano ^{1,*} and Marcus Augusto-Oliveira ^{1,*}

- ¹ Laboratório de Farmacologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém 66075-110, PA, Brazil; letisacramentofm@gmail.com (L.S.-S.); caiokgustavo@gmail.com (C.G.L.-N.)
² Laboratório de Neuroquímica Molecular e Celular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém 66075-110, PA, Brazil; jlmn@ufpa.br (J.L.M.d.N.)
* Correspondence: maria.elena.crespo.lopez@gmail.com (M.E.C.-L.); garrifano@ufpa.br (G.d.P.A.); marcusoliveira@globo.com (M.A.-O.)
† These authors contributed equally to this work.



Citation: Crespo-Lopez, M.E.; Barthelemy, J.L.; Lopes-Araújo, A.; Santos-Sacramento, L.; Leal-Nazaré, C.G.; Soares-Silva, I.; Macchi, B.M.; do Nascimento, J.L.M.; Arrifano, G.d.P.; Augusto-Oliveira, M. Revisiting Genetic Influence on Mercury Exposure and Intoxication in Humans: A Scoping Review. *Toxics* **2023**, *11*, 967. <https://doi.org/10.3390/toxics11120967>

Academic Editors: Paulo Cesar Basta and Ana Claudia Santiago De Vasconcellos

Abstract: Human intoxication to mercury is a worldwide health problem. In addition to the type and length of exposure, the genetic background plays an important role in mercury poisoning. However, reviews on the genetic influence in mercury toxicity are scarce and not systematic. Therefore, this review aimed to systematically overview the most recent evidence on the genetic influence (using single nucleotide polymorphisms, SNPs) on human mercury poisoning. Three different databases (PubMed/Medline, Web of Science and Scopus) were searched, and 380 studies were found that were published from 2015 to 2022. After applying inclusion/exclusion criteria, 29 studies were selected and data on characteristics (year, country, profile of participants) and results (mercury biomarkers and quantitation, SNPs, main findings) were extracted and analyzed. The largest number of studies was performed in Brazil, mainly involving traditional populations of the Tapajós River basin. Most studies evaluated the influence of the SNPs related to genes of the glutathione system (GST, GPx, etc.), the ATP-binding cassette transporters and the metallothionein proteins. The recent findings regarding other SNPs, such as those of apolipoprotein E and brain-derived neurotrophic factor genes, are also highlighted. The importance of the exposure level is discussed considering the possible biphasic behavior of the genetic modulation phenomena that could explain some SNP associations. Overall, recommendations are provided for future studies based on the analysis obtained in this scoping review.

Keywords: methylmercury; susceptibility; SNP; polymorphism; Amazon; health



Perspective

Global Human Threat: The Potential Synergism between Mercury Intoxication and COVID-19

Gabriela de Paula Arrifano ^{1,*}, Marcus Augusto-Oliveira ¹, Amanda Lopes-Araújo ¹,
Letícia Santos-Sacramento ¹, Barbarella Matos Macchi ², José Luiz Martins do Nascimento ²
and Maria Elena Crespo-Lopez ^{1,*}

¹ Laboratory of Molecular Pharmacology, Institute of Biological Sciences, Federal University of Pará, Belém 66075-110, PA, Brazil

² Laboratory of Neurochemistry and Cellular Biology, Institute of Biological Sciences, Federal University of Pará, Belém 66075-110, PA, Brazil

* Correspondence: arrifanogabriela@gmail.com (G.d.P.A.); ecrespo@ufpa.br (M.E.C.-L.)

Abstract: The COVID-19 pandemic affected billions of people worldwide, and exposure to toxic metals has emerged as an important risk factor for COVID-19 severity. Mercury is currently ranked as the third toxic substance of global concern for human health, and its emissions to the atmosphere have increased globally. Both COVID-19 and mercury exposure present a high prevalence in similar regions: East and Southeast Asia, South America and Sub-Saharan Africa. Since both factors represent a multiorgan threat, a possible synergism could be exacerbating health injuries. Here, we discuss key aspects in mercury intoxication and SARS-CoV-2 infection, describing the similarities shared in clinical manifestations (especially neurological and cardiovascular outcomes), molecular mechanisms (with a hypothesis in the renin-angiotensin system) and genetic susceptibility (mainly by apolipoprotein E, paraoxonase 1 and glutathione family genes). Literature gaps on epidemiological data are also highlighted, considering the coincident prevalence. Furthermore, based on the most recent evidence, we justify and propose a case study of the vulnerable populations of the Brazilian Amazon. An understanding of the possible adverse synergism between these two factors is crucial and urgent for developing future strategies for reducing disparities between developed and underdeveloped/developing countries and the proper management of their vulnerable populations, particularly considering the long-term sequelae of COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2; coronavirus; mercury; COVID-19; methylmercury; exposure; sequelae; MeHg; ASGM; gold mining; Amazon



Citation: Arrifano, G.d.P.; Augusto-Oliveira, M.; Lopes-Araújo, A.; Santos-Sacramento, L.; Macchi, B.M.; Nascimento, J.L.M.d.; Crespo-Lopez, M.E. Global Human Threat: The Potential Synergism between Mercury Intoxication and COVID-19. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2023**, *20*, 4207. <https://doi.org/10.3390/ijerph20054207>

Home > Molecular Neurobiology > Article

Exercise Reshapes the Brain: Molecular, Cellular, and Structural Changes Associated with Cognitive Improvements

Published: 31 July 2023

Volume 60, pages 6950–6974, (2023) [Cite this article](#)

Marcus Augusto-Oliveira , Gabriela P. Arrifano, Caio G. Leal-Nazaré, Letícia Santos-Sacramento, Amanda Lopes-Araújo, Luiz Fernando Freire Royes & Maria Elena Crespo-Lopez 

 6299 Accesses  35 Citations  76 Altmetric [Explore all metrics](#) →



Science of The Total Environment

Volume 920, 10 April 2024, 170939



Review

Methylmercury neurotoxicity: Beyond the neurocentric view

Caio Gustavo Leal-Nazaré, Gabriela P. Arrifano, Amanda Lopes-Araújo, Letícia Santos-Sacramento, Jean Ludger Barthelemy, Isabela Soares-Silva, Maria Elena Crespo-Lopez , Marcus Augusto-Oliveira 

[Show more](#) ✓

 Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170939>

[Get rights and content](#) ↗

Morphological diversity of microglia: Implications for learning, environmental adaptation, ageing, sex differences and neuropathology

Marcus Augusto-Oliveira ^{a b 1}  , Gabriela de Paula Arrifano ^{a b}, Caio Gustavo Leal-Nazaré ^{a b}, Adriano Chaves-Filho ^{c h i}, Leticia Santos-Sacramento ^{a b}, Amanda Lopes-Araujo ^{a b}, Marie-Ève Tremblay ^{c d e f g h i j 2}  , Maria Elena Crespo-Lopez ^{a b 3}  

[Show more](#) 

 Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106091> 

[Get rights and content](#) 

Chapter Eight - Mercury neurotoxicity in gold miners

Maria Elena Crespo-Lopez ^a  , Marcus Augusto-Oliveira ^a, Amanda Lopes-Araújo ^a,
Letícia Santos-Sacramento ^a, José Rogério Souza-Monteiro ^b, Felipe Farias da Rocha ^a,
Gabriela de Paula Arrifano ^a

Show more 

 Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/bs.ant.2022.04.003> 

[Get rights and content](#) 

Parte 1

Capítulo 1 do livro "Mineração de Ouro Artesanal e em Pequena Escala na Amazônia: Grandes Impactos Socioambientais e Violações Multidimensionais de Direitos Humanos", disponível na íntegra em: <http://repositorioinstitucional.uea.edu.br/handle/riuea/5514>

Mineração e mercúrio na Amazônia: principais perguntas e respostas

Maria Elena Crespo-Lopez²

Gabriela de Paula Arrifano³

Marcus Augusto-Oliveira⁴

Amanda Lopes Araújo⁵

Leticia dos Santos Sacramento⁶

Jean Ludger Barthelemy⁷

Carlos Barbosa Alves de Souza⁸

1 Trabalho de pesquisa realizado pelo Laboratório de Farmacologia Molecular (LFM) do Instituto de Ciências Biológicas e pelo Núcleo de Teoria e Pesquisa do Comportamento, ambos da Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém – PA.

2 Graduada em Química e Doutora em Bioquímica pela Universidad de Granada (Granada, Espanha); Pós-doutorados no Centro de Investigación Biomédica de Occidente (Guadalajara, México), na Universidade de Lisboa (Lisboa, Portugal) e na Universidade de Aveiro (Aveiro, Portugal); Professora Titular da UFPA, Belém – PA; Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Farmacologia e Bioquímica (PPG FARMABIO) e do LFM da UFPA.

3 Graduada em Biomedicina, Mestre e Doutora em Neurociências e Biologia Celular pela UFPA; Pós-doutorados na University of Oxford (Oxford, Reino Unido) e no LFM da UFPA; Professora Visitante do PPG FARMABIO (UFPA).

4 Graduado em Biomedicina, Mestre e Doutor em Neurociências e Biologia Celular pela UFPA; Pós-doutorados na University of Oxford (Oxford, Reino Unido) e no LFM da UFPA; Professor Visitante do PPG FARMABIO (UFPA).

5 Graduada em Biologia pela UFPA; Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UFPA; Doutoranda do PPG FARMABIO (UFPA).

6 Graduada em Biomedicina pela UNAMA; Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UFPA; Doutoranda do PPG FARMABIO (UFPA).

7 Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM); Mestre em Biotecnologia pela UFAM; Doutorando do Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular da UFPA.

8 Graduado e Mestre em Psicologia pela Universidade de Brasília (UNB); Doutorado em Ciências do Comportamento pela Universidad de Guadalajara (Guadalajara, México); Pós-doutorado na Universidade Nova de Lisboa (Lisboa, Portugal); Professor Titular da UFPA, Belém – PA.