

INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS EM GENES ENVOLVIDOS NAS VIAS INFLAMATÓRIA E DE DEGRADAÇÃO DE MATRIZ EXTRACELULAR ASSOCIADOS COM A NEUROTOXICIDADE DO MERCÚRIO: AVALIAÇÃO DE INDÍGENAS MUNDURUKU DA AMAZÔNIA

Felipe Oliveira Pessoa-Silva; Mayara Calixto da Silva; Ana Claudia Santiago de Vasconcellos; Daniel de Oliveira d'El Rei Pinto; Júlia Maretti Louvem; Rogério Adas Ayres de Oliveira; Daniel Escorsim Machado; Paulo Cesar Basta; Jamila Alessandra Perini.

Objetivos: A exposição ao mercúrio (Hg) constitui um problema de saúde pública global, especialmente na Amazônia, onde a mineração artesanal favorece a formação de metilmercúrio (MeHg) e sua bioacumulação em pescados, principal via de exposição ao metal para populações indígenas residentes dessa localidade, cuja neurotoxicidade pode ser modulada por fatores genéticos. Diante disso, o estudo teve como objetivo avaliar a influência de polimorfismos genéticos de nucleotídeo único (SNPs) dos genes Fator de Necrose Tumoral (*TNF- α*) e Metalopeptidase da Matriz 2 (*MMP-2*) nos níveis de mercúrio e nos sinais e sintomas de neurotoxicidade.

Métodos: Estudo transversal, envolvendo 188 indígenas da etnia Munduruku, aprovado pelo Comitê de Ética institucional (CAAE: 65671517.1.0000.5240). A exposição ao metal, decorrente do consumo de pescados contaminados, foi determinada pela quantificação de mercúrio em amostras de cabelo extraídas da região occipital. Os genótipos *TNF- α* rs1799964, rs1799724 e *MMP-2* rs2285053 foram determinados pela técnica de PCR em tempo real utilizando ensaios TaqMan validados. As análises neurológicas focaram em domínios sensoriais e motores, utilizando protocolos validados para a população.

Resultados: A população incluiu indivíduos de 0 a 72 anos, sendo 50,8% do sexo masculino. Observou-se um cenário crítico de exposição, com 97,4% dos participantes apresentando níveis de Hg $\geq 2,0$ $\mu\text{g/g}$, valor correspondente a um baixo risco de adoecimento, limite estabelecido pela Fundação Oswaldo Cruz em conjunto com o Ministério da Saúde em 2025; e uma mediana de 6,9 $\mu\text{g/g}$. O consumo frequente de peixe foi associado a maiores níveis do metal ($p=0,03$). Foram observadas alterações somatossensoriais (38,3%), motoras (20,6%) e cognitivas (36,4%). As somatossensoriais distais foram mais frequentes em indivíduos com o genótipo *TNF- α* rs1799964 CC, incluindo comprometimento da sensibilidade a dor ($p=0,01$) e aumento do limiar de detecção mecânica nos pés ($p=0,02$). O genótipo rs1799724 TT foi associado a maior ocorrência de amiotrofia de hálux ($p=0,02$). O alelo T do polimorfismo *MMP-2* -735 foi associado a alterações na sensibilidade térmica ($p=0,02$), assim como portadores do alelo T do modelo dominante (CT+TT vs CC), que demonstrou um aumento da chance deste desfecho (OR=4,3; $p=0,009$). Modelos integrando o SNP *MMP-2*, níveis de mercúrio e idade apresentaram bom desempenho preditivo de alterações neurológicas, principalmente na sensibilidade térmica (AUC=0,83; $p<0,0001$).

Relevância Científica: A identificação de biomarcadores de suscetibilidade que explicam o porquê de alguns indivíduos apresentam prejuízos neurológicos mais

severos, mesmo sob condições similares de exposição ambiental, é uma estratégia inovadora de intervenção no contexto da saúde pública, podendo embasar ações de vigilância em saúde personalizadas para o fortalecimento de políticas de proteção aos povos tradicionais, que historicamente sofrem com a atividade de garimpo ilegal.

Conclusões: Polimorfismos nos genes *TNF- α* e *MMP-2* foram associados a alterações em sintomas somatossensoriais e motores, decorrentes da neurotoxicidade do mercúrio nesta população, dados importantes para estratégias de identificação de indivíduos mais suscetíveis ao adoecimento, dado que toda a população está contaminada pelo metal.