



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Tatiana Maia Azevedo

**Qualidade do sono em população exposta a metais e a hidrocarbonetos monoaromáticos
presentes em resíduos de uma indústria siderúrgica**

Rio de Janeiro

2023

Tatiana Maia Azevedo

**Qualidade do sono em população exposta a metais e a hidrocarbonetos monoaromáticos
presentes em resíduos de uma indústria siderúrgica**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de concentração: Toxicologia Ambiental.

Orientadora: Prof.^a Dra. Liliane Reis Teixeira.

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade.

Rio de Janeiro

2023

Título do trabalho em inglês: Quality of sleep in a population exposed to metals and monoaromatic hydrocarbons present in waste from a steel industry.

A994q Azevedo, Tatiana Maia.
Qualidade do sono em população exposta a metais e a hidrocarbonetos monoaromáticos presentes em resíduos de uma indústria siderúrgica / Tatiana Maia Azevedo. -- 2023.
153 f. : il.color, fotos, mapas.

Orientadora: Liliane Reis Teixeira.
Coorientador: Carlos Augusto Ferreira de Andrade.
Tese (Doutorado em Saúde Pública e Meio Ambiente) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2023.
Bibliografia: f. 97-110.

1. Transtornos do sono do ritmo circadiano. 2. Ecotoxicologia. 3. Metais. 4. Hidrocarbonetos aromáticos. 5. Qualidade do sono. I. Título.

CDD 616.8498

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Cláudia Menezes Freitas - CRB-7-5348
Biblioteca de Saúde Pública

Tatiana Maia Azevedo

**Qualidade do sono em população exposta a metais e a hidrocarbonetos monoaromáticos
presentes em resíduos de uma indústria siderúrgica**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de concentração: Toxicologia Ambiental.

Aprovada em: 23 de agosto de 2023.

Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Kelly Polido Kaneshiro Olympio
Universidade de São Paulo

Prof. Dr. John Fontenele Araújo
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Cláudio Sérgio Batista
Academia Brasileira de Medicina Militar

Prof.^a Dra. Rita de Cássia Oliveira da Costa Mattos
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade (Coorientador)
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Liliane Reis Teixeira (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2023

À minha mãe, Cecília (*in memoriam*), que, mesmo em pouco tempo, me ensinou sobre lealdade e amor. Ao meu pai Waldyr, que, com seu exemplo, mostrou a importância do conhecimento e da perseverança.

AGRADECIMENTOS

A Deus, agradeço pela vida. Aos meus irmãos Maurício e Beatriz, parceiros de vida e minhas principais referências para continuar no caminho da busca por conhecimento e prosperidade. Às minhas queridas avós, Nair e Celeste (*in memoriam*), com quem muito aprendi sobre a vida. À tia Lu, que, mesmo longe, está perto. À família Azevedo, também longe, mas sempre acolhedora, especialmente, tia Débora e Raquel. Ao carinho e amparo da minha família de coração no Rio de Janeiro: tio Lauro (*in memoriam*), tia Gilda, Rê, Cris e Marcelo. Aos cunhados Ricardo e Jorge; aos sobrinhos Nicole, Ricardo, João Paulo e Laurinho pelo amor recebido nos Natais e incontáveis encontros de família. Ao Flávio, pela parceria. Ao meu filho José Alexandre, maior inspiração para tudo.

Aos amigos do mestrado na UFRJ, Magalhães e Aureliano, sempre dispostos a tirar minhas incontáveis dúvidas. Às amigas de vida, Islaine, Simone e Andreia; à amiga de infância, Márcia. Às queridas Lu, Fátima e Tatiane, do doutorado.

Nos meus trabalhos: agradeço à Áurea e à Renata, minhas chefes no hospital onde atuo como fisioterapeuta e à Ariana, que ficou sobrecarregada nos momentos finais da elaboração da tese. Aos amigos da Secretaria Estadual de Saúde: Adriana, Ana Isabel, Daiane, Daphne, Ísis, Patrícia, Renata, Sérgio, Pedro e à minha chefe Eralda, pessoas com quem aprendi bastante sobre Saúde do Trabalhador no SUS e que me deram apoio em várias etapas.

Também agradeço àqueles que me indicaram caminhos para a entrada no doutorado, um pouco nessa sequência: Carlos Freitas, Simone Oliveira, Fadel e Renato Bonfatti (*in memoriam*). Aos colegas que contribuíram em diferentes fases da tese: Anne, Camila, Lorena, Ana Livia e Chico. Finalmente, um agradecimento especial aos meus orientadores: Lili, quem realmente tornou real aquilo que era uma pequena possibilidade: a do ingresso no doutorado da Fiocruz; e Carlos, pela generosidade em passar o seu conhecimento ao longo desses quatro anos. Ambos me acompanharam durante todo esse período, considerando os momentos aflitivos que passamos na pandemia e os altos e baixos gerados.

A todas essas pessoas, meu muito obrigada!

“Digo: o real não está na saída nem na chegada: ele se dispõe para a gente é no meio da travessia”.

(Rosa, 1956)

RESUMO

A qualidade do sono nos humanos tem sofrido influência negativa de avanços tecnológicos, relações laborais e culturais. De forma semelhante, a contaminação ambiental a partir de resíduos industriais expõe populações a agentes capazes de influenciar o sistema circadiano. Estudos sobre a relação exposição química/saúde humana têm sido frequentes, porém os efeitos sobre a qualidade do sono foram pouco estudados. O objetivo do presente estudo foi avaliar a qualidade do sono em população exposta ao chumbo (Pb), cádmio (Cd), manganês (Mn), níquel (Ni) e tolueno e compreende duas partes: 1) Revisão de Escopo para identificar na literatura a atuação de Pb, Cd, Mn, Ni e tolueno como desreguladores endócrinos nas bases Pubmed e Embase, assim como no banco de teses e dissertações da CAPES, *Google Scholar* e referências cruzadas de artigos incluídos; e 2) Estudo transversal (julho/2017 a janeiro/2019) em 189 moradores, residentes em um condomínio residencial de Volta Redonda, Rio de Janeiro, Brasil. Foi aplicado o questionário “Índice da Qualidade do Sono de Pittsburgh” ou Índice de Pittsburgh (IQSP), relacionando-o com as concentrações urinárias de Cd, Mn, Ni e tolueno e sanguíneas de Pb e Mn. Cálculos descritivos foram realizados para todas as variáveis e aplicado teste não paramétrico com 2 amostras independentes “U de Mann-Whitney”. O nível de significância de $p=0,05$ e o intervalo de confiança de 95% (IC=95%) foram empregados, com a utilização do software *Statistical Package for the Social Sciences 17.0 for Windows®*. A revisão de escopo incluiu dezenove (19) estudos, dos quais quatorze avaliaram o Cd e treze estudos avaliaram o Pb como desreguladores endócrinos em humanos. O sistema reprodutivo foi o componente endocrinológico mais estudado, identificado em treze dos estudos incluídos. O estudo de caso de condomínio residencial de Volta Redonda/RJ identificou que a maioria (57%) dos indivíduos avaliados apresentou qualidade do sono ruim. Não houve diferenças significativas entre as pontuações relativas à qualidade do sono e às concentrações sanguíneas de Pb e Mn. Em contrapartida, maiores concentrações urinárias foram significativamente encontradas para: a) Cd nos moradores com maior pontuação para disfunção-dia ($U = 1.707,5$; $p < 0,01$) e para distúrbio do sono ($U = 1.513$; $p < 0,01$); b) Mn nos participantes com maior pontuação para distúrbio do sono ($U = 1.665$; $p < 0,01$); c) assim como para Ni ($U = 1.875,5$; $p = 0,027$) e d) tolueno naqueles com maior pontuação para duração do sono ($U = 1.043,5$; $p = 0,049$). A exposição aos metais Cd, Mn, Ni e ao tolueno, potenciais desreguladores endócrinos e/ou ativadores do sistema neural, pode influenciar o sistema de temporização circadiano do sono.

Palavras-chave: ciclo vigília-sono; toxicologia ambiental; metais; hidrocarbonetos monoaromáticos; siderurgia; Índice da Qualidade do Sono de Pittsburgh.

ABSTRACT

The quality of sleep in humans has been negatively influenced by technological advances, labor and cultural relations. Similarly, environmental contamination from industrial waste exposes populations to agents capable of influencing the circadian system. Studies on the relationship between chemical exposure and human health have been frequent, but the effects on sleep quality have been little studied. The objective of the present study was to evaluate the quality of sleep in a population exposed to lead (Pb), cadmium (Cd), manganese (Mn), nickel (Ni) and toluene and comprises two parts: 1) Scope Review to identify in the literature the role of Pb, Cd, Mn, Ni and toluene as endocrine disruptors in the Pubmed and Embase databases, as well as in the CAPES thesis and dissertation database, Google Scholar and cross-references of included articles; and 2) Cross-sectional study (July/2017 to January/2019) with 189 residents living in a residential condominium in Volta Redonda, Rio de Janeiro, Brazil. The “Pittsburgh Sleep Quality Index” or Pittsburgh Index (IQSP) questionnaire was applied, relating it to urinary concentrations of Cd, Mn, Ni and toluene and blood concentrations of Pb and Mn. Descriptive calculations were performed for all variables and a non-parametric test with 2 independent samples “Mann-Whitney U” was applied. The significance level of $p=0.05$ and the 95% confidence interval (CI=95%) were used, using the Statistical Package for the Social Sciences 17.0 for Windows® software. The scoping review included nineteen (19) studies, of which fourteen evaluated Cd and thirteen studies evaluated Pb as endocrine disruptors in humans. The reproductive system was the most studied endocrinological component, identified in thirteen of the included studies. The case study of a residential condominium in Volta Redonda/RJ identified that the majority (57%) of the individuals evaluated had poor sleep quality. There were no significant differences between scores regarding sleep quality and blood concentrations of Pb and Mn. On the other hand, significantly higher urinary concentrations were found for: a) Cd in residents with higher scores for dysfunction-day ($U = 1,707.5$; $p < 0.01$) and for sleep disturbance ($U = 1,513$; $p < 0.01$); b) Mn in participants with the highest score for sleep disturbance ($U = 1,665$; $p < 0.01$); c) as well as for Ni ($U = 1,875.5$; $p = 0.027$) and d) toluene in those with higher scores for sleep duration ($U = 1,043.5$; $p = 0.049$). Exposure to the metals Cd, Mn, Ni and toluene, potential endocrine disruptors and/or activators of the neural system, can influence the circadian sleep timing system.

Keywords: sleep-wake cycle; environmental toxicology; metals; monoaromatic hydrocarbons; steel industry; Pittsburgh Sleep Quality Index.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Foto aérea dos resíduos industriais, do condomínio residencial de Volta Redonda e do rio Paraíba do Sul.....	46
Figura 2 -	Perspectiva da pilha de escória e a proximidade das residências no entorno do condomínio de Volta Redonda.....	46
Figura 3 -	Árvores frutíferas na rua 180 do condomínio de Volta Redonda.....	47
Figura 4 -	Pés de acerola na rua 180 do condomínio de Volta Redonda.....	47
Figura 5 -	Coqueiro e amoreira nas rotatórias das ruas 180 e 220 respectivamente.....	48
Figura 6 -	Setorização da área de estudo (adaptado).....	49
Figura 7 -	Representação da linha do tempo referente à contaminação ambiental no entorno de condomínio residencial.....	52
Figura 8 -	Fluxograma do processo de seleção de estudos para revisões sistemáticas.....	67
Figura 9 -	Modelo força-motriz – pressão – situação – exposição – efeitos – ações (FPSEEA) adaptado aos eventos do estudo.....	93
Quadro 1 -	Principais Características de Volta Redonda.....	59
Quadro 2 -	Pontuações das variáveis do IQSP divididas em 2 categorias.....	64
Gráfico 1 -	Frequência de citações de metais ou metaloides avaliados nos estudos incluídos.....	68
Gráfico 2 –	Frequência de citações de sistemas endócrinológicos identificados nos estudos incluídos.....	69
Gráfico 3 –	Ocupações autorrelatadas pelos moradores do condomínio de Volta Redonda.....	72
Gráfico 4 –	<i>Boxplot</i> com as concentrações biológicas dos metais e do tolueno.....	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Informações socioambientais da população de estudo.....	71
Tabela 2	Frequências e porcentagens respondidas no questionário clínico.....	73
Tabela 3	Estatística descritiva das concentrações dos metais sanguíneos e urinários e do tolueno.....	75
Tabela 4	Estatística descritiva de parâmetros do Índice Pittsburgh.....	79
Tabela 5	Estatística descritiva das dimensões do Índice de Pittsburgh analisadas em quatro categorias e da Pontuação Geral de Pittsburgh.....	80
Tabela 6	Estatística descritiva das dimensões do Índice de Pittsburgh analisadas em duas categorias.....	81
Tabela 7	Medianas e intervalos de confiança das concentrações dos metais e do tolueno por dimensão do Índice de Pittsburgh (IQSP) analisadas em duas categorias.....	83
Tabela 8	Resultados dos Testes de Mann-Whitney para concentrações urinárias dos metais e do tolueno por categoria do Índice de Pittsburgh.....	84
Tabela 9	Resultados das covariáveis sobre os testes significantes.....	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
BPA	Bisfenol a
BPC	Bifenilas Policloradas
BTEX	Acrônimo referente a benzeno, tolueno, etilbenzeno e xileno
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
Creat	Creatinina
CSHQ	<i>Children's Sleep Habits Questionnaire</i>
CETESB	Companhia Ambiental do Estado de São Paulo
CONAMA	Conselho Nacional do Meio Ambiente
CSN	Companhia Siderúrgica Nacional
DALYs	<i>Disability Adjusted Life</i>
DDT	Dicloro-difenil-tricloroetano
Ensp	Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FSH	Hormônio folículoestimulante
FPSEEA	Acrônimo referente aos termos: força motriz, pressão, situação, exposição, efeitos, ação
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
GPS	<i>Global Positioning System</i>
HAPs	Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos
IARC	<i>International agency for research of cancer</i>
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
INEA	Instituto Estadual do Meio Ambiente
INPE	Instituto Espacial de Pesquisas Espaciais
IQSP	Índice de qualidade do sono de Pittsburgh ou Índice de Pittsburgh
LOAEL	<i>Lowest-observed-adverse-effect level</i>
MEQ	<i>Morningness-Eveningness Questionnaire</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NSQ	Núcleo Supraquiasmático
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBDE	<i>Polybrominated diphenyl ethers</i>
PSG	Polissonografia

PNUD Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
SVOC *Semi-volatile organic compounds*

LISTA DE SÍMBOLOS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico ou corticotropina
As	Arsênio
Ba	Bário
Be	Berílio
Cd	Cádmio
Cd-U	Cádmio urinário
Co	Cobalto
Cr	Cromo
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
Cu	Cobre
Cs	Césio
FSH	Hormônio folículo-estimulante
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
Hg	Mercúrio
LH	Hormônio luteinizante
MeHg	Metil-mercúrio
Mn	Manganês
Mn-U	Manganês urinário
Micro (μ)	10^{-6}
Mili (m)	10^{-3}
Mo	Molibdênio
Nano (n)	10^{-9}
Ni	Níquel
Ni-U	Níquel urinário
Pb	Chumbo
Pb-S	Chumbo sanguíneo
Pico (p)	10^{-12}
Pt	Platina
Sb	Antimônio
Se	Selênio
Sn	Estanho
T3	Triiodotironina

T4	Tiroxina
Th	Tório
Ti	Titânio
Tol	Tolueno
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina
TSH	Hormônio tireoestimulante
U	Urânio
V	Vanádio
W	Tungstênio
Zn	Zinco
mg/dia	Miligrama por dia
ng l ⁻¹	Nanograma por litro
µg g ⁻¹	Micrograma por grama
µg dL ⁻¹	Micrograma por decilitro
µg L ⁻¹	Micrograma por litro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1	MEIO AMBIENTE E SAÚDE PÚBLICA.....	19
2.1.1	Contaminação Ambiental e Saúde das Populações Expostas	20
2.1.2	Toxicologia e Toxicologia Ambiental	21
2.1.2.1	Agentes Químicos – Aspectos Gerais.....	22
2.1.2.1.1	<i>Cádmio</i>	22
2.1.2.1.2	<i>Chumbo</i>	24
2.1.2.1.3	<i>Manganês</i>	26
2.1.2.1.4	<i>Níquel</i>	28
2.1.2.1.5	<i>Tolueno</i>	30
2.2	EXPOSSOMA E DESREGULADORES ENDÓCRINOS (DEs).....	32
2.3	SONO.....	34
2.3.1	Fisiologia do sono	34
2.3.2	Qualidade do sono e repercussões sobre a saúde	38
2.3.3	Avaliação da qualidade e dos distúrbios do sono	39
2.3.4	Influência de fatores ambientais sobre a qualidade do sono	41
2.3.5	Possíveis mecanismos entre exposição química ambiental <i>versus</i> sono	43
2.4	ESTUDO DE CASO DE POPULAÇÕES EXPOSTAS A POLUENTES QUÍMICOS INDUSTRIAIS.....	44
2.4.1	Metalurgia e Siderurgia	44
2.4.2	Informações sobre a Área Contaminada	45
3	JUSTIFICATIVA	53
4	OBJETIVO GERAL	54
4.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	54
4.2	PERGUNTA DA PESQUISA.....	54
5	MÉTODOS	55
5.1	REVISÃO DE ESCOPO.....	55
5.1.1	Desenho do Estudo	55
5.1.2	Estratégia e Termos de Busca	55
5.1.3	Seleção dos Estudos	57

5.1.4	Critérios de Elegibilidade.....	57
5.1.5	Critérios de Exclusão.....	58
5.1.6	Extração de Dados.....	58
5.1.7	Síntese dos Dados.....	58
5.2	ESTUDO DE CASO.....	59
5.2.1	Desenho do Estudo.....	59
5.2.2	Área de Estudo.....	59
5.2.3	População do Estudo.....	60
5.2.4	Critérios de Seleção da Amostra.....	60
5.2.5	Amostragem.....	61
5.2.6	Coleta de Dados.....	61
5.2.6.1	Instrumentos – questionários.....	61
5.2.6.2	Amostras biológicas.....	62
5.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	63
5.4	ASPECTOS ÉTICOS.....	65
6	RESULTADOS.....	66
6.1	REVISÃO DE ESCOPO.....	66
6.1.1	Seleção dos estudos.....	66
6.1.2	Extração dos estudos incluídos.....	67
6.1.3	Características dos estudos incluídos.....	69
6.1.3.1	Tipos de Estudo.....	69
6.1.3.2	Populações estudadas.....	70
6.2	ESTUDO DE CASO.....	70
6.2.1	Informações da População de Estudo.....	70
6.2.2	Anamnese Clínica.....	73
6.2.3	Parâmetros Biológicos.....	74
6.2.4	Questionário do Índice de Pittsburgh.....	77
6.2.4.1	Duração do Sono.....	77
6.2.4.2	Eficiência Habitual do Sono.....	77
6.2.4.3	Disfunção durante o dia.....	77
6.2.4.4	Latência do sono.....	78
6.2.4.5	Qualidade do sono.....	78
6.2.4.6	Medicação para dormir.....	78

6.2.4.7	Distúrbio do sono.....	78
6.2.4.8	Pontuação Global de Pittsburgh.....	79
6.2.5	Análise Estatística.....	81
7	DISCUSSÃO.....	86
7.1	REVISÃO DE ESCOPO.....	86
7.2	QUALIDADE DO SONO E EXPOSIÇÃO QUÍMICA.....	87
7.3	PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES.....	94
8	CONCLUSÃO.....	95
	REFERÊNCIAS.....	97
	ANEXO A – QUESTIONÁRIOS.....	111
	ANEXO B – PLANILHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS.....	141
	ANEXO C – CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	142

1 INTRODUÇÃO

A toxicologia ambiental é um campo de estudo com suas origens em meados do século XX, marcada com a publicação do livro *Silent Spring* em 1962 (Corfield, 2013). Uma história com exemplos reais onde o uso da substância diclorodifeniltricloreto (DDT) causou danos a pássaros, abelhas, animais domésticos e humanos (Lear, 2000).

Na década de 1970, os cientistas, preocupados com as toxinas no meio ambiente, desenvolveram pesquisas sobre os impactos dos agentes da guerra biológica, na poluição industrial e na descarga de minas. Em 1984, a toxicologia ambiental ganhou relevância com o desastre de Bhopal, na Índia, quando grandes quantidades do gás isocianato de metila vazaram de uma fábrica de inseticida matando entre 15.000 e 20.000 pessoas, dos quais muitos evoluíram com condições agudas e crônicas. Dois anos depois, na Ucrânia, ocorreu o acidente nuclear de Chernobyl, onde grandes quantidades de material radioativo foram lançadas após a explosão de um reator nuclear, acarretando milhares de mortes e doenças causadas pela radiação (Corfield, 2013). Em 1989, um grande derramamento de óleo de navio petroleiro Exxon Valdez poluiu o Golfo do Alasca, dizimando cerca de 40% das lontras marinhas, além de enormes prejuízos ao ecossistema. Neste caso, o acidente foi atribuído, em parte, à sonolência excessiva de trabalhadores submetidos a excessivas cargas de trabalho (Silva; Prado; Bauab, 1997; Leão, 2019).

Além dos eventos inesperados como os desastres, irregularidades no gerenciamento de resíduos industriais podem ocasionar a degradação do meio ambiente, com possíveis repercussões na saúde da população que reside ou trabalha no entorno. No Brasil, um exemplo específico de contaminação do solo ocorreu em Açailândia, município localizado no estado do Maranhão. Lá, situa-se o principal polo siderúrgico do estado que acarretou poluição ambiental do rio que abastece a comunidade, além de problemas de saúde relacionados à presença de fuligem nos quintais das casas, denunciados pelos próprios moradores (Fundação Oswaldo Cruz, 2018). Outro exemplo de grave de contaminação ambiental em território brasileiro, ocorreu na cidade de Duque de Caxias, região da Baixada Fluminense. Na década de 1940, na localidade conhecida como Cidade dos Meninos, havia um internato para crianças órfãs e retiradas das ruas. Na década seguinte, pavilhões desocupados passaram a abrigar o Instituto de Malariologia e uma fábrica de inseticidas organoclorados, como o hexaclorociclohexano, conhecido como pó de broca, que pode causar câncer, má-formação fetal, abortos espontâneos e alterações no sistema nervoso. Anos depois, a fábrica fechou, porém, toneladas de

contaminantes ficaram abandonados, expondo as pessoas ao risco de doenças, além de gerar a poluição do solo, com prejuízos a toda a cadeia alimentar (Grigori, 2021).

Anos depois, em Volta Redonda - outro município localizado no estado do Rio de Janeiro, na região do Médio Paraíba -, foi identificada uma área residencial contaminada por resíduos industriais siderúrgicos (Pagliari, 2021). Tal fato levou a Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP), da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), iniciar um estudo de contaminação da área e suas possíveis repercussões sobre a saúde da população exposta (Moreira, 2014).

Outra possível consequência negativa sobre a saúde de populações expostas a resíduos industriais, pode ser a piora da qualidade do sono, o que, por sua vez, pode acarretar variados distúrbios de saúde. Destacam-se: níveis alterados de hormônios essenciais para a regulação do apetite, como a leptina e a grelina (Cauter *et al.*, 2008), aumento do peso corporal (Chaput *et al.*, 2007), efeitos deletérios sobre o funcionamento do sistema imunológico (Gamaldo; Shaikh; Mcarthur, 2012; Eriksson; Pershagen, 2018), influência no desenvolvimento de doenças nas quais a desregulação imunológica é comum, como as doenças cardiovasculares, metabólicas, autoimunes e neurodegenerativas (Besedovsky; Lange; Haack, 2019), além do agravamento de quadros álgicos (Roizenblatt *et al.*, 2012).

O presente estudo apresenta duas etapas principais: 1) Revisão de Escopo para avaliar a possibilidade de metais e hidrocarbonetos monoaromáticos atuarem como possíveis desreguladores endócrinos (DEs) nos seres humanos; 2) Estudo de caso, baseado em pesquisa prévia, iniciada em 2014, pela Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP), da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) intitulado “Qualidade do sono em população exposta a metais presentes em resíduos de uma indústria siderúrgica”, com o objetivo de investigar se a exposição a metais e ao tolueno, sabidamente presentes nos resíduos industriais e de escória de aciaria da Companhia Siderúrgica Nacional (CSN) e identificados como fontes de contaminantes ambientais (ATSDR, 2022b), influencia a qualidade do sono de adultos moradores de condomínio residencial de Volta Redonda (Moreira, 2014).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 MEIO AMBIENTE E SAÚDE PÚBLICA

Em 2016, uma avaliação global realizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) verificou que 24,3% de todas as mortes no mundo foram atribuídas a fatores ambientais (World Health Organization, 2016). Assim 23,1% das causas relativas aos “anos de vida perdidos ajustados por incapacidade” (DALYs – *Disability Adjusted Life Anos*) foram relacionadas a fontes ambientais (World Health Organization, 2016). Nesse contexto, a importância da preservação do meio ambiente tem sido reconhecida como parte fundamental para o bem-estar dos povos e o desenvolvimento econômico do mundo inteiro, assim como um dever de todos os governos (United Nations, 1972). Desse modo, cada vez mais exige-se dos países que o desenvolvimento econômico não ocorra em detrimento da saúde das populações, assim como da degradação do meio ambiente, conforme verifica-se nos 17 objetivos de desenvolvimento do milênio. Entre as metas para a preservação da vida na Terra, estão presentes a “saúde e bem-estar”, “água potável e saneamento”, “indústria, inovação e infraestrutura” e “consumo e produção responsáveis” (Nações Unidas Brasil, 2021). Considerando que a siderurgia consiste em uma atividade produtiva com diversas possibilidades de produção de resíduos com potencial pressão sobre o meio ambiente (Murakami, 2014) e também, sobre a saúde humana, o monitoramento ambiental e de saúde das populações adjacentes se faz necessário.

No Brasil, existem mecanismos oficiais através dos quais procura-se garantir a proteção da saúde das populações expostas a substâncias químicas. O Ministério da Saúde possui um sistema de vigilância que avalia a exposição humana a contaminantes químicos, constituído pela “Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Contaminantes Químicos” (Vigipeq) e a “Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Solos Contaminados” (Vigisolo) que utiliza o “Sistema de Informação de Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Áreas Contaminadas” (Sissolo) para o cadastro de populações expostas ou potencialmente expostas (ATSDR, 2022b) aos agentes químicos contaminantes. Durante a implantação dessas vigilâncias, foram selecionadas como substâncias prioritárias os agrotóxicos, o amianto, benzeno, chumbo e mercúrio (Brasil, 2022). Estima-se que em 2004 pelo menos 4,9 milhões de mortes (cerca de 8% do total) ocorreram a partir da exposição ambiental a produtos químicos. Os maiores contribuintes para poluição ambiental foram a fumaça do uso de combustíveis fósseis, poluição do ar e tabagismo passivo, seguidos por partículas ocupacionais, produtos químicos envolvidos em intoxicações agudas e pesticidas envolvidos em autoenvenenamentos (World Health Organization, 2021).

Entre os elementos químicos envolvidos nos efeitos potencialmente danosos à saúde em geral, estão os metais. Dados de exposição a elementos tóxicos relatados pelo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2007–2012 demonstraram que, em aproximadamente 50% da população dos Estados Unidos da América (EUA) de seis anos ou mais, a combinação de chumbo, cádmio, mercúrio e arsênio foi detectada em amostras de sangue ou urina acima dos respectivos valores de referência da população (Shim *et al.*, 2017). Não por acaso, arsênio, cádmio, chumbo e mercúrio estão entre os elementos químicos de preocupação da OMS, pelo potencial que possuem de causar danos à saúde (World Health Organization, 2020).

Como aspecto negativo desta situação, nem todos os países realizam biomonitoramento e/ou regulam apropriadamente o uso das substâncias químicas e, conseqüentemente, não possuem dados oficiais sobre o adoecimento da população por exposição química. Para ilustrar, por exemplo, em 2020, apenas 41% dos países confirmaram que possuíam controles legais sobre a produção, importação, venda e uso de tintas de chumbo. Dessa forma, a carga total das doenças ocasionadas pela exposição de produtos químicos ainda não pôde ser avaliada em nível global (World Health Organization, 2021).

2.1.1 Contaminação Ambiental e Saúde das Populações Expostas

O solo é formado por camadas de material orgânico e inorgânico. A camada orgânica deriva da decomposição de animais e plantas e concentra-se na parte superior. A porção inorgânica do solo é formada por fragmentos de rochas. A poluição do solo é determinada pela presença de produtos químicos tóxicos (poluentes ou contaminantes) em concentrações altas o suficiente para representar risco para a saúde humana ou para os ecossistemas. A poluição dos solos pode ocorrer tanto por componentes naturalmente presentes, porém em níveis elevados, como também por ação antropogênica, isto é, pela atividade humana. Os principais poluentes encontrados nesse compartimento ambiental são os hidrocarbonetos de petróleo, os metais (como o chumbo, cádmio, mercúrio, cromo e arsênio), os pesticidas e os solventes. Um solo poluído poderá apresentar-se com redução da fertilidade, aumento da erodibilidade e da salinidade, pode liberar gases poluentes, além de gerar a contaminação de alimentos (Equipe Ecycle, 2023; Environmental Pollution Centers, 2023).

A Agência para Substâncias Tóxicas e Registro de Doenças (ATSDR) define como “locais de reutilização de terra” aqueles onde podem existir resíduos potencialmente perigosos ou contaminados, incluindo três tipos principais: i) campos abandonados (“*brownfields*”); ii) “*superfund*”, locais onde sabidamente são depositados materiais perigosos e iii) áreas

subterrâneas de armazenamento de petróleo, etc (ATSDR, 2022a). Os poluentes ou contaminantes podem concentrar-se em diferentes compartimentos do ambiente, como por exemplo, no solo, nos sedimentos, nas rochas, nos materiais utilizados para aterrar os terrenos, nas águas subterrâneas ou até em componentes de construções (São Paulo, 2021).

A exposição química a solos contaminados é uma preocupação mundial para a Saúde Pública, principalmente nos solos residenciais onde as crianças podem contaminar-se por ingestão, inalação ou contato dérmico, ou onde trabalhadores também podem estar mais expostos, apesar de nem sempre haver concordância quanto à magnitude dos valores de referência que devem ser aplicados entre as instituições competentes (Jennings, 2013).

2.1.2 Toxicologia e Toxicologia Ambiental

A toxicologia consiste no estudo dos venenos e os efeitos adversos de agentes químicos, físicos ou biológicos nos organismos vivos e no ecossistema, incluindo a prevenção e a melhoria de tais efeitos (Schreiber, 2020; Society of Toxicology, 2021). Alguns autores referem-se à toxicologia como a “Ciência da Segurança” porque se refere a uma área que evoluiu de um ramo direcionada ao estudo de venenos e efeitos adversos de exposições químicas, para uma ciência voltada ao estudo da segurança. Nesse sentido, a toxicologia usa a ciência para prever e conhecer como os componentes químicos podem causar danos e, em seguida, divulga tais informações para favorecer a Saúde Pública (National Institute of Environmental Health Sciences, 2021). Baseada em crescente preocupação com a poluição e a degradação dos ecossistemas, assim como suas potenciais consequências sobre a saúde das populações afetadas, a Toxicologia Ambiental é um campo de estudo que se originou em meados do século XX com a finalidade de avaliar a presença das substâncias tóxicas, de forma particular, no meio ambiente (Corfield, 2013).

Os efeitos tóxicos são mediados por produtos químicos que alteram moléculas, células e processos fisiológicos do corpo. Nesse sentido, “ambiente” pode ser entendido também como o componente químico interno do corpo. As “exposições” são as quantidades de produtos químicos biologicamente ativos nesse ambiente interno e que não se restringiriam a agentes tóxicos que entram no corpo a partir do ar, da água ou dos alimentos, mas também, a componentes químicos produzidos por inflamação, estresse oxidativo, peroxidação lipídica, infecções, flora intestinal entre outros processos naturais (Rappaport; Smith, 2010).

No presente estudo, os elementos químicos de interesse correspondem aos metais: cádmio, chumbo, manganês e níquel e ao hidrocarboneto tolueno, cujas principais rotas de exposição para os humanos compreendem a digestiva, a inalatória e a dérmica (ATSDR, 2022c).

2.1.2.1 Agentes Químicos – Aspectos Gerais

2.1.2.1.1 Cádmio

a) Propriedades e Usos

O cádmio é um metal macio, maleável, branco azulado encontrado em minérios de zinco e, em muito menor grau, no mineral de cádmio *greenockite*. Descoberto na Alemanha em 1817, foi inicialmente usado como pigmento devido à sua capacidade de produzir cores brilhantes de amarelo, laranja e vermelho. O cádmio tornou-se um metal importante na produção de baterias recarregáveis de níquel-cádmio (Ni-Cd) e como revestimento de proteção anticorrosiva para ferro e aço. Atualmente, o cádmio é utilizado industrialmente em baterias, ligas, revestimentos (galvanoplastia), células solares, estabilizadores de plástico e pigmentos. O cádmio também é empregado em reatores nucleares, onde atua como um absorvedor de nêutrons. China, Coreia do Sul e Japão são os principais produtores de cádmio do mundo, seguidos pela América do Norte (OSHA, 2022).

b) Meio Ambiente

Grande quantidade de cádmio é liberada no ambiente, sendo encontrado na crosta terrestre em combinação com o zinco, também podendo ser encontrado no ar, em decorrência da atividade vulcânica e dos incêndios florestais, ou nos rios, através do intemperismo das rochas (Fatima *et al.*, 2019).

Como óxido, cloreto e sulfato, o cádmio pode estar presente no ar como partículas ou vapores (de processos de alta temperatura), podendo ser transportado a longas distâncias na atmosfera, onde poderá se depositar nos solos e nas superfícies das águas. Sua mobilidade, entretanto, depende de fatores, como o potencial hidrogeniônico (pH) e a quantidade de material orgânico, ao qual pode se ligar, sendo absorvido por vegetais. A forma insolúvel é a que se deposita e é absorvida nos sedimentos, enquanto a forma solúvel migra através da água (ATSDR, 2012).

c) Exposição

A principal rota de exposição ao cádmio ocorre principalmente por meio da ingestão de alimentos contaminados, porém, a sua inalação quando presente em poeiras pode ser outra via de contaminação, principalmente para pessoas que vivem perto de indústrias emissoras de cádmio. O tabaco também é identificado como uma via de exposição, além da mineração dos metais não ferrosos e a liberação de rejeitos industriais (ATSDR, 2012). Nos EUA, em não fumantes (as folhas de tabaco acumulam altos níveis de cádmio), a principal fonte de exposição é a alimentação, através da qual, vegetais folhosos como alface e espinafre, batata, amendoim, soja e sementes de girassol contêm altos níveis de cádmio (ATSDR, 2012).

Trabalhadores podem ficar expostos durante a fundição e o refino de metais e durante a fabricação de baterias, plásticos, revestimentos e painéis solares. A expansão da indústria de reciclagem de baterias de Ni-Cd também é outra fonte de exposição ao cádmio, assim como a galvanoplastia, usinagem de metais, soldagem e pintura. De forma semelhante, trabalhadores que operam em aterros sanitários, reciclagem de peças eletrônicas ou reciclagem de plásticos, assim como trabalhadores de compostagem e coletores de resíduos, estão potencialmente expostos à poeira que pode conter cádmio. Outra fonte de exposição consiste na incineração de resíduos urbanos (OSHA, 2022). Como biomarcadores, são utilizados urina, fezes, sangue, cabelo, além do tecido renal e hepático (ATSDR, 2012).

d) Toxicocinética

O cádmio é absorvido principalmente pelo trato respiratório e em menor escala pelo trato gastrointestinal, sendo a absorção cutânea considerada relativamente pequena (Genchi *et al.*, 2020). Alguns fatores podem influenciar a eficiência da inalação e absorção oral do cádmio. Por exemplo, na fumaça do cigarro há maior eficiência de absorção devido ao pequeno tamanho da partícula. Por outro lado, a absorção de cádmio no trato gastrointestinal é aumentada nos indivíduos com baixos níveis séricos de ferro (ATSDR, 2012). Após a absorção, é transportado para a corrente sanguínea via eritrócitos e albumina e então acumulado nos rins, fígado e intestino (Genchi *et al.*, 2020). A concentração urinária de cádmio é proporcional à concentração no rim e possui meia-vida de 10 a 30 anos (Järup; Åkesson, 2009).

e) Toxicodinâmica

Os rins, os pulmões e os ossos são os principais órgãos afetados pelo cádmio (ATSDR, 2012). O fígado e os rins são sensíveis aos efeitos tóxicos do cádmio, provavelmente devido à capacidade desses tecidos de sintetizar metalotioneínas (MT), que são proteínas que se ligam

ao cádmio (Genchi *et al.*, 2020). Lesões renais precoces podem ser identificadas em concentrações urinárias de 0.5 a 3 $\mu\text{g g}^{-1}$ de creatinina (Järup; Åkesson, 2009).

A toxicidade ao cádmio baseia-se na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), resultando em grande potencial carcinogênico e danos em diversas estruturas, como nos fosfolipídios presentes nas membranas das células, no ácido nucleico que compõe o ácido desoxirribonucleico (DNA) e nas enzimas. Nos rins, o cádmio atua na atrofia dos túbulos proximais e em sua degeneração, podendo causar fibrose intersticial. No sistema esquelético, atua na inibição da atividade osteoblástica e conseqüentemente na síntese de matriz orgânica. Através da inalação, os pulmões sofrem lesões epiteliais que favorecem o aparecimento de câncer e fibrose pulmonar (ATSDR, 2012).

f) Fase Clínica

O cádmio e seus compostos são considerados carcinogênicos pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC/Grupo I) e *U.S. Environmental Protection Agency* (EPA). A ingestão de alimentos e água com altos níveis de cádmio gera diarreia, vômitos e pode levar à morte. Sua ingestão em longo prazo também pode causar danos aos rins, além de fragilidade óssea. No sistema endócrino foi verificada possível relação entre elevação dos níveis séricos de cádmio e o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo2, atrofia pancreática e pancreatite (ATSDR, 2012; Internationally Peer Reviewed Chemical Safety Information, 1997).

Em humanos, o comprometimento do sistema nervoso ocasionado pelo cádmio, de origem ocupacional, foi relatado a partir do caso de um homem de 47 anos, mecânico aeronáutico, que apresentava um quadro de polineuropatia periférica, com cinco anos de sensação de formigamento 'em luva e em bota', além de incoordenação bimanual (León-Ruiz; Jiménez-Jiménez; Benito-León, 2022).

2.1.2.1.2 Chumbo

a) Propriedades e Usos

O chumbo é um elemento encontrado em depósitos de minério de chumbo, distribuídos por todo o mundo, podendo ser detectado em diferentes compartimentos ambientais, como o ar, rios, lagos, oceanos, solo, assim como na cadeia alimentar. Este metal pode ser usado na produção de baterias, munições, produtos de metal (solda e tubos) e dispositivos para blindagem

de raios-X. Por questões de saúde, os níveis de chumbo da gasolina, tintas e produtos cerâmicos, calafetagem e solda de tubos foram reduzidos (ATSDR, 2020).

b) Meio Ambiente

Através da atmosfera o chumbo deposita-se nas águas superficiais e nos solos, sendo sua deposição maior, quanto mais próximo da fonte de emissão. De forma geral, partículas grandes depositam-se mais próximas das fontes de emissão, enquanto as menores podem ser transportadas para distâncias maiores (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2020).

c) Exposição

As principais rotas de entrada do chumbo inorgânico no organismo são a respiratória e a digestiva. A população pode estar exposta ao chumbo pelo ar, alimentos, água potável, solo e poeira, assim como a diversos produtos de consumo, como baterias, soldas, cerâmica, esmaltes, vidraria de cristal, cosméticos, tinturas de cabelo, joias, tiros e munições, materiais de pesca, brinquedos infantis, remédios e embalagens. Níveis mais altos de concentração podem ser vistos em trabalhadores, assim como em crianças que vivem em áreas contaminadas (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2020).

d) Toxicocinética

Uma vez absorvido, o chumbo chega ao sangue e segue para a distribuição no fígado, rins, medula óssea e cérebro, ou vai depositar-se nos tecidos mineralizados, promovendo o deslocamento do cálcio da matriz óssea. Nessa fase, a distribuição pelos tecidos depende da afinidade que possuem com o metal, gradiente de concentração e grau de perfusão sanguínea, sendo a aorta, o fígado e os rins, os compartimentos corporais onde encontram-se as maiores concentrações deste metal. A eliminação ocorre principalmente pela urina, de 75 a 80%, e pelas fezes (15%) (Moreira & Moreira, 2004).

e) Toxicodinâmica

O chumbo não desempenha nenhum papel fisiológico conhecido no organismo e, desta maneira, a exposição ao metal pode causar efeitos adversos em vários sistemas, tais como nervoso, urinário, gastrointestinal, reprodutor, endócrino e hematopoiético (Flora; Gupta; Tiwari, 2012). A substituição do cálcio pelo chumbo pode ocorrer em concentrações picomolares. Esta permuta afeta a ativação da proteína quinase C (PKC), normalmente realizada

pelo cálcio. A PKC regula a excitação neuronal em longo prazo e o armazenamento de memória, de modo que sua inibição resulta em prejuízo destas funções. Já a substituição do íon sódio pelo chumbo afeta gravemente a geração de potenciais de ação excitatórios e a captação de neurotransmissores como ácido gama-aminobutírico, colina e dopamina (Flora; Gupta; Tiwari, 2012).

A associação do chumbo inorgânico com a ocorrência de câncer pode ser explicada pelo estresse oxidativo induzido por este metal, em que a formação de EROs pode produzir efeitos genotóxicos. Entretanto, também pode ser explicada pela mimetização do cálcio, uma vez que este íon controla a proliferação, morte celular, vias de sinalização associadas à angiogênese e metástases (Coutinho, 2017).

f) Fase Clínica

De forma geral, a intoxicação pelo chumbo é chamada saturnismo, assim chamado em alusão ao deus Saturno, que os romanos acreditavam ser quem lhes concedeu esse metal (Wilke, 2021). Pode afetar diversos órgãos e, portanto, é marcada por sinais e sintomas inespecíficos que compreendem: redução da filtração glomerular, aumento da pressão arterial, diminuição da atividade de várias enzimas de biossíntese de heme, além de diminuição dos níveis de hemoglobina. Especificamente no sistema nervoso, o chumbo pode provocar a diminuição da função cognitiva, incluindo atenção, memória e aprendizagem; alterações do humor e comportamento; alterações neuromotoras e da função sensorial. No sistema reprodutivo, a intoxicação por chumbo pode provocar abortos espontâneos em mulheres e diminuição da qualidade e quantidade de espermatozóides em homens (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2020).

2.1.2.1.3 Manganês

a) Propriedades e Usos

Nas indústrias, o manganês é utilizado na produção do aço, mas também pode compor fogos de artifício, tintas, cosméticos, fertilizantes e pilhas, além de ser um elemento aditivo na gasolina para melhorar a octanagem (Agency For Toxic Substances And Disease Registry, 2014).

b) Meio Ambiente

O manganês é um elemento encontrado na natureza de modo espontâneo em diversos tipos de rochas e no solo, sendo este um elemento essencial para a manutenção da saúde. Está presente naturalmente em alimentos, na água e no ar, podendo ser adicionado em alimentos e em suplementos nutricionais (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2014). O manganês é um dos elementos mais comumente encontrado no meio ambiente, compreendendo aproximadamente 0,1% da crosta terrestre, estando presente em mais de 100 minerais, mas também pode ser liberado pela atividade vulcânica que o libera no ar. O meio ambiente também pode conter manganês a partir de emissões industriais, combustíveis fósseis e erosão de solos (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2014).

c) Exposição

A população em geral expõe-se ao manganês principalmente através da ingestão de alimentos, com a maior ingestão para vegetarianos que podem consumir uma proporção maior de nozes, grãos e legumes ricos em manganês, em comparação a não vegetarianos (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2014).

d) Toxicocinética

O manganês é um elemento essencial para a vida, fazendo parte na formação do osso e no metabolismo de aminoácidos, lipídios e carboidratos. A ingestão adequada em adultos varia de 2,3 mg/dia para homens e 1,8 mg/dia para mulheres, porém, apenas um pequeno percentual é absorvido (National Library of Medicine, 2001). A maior parte é absorvida pelo trato gastrointestinal por meio da ingestão de água e alimentos. Também é absorvido pela inalação e uma ínfima parte pela derme. A bioacumulação ocorre principalmente no fígado, cérebro e ossos e sua excreção ocorre em grande parte a partir do metabolismo hepático, sendo conjugado com a bile e eliminado pelas fezes. Parte do manganês excretado é reabsorvido pela circulação êntero-hepática e uma pequena fração é eliminada pela urina, pelo suor e na amamentação (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2014).

A meia vida do manganês no cérebro não conseguiu ser estimada, enquanto para o restante do corpo foi de duas a cinco semanas (Saric; Lucchini, 2007). Nos ossos varia entre oito e nove anos (O'Neal; Zeng, 2015).

e) Toxicodinâmica

O sistema nervoso central é a parte do corpo mais afetada pelo manganês. Desta forma, inibe a função enzimática mitocondrial de células neuronais, bem como atua na destruição

seletiva de neurônios dopaminérgicos. Os mecanismos para que isto aconteça ainda estão sendo analisados, mas estudos sugerem que o íon Mn^{+2} atua de modo a aumentar a produção de radicais livres, EROs, além de outros metabólitos citotóxicos, somado a uma depleção do sistema antioxidante celular (Agency For Toxic Substances And Disease Registry, 2014).

f) Fase Clínica

A toxicidade pelo manganês ocasiona alterações neurológicas que variam desde mudanças comportamentais a transtornos do sistema extrapiramidal, envolvendo a movimentação. Além disso, a inalação de níveis altos de manganês pode causar resposta inflamatória pulmonar, além do aumento na susceptibilidade a infecções. No sistema reprodutor, estudos descreveram danos ao esperma, diminuição da libido e impotência sexual em trabalhadores expostos a grandes concentrações de manganês (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2014).

A relação entre a alta exposição ao manganês e alterações no sistema nervoso central foi relatada em um estudo transversal com 90 trabalhadores (58 homens e 32 mulheres) de uma fábrica de baterias, dos quais 11 homens foram considerados como altamente expostos ao dióxido de manganês (MnO_2). Nesse estudo, foi verificado “o índice palidal”, que consiste na razão da intensidade do sinal entre o globo pálido e a substância branca subcortical em planos de ressonância magnética e que determina a deposição do manganês no globo pálido, região cerebral onde mais se acumula o metal. Como resultado, o índice esteve aumentado em pessoas expostas, além de ter sido correlacionado positivamente com a exposição cumulativa (Dietz *et al.*, 2001; Jensen *et al.*, 2022).

2.1.2.1.4 Níquel

a) Propriedades e Usos

O níquel é um metal duro, branco-prateado, com propriedades adequadas para combinar-se com outros metais (como ferro, cobre, cromo e zinco) formando misturas, chamadas “ligas”, que são usadas na fabricação de moedas e bijuterias. Os compostos de níquel também são usados para niquelar, colorir cerâmicas e como catalisadores. A maior parte, entretanto, é usada na fabricação do aço inoxidável (ATSDR, 2005).

b) Meio Ambiente

O níquel é encontrado naturalmente na crosta terrestre, além de poder compor meteoritos e pedaços de minerais no fundo dos oceanos. Parte do níquel liberado também acaba no solo ou em sedimentos, onde liga-se fortemente a partículas contendo ferro ou manganês, sendo que, em condições ácidas, torna-se mais móvel, podendo infiltrar-se nas águas subterrâneas. Na atmosfera, pode ser liberado em decorrência da mineração, da atividade fabril, assim como a partir de incineradores de lixo. Na água e nas águas residuais, o níquel pode existir dissolvido em água ou ligado ao material suspenso na água, além de não parecer concentrar-se nos peixes, apesar de algumas plantas poderem absorvê-lo (ATSDR, 2005).

c) Exposição

Os alimentos são a principal fonte de exposição ao níquel, porém, também pode haver exposição durante a inalação, a ingestão de água ou durante o fumo. Outra via de exposição compreende o contato com a pele através do solo, da água ou de metais que contêm níquel em sua composição. A exposição de um feto ao níquel ocorre através do sangue materno; os lactentes são expostos por meio da amamentação, apesar de neste caso, a concentração ser considerada baixa (ATSDR, 2005).

d) Toxicocinética

Após a exposição por inalação, cerca de 20–35% do níquel depositado nos pulmões dos humanos é absorvido pela corrente sanguínea, mas a absorção pelo trato respiratório é dependente da solubilidade do composto de níquel. O níquel também pode ser absorvido por via oral, principalmente quando presente na água potável, comparado à sua presença nos alimentos. Pela pele, a absorção do níquel é menor, podendo não alcançar a corrente sanguínea (ATSDR, 2005). O níquel é distribuído através do sangue, ligando-se à albumina e a proteínas (Buxton *et al.*, 2019) e sua eliminação ocorre principalmente através da urina (Schaumloffel, 2012).

e) Toxicodinâmica

Os mecanismos moleculares da toxicidade induzida pelo níquel ainda não estão claros, porém, as disfunções mitocondriais e estresse oxidativo possuem importante papel na toxicidade exercida pelo metal (Genchi *et al.*, 2020). O envenenamento agudo por níquel por inalação ou ingestão de carbonil de níquel ou compostos de níquel solúveis pode causar cefaleia, vertigem, náusea, vômito, efeitos nefrotóxicos e pneumonia (Klein; Costa, 2007). Os efeitos crônicos foram relatados a partir da exposição por inalação em trabalhadores de refinaria

e de chapeamento de níquel e incluem rinite, sinusite, perfurações de septo nasal e asma. O níquel também é hepatotóxico podendo induzir a peroxidação lipídica sistêmica (Klein; Costa, 2007).

f) Fase Clínica

De forma geral, a exposição da população ao níquel através de alimentos, água potável e ar urbano é baixa, e, portanto, efeitos graves à saúde pelo metal merecem investigação a partir de outras fontes. O efeito prejudicial à saúde mais comum, entretanto, consiste na dermatite de contato alérgica provocada pelo contato prolongado da pele de indivíduos sensibilizados com níquel e os trabalhadores das indústrias produtoras e usuárias de níquel podem estar expostos a concentrações mais altas comparados à população em geral (Schaumlöffel, 2012). Quando a exposição é suficiente para gerar efeitos mais graves sobre a saúde, o níquel pode comportar-se como um agente hematotóxico, imunotóxico, neurotóxico, genotóxico, nefrotóxico e hepatotóxico, além de causar toxicidade reprodutiva e pulmonar (Deng *et al.*, 2016).

2.1.2.1.5 Tolueno

Hidrocarbonetos são compostos que podem ser alifáticos, alicíclicos e aromáticos, saturados e insaturados, voláteis, líquidos e sólidos e que podem ser captados a partir do petróleo (por exemplo, gasolina, querosene, aguarrás, nafta de petróleo, éter de petróleo, óleo mineral de vedação), a partir do alcatrão de carvão (benzeno, tolueno, xileno) e a partir da madeira de pinho (terebintina) (Koss; Tesseraux, 1999).

a) Propriedades e Usos

Conhecido como “cola de sapateiro”, o tolueno (metil-benzeno; C_7H_8) é um hidrocarboneto monoaromático, inflamável, incolor, volátil, de odor característico, comumente utilizado como solvente (substituto do benzeno). Também participa da composição de produtos químicos orgânicos, como uretano, poliuretano e benzeno, e da fabricação de polímeros e borracha (Ecycle, 2022). O carvão e óleo mineral são os materiais essenciais para a produção de tolueno industrial. O tolueno purificado contém menos de 0,01% de benzeno, enquanto o tolueno usado industrialmente pode conter 10-20% de benzeno, além de outros hidrocarbonetos (Koss; Tesseraux, 1999).

b) Meio Ambiente

A maior parte do tolueno lançada no meio ambiente é oriunda do uso da gasolina e do refinamento de petróleo (Ecycle, 2022). As principais fontes de emissões são veículos automotores, tintas e revestimentos, extensões afixadas de adesivos, indústria de óleo mineral, uso industrial de tolueno e incêndios de madeira (Koss; Tesseraux, 1999).

c) Exposição

O ar poluído por exaustão de veículos motorizados, nas proximidades de fontes industriais e de postos de gasolina, assim como o ambiente doméstico são locais com potencial fonte de exposição da população em geral ao tolueno, assim como os trabalhadores envolvidos na sua produção ou uso. Além disso, o tolueno é um componente da fumaça do tabaco e também pode decorrer da inalação com fins de abuso (Forster; Tannhauser; Tannhauser, 1994), sendo sua concentração de referência estimada em 5 mg/m³ pela *Environmental Protection Agency* (EPA) (United States Department of Labor, 2022).

d) Toxicocinética

Os seres humanos absorvem 40-60% do tolueno inalado; a absorção dérmica de tolueno do ar atinge no máximo 1% da inalatória. Por via oral, o tolueno é quase completamente absorvido. A distribuição no organismo é influenciada pelo conteúdo lipídico dos tecidos e órgãos, assim como sua excreção é mais lenta, quanto maior a quantidade de gordura corporal (Koss; Tesseraux, 1999). A transformação metabólica é realizada principalmente no fígado, interferindo na biotransformação de outras substâncias relacionadas, como a do benzeno, estireno, xileno e tricloroetano. Aproximadamente 80% do tolueno inalado é eliminado por via renal e a meia-vida de eliminação do tecido adiposo subcutâneo de humanos varia entre 0,5 e 2,7 dias, e do sangue entre seis e oito horas (Koss; Tesseraux, 1999).

e) Toxicodinâmica

A exposição ao tolueno presente no ar pode causar irritação sensorial (nos olhos e nas vias respiratórias superiores) e depressão do sistema nervoso central nos seres humanos. Quando as exposições são prolongadas ou repetidas, pode haver prejuízos neurofisiológicos e deficiência adquirida da visão de cores, além de deficiências em crianças se a substância for usada durante a gravidez (Wang *et al.*, 2020). Outros efeitos na saúde incluem danos imunológicos, renais, hepáticos e reprodutivos. Não há evidências, entretanto, que o tolueno tenha potencial carcinogênico (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2017).

f) Fase Clínica

O tolueno, assim como outros solventes, provoca efeitos neurotóxicos, classificados em três padrões clínicos: a) estados narcóticos horas após a exposição e, em doses mais baixas, alternância do humor e alteração da qualidade do sono; b) síndrome pseudoneurastênica em sujeitos expostos repetidamente (labilidade mental e autonômica persistente, distúrbios do sono e fadiga crônica); c) síndrome psico-orgânica em exposições crônicas, incluindo mudanças mais profundas e estáveis no desempenho mental, coordenação sensoriomotora e de personalidade. A inalação de longo prazo está relacionada a distúrbios hepáticos e cardíacos, bem como a lesões na medula óssea e alterações no hemograma, embora tais dados não permitam quantificar a influência do benzeno, que pode estar presente como impureza no tolueno (Koss; Tesseraux, 1999).

2.2 EXPOSSOMA E DESREGULADORES ENDÓCRINOS (DEs)

A necessidade de considerar exposições combinadas de diferentes fontes que alcançam o ambiente químico interno levou ao surgimento do conceito de expossoma que consiste em uma medida cumulativa de influências ambientais e respostas biológicas associadas, incluindo exposições ao ambiente, dieta, comportamento e processos endógenos ao longo da vida, apoiando-se em três domínios: os fatores internos que são peculiares aos indivíduos, como fisiologia, idade, morfologia corporal e genoma; os fatores externos gerais, que incluem condição socioeconômica, fatores sociodemográficos e o local de residência; e os fatores externos específicos, que englobam dieta, exposições ambientais e ocupacionais, estilo de vida, estresse, poluição, etc. (Olympio *et al.*, 2019; Rappaport; Smith, 2010). Nesse contexto, uma das possíveis explicações para que organismos vivos transferissem modificações biológicas ao longo de gerações subsequentes seria a exposição (cumulativa ou não) a desreguladores endócrinos.

O sistema endócrino é essencial para o controle homeostático do corpo através da integração de *inputs* sensoriais e respostas hormonais que controlam padrões autonômicos, comportamentais e endócrinos. Para manter ou restaurar a homeostase, o arcabouço anatômico e fisiológico principal dessa rede finamente integrada de entradas e saídas neurais e humorais corresponde ao eixo hipotalâmico-pituitário/hipofiseal (eixo HP), que compreende o ramo hipotálamo-adenohipofiseal (HA) e o ramo hipotálamo-neurohipofiseal (HN) e controlam, através de cascatas de eventos hormonais, o metabolismo, a reprodução, o crescimento, a lactação, a secreção láctea, o balanço hídrico, etc. (Graceli *et al.*, 2020). Sintetizado pelo hipotálamo lateral e zona incerta, o hormônio concentrador de melanina é um neurotransmissor

peptídico produzido em mamíferos e distribuído amplamente pelo cérebro, com a função de integrar funções homeostáticas e padrões comportamentais, entre eles, o sono (Potter; Burgess, 2022).

Desregulador endócrino (DE) é um termo genérico empregado para designar um grupo heterogêneo de substâncias ou de elementos químicos com o potencial de alterar o funcionamento do sistema endócrino, mesmo em baixas doses (Papalou *et al.*, 2019; Birnbaum, 2012; Egalini *et al.*, 2022; Graceli *et al.*, 2020). Desse modo, efeitos em baixas doses classicamente podem compreender quaisquer mudanças biológicas: a) que ocorram dentro da faixa de exposições típicas em humanos; b) que ocorram em doses menores do que as utilizadas em protocolos-padrão de avaliações toxicológicas tradicionais; 3) observadas abaixo da mais baixa dose capaz de provocar mudanças ou danos biológicos para um elemento ou substância química específicos (LOAEL - *Lowest-observed-adverse-effect level*); ou, por fim, d) ocasionadas por uma dose administrada a um animal com concentrações sanguíneas do elemento/substância química estudado, na faixa encontrada na população humana não exposta ocupacionalmente. Além disso, modificações fisiológicas podem ser desencadeadas a partir de “baixas doses” que variam numa escala de picomolar (ρ) a micromolar (μ) (Vandenberg *et al.*, 2012), suficientemente capazes de provocar efeitos adversos à saúde em um organismo ou em sua progênie (World Health Organization, 2002). Em outras palavras, os DEs podem provocar curvas de dose-resposta não monotônicas, pois interagem e ativam receptores hormonais de maneira não linear, o que leva a uma curva em forma de U ou em forma de U invertido (Vandenberg *et al.*, 2012). Essa concepção diferencia-se em parte da clássica proferida por Paracelso (século XVI) quem eternizou a frase: “A dose faz o veneno” (Lagarde *et al.*, 2015), o que não necessariamente ocorre. A duração da exposição, assim como a suscetibilidade do indivíduo também são fatores importantes para os efeitos produzidos pelos DEs e, da mesma forma que outros agentes toxicantes, em altas doses podem provocar estresse oxidativo suficiente para interromper outras atividades celulares (Leung, 2023).

Os mecanismos de desregulação endócrina ocorrem a partir da interação de uma substância química com um componente molecular do sistema endócrino, como um receptor ou uma enzima (Marty *et al.*, 2018). Entretanto, além de efeitos pontuais, existe a possibilidade de que danos distintos à saúde humana ocorram a partir da exposição a vários agentes químicos ao mesmo tempo, quando comparado à atuação de um único agente (Ribeiro; Ladeira; Viegas, 2017). Em animais e em humanos, os Desreguladores endócrinos podem deflagrar as bases para o início de doenças que ocorrem tardiamente na vida, modificando interações genético-ambientais por meio de alterações fisiológicas, celulares, moleculares e epigenéticas. Uma das

limitações desse campo de pesquisa consiste nas discussões acerca dos elos causais entre a exposição e a manifestação da doença ou outros desfechos, uma vez que se apoiam principalmente em modelos animais, restringindo a inferência em humanos. Dados epidemiológicos, porém, têm demonstrado maior consistência quanto à relação exposição *versus* doença (Gore *et al.*, 2015).

Os desreguladores endócrinos podem ser encontrados em itens de uso diário, como alimentos e cosméticos, assim como em produtos agrícolas e industriais, de higiene pessoal e até em itens infantis. Exemplos de DE comuns e mais estudados são as bifenilas policloradas (BPC), retardadores de chama, dioxinas, fitoestrógenos, pesticidas, bisfenol A (BPA) e ftalatos (Editorial The Lancet, 2021; Gore *et al.*, 2014). Em ambientes contaminados por substâncias químicas industriais a exposição aos desreguladores endócrinos é relativamente elevada, pois podem penetrar no solo e afetar a água (lixiviação); são levadas por microrganismos, algas e plantas, até atingirem o reino animal, nos diversos níveis da cadeia alimentar, onde, no topo, incluem os seres humanos, que terão um maior acúmulo destas substâncias nos seus tecidos (Gore *et al.*, 2014).

Além dos desfechos muitas vezes imprevistos provocados por elementos ou substâncias químicas sobre a saúde, um efeito menos estudado, refere-se ao sono. Sabe-se que alguns agentes químicos podem afetar diversos sistemas neurológicos e teriam o potencial de interferir nos finos mecanismos neurais capazes de produzir padrões fisiológicos que deflagram comportamentos, além de respostas somáticas e viscerais. Outra explicação para tais efeitos, não necessariamente exclusivo, consiste no fato de que tais substâncias poderiam comportar-se como desreguladores endócrinos e, assim, afetar tais sistemas neurais por mecanismos mais indiretos, via modulação endócrina capaz de modular o ciclo vigília-sono (World Health Organization, 2002; Papalou *et al.*, 2019; Kwiatkowski *et al.*, 2016).

2.3 SONO

2.3.1 Fisiologia do Sono

Diariamente e em condições fisiológicas, os seres humanos passam quase um terço de suas vidas dormindo, o que, para os homens primitivos, poderia representar grande vulnerabilidade, considerando a presença frequente e iminente de predadores. Sugere-se que, do ponto de vista evolutivo, se o sono não fosse importante para os seres humanos, teria desaparecido (Walker, 2017). O sono foi definido como “o estado intermediário entre a vigília

e a morte; a vigília corresponderia ao estado ativo de todas as funções animais e intelectuais, e a morte como a suspensão total” [MacNish *apud* (Kryger; Roth; Dement, 2011)]. Tal frase ilustra a dicotomia conceitual histórica da pesquisa do sono, considerado, por um lado, como um processo passivo; por outro, como um processo ativo (Kryger; Roth; Dement, 2011).

Décadas de estudos depois, essa dicotomia foi superada e atualmente, o sono pertence, assim como outras variáveis fisiológicas, a um conjunto de padrões rítmicos relatados ao longo dos séculos. Por exemplo, há muito se conhece o aspecto variável da frequência cardíaca, da temperatura corporal e da pressão arterial, níveis hormonais, número de células do sistema imunológico, assim como a variação diária da apresentação de estados mórbidos, como crises asmáticas e dos sintomas da gota (Lemmer, 2009; Duarte, 2018; Ferreira de Andrade, 2018). Embora seja evidente a dinamicidade dos padrões vigília-sono, tal comportamento não ocorre primariamente a partir de “pistas externas”. Isso foi observado em 1729, por Jean-Jacques De Mairan, que fez o primeiro relato científico de um fenômeno temporal-cíclico observado em um ser vivo, uma espécie de arbusto (“mimosa pudica”), que apresentava movimentos de abrir e fechar as folhas, que pareceram ter relação com o dia e a noite. Essa suspeita levou-o a colocar a planta em um porão, impedindo a entrada da luz, porém, observou que os movimentos das folhas se mantinham. Hoje em dia, sabe-se que as variações biológicas relacionadas ao tempo são dependentes de mecanismos endógenos do organismo, entretanto, fatores externos como a luz, funcionariam como moduladores desses padrões (Jansen *et al.*, 2007). Esses fatores externos são conhecidos como *zeitgebers* (em alemão, “aquele que impõe o tempo”), que ajustam os ritmos biológicos ao ambiente (Vitaterna; Takahashi; Turek, 2001; Kandel *et al.*, 2014).

Por causa do característico padrão de ritmicidade, a pesquisa do ciclo vigília-sono está inserida no campo da cronobiologia, entendida como uma subdisciplina da biologia que aborda o ritmo de eventos biológicos, especialmente fenômenos repetitivos ou cíclicos. Eventos fisiológicos rítmicos, manifestam-se nos seres unicelulares, assim como em toda a escala filogenética (Vitaterna; Takahashi; Turek, 2001). Os padrões de ritmicidade são estabelecidos por mecanismos genéticos, capazes de antecipar-se a fatos externos, selecionados ao longo da evolução. A variação temporal dos ritmos determina os seus tipos: i) circadianos (*circa + diem*), ou seja, com duração aproximadamente 24 horas (24 ± 4 horas); ii) ultradianos, com período menor que 20 horas; iii) infradianos, com período maior que 28 horas (Jansen *et al.*, 2007).

O sistema de temporização circadiano (que ocorre em torno de 24 horas) possui como componentes centrais a retina, a glândula pineal e o núcleo supraquiasmático (NSQ), que consiste em uma rede de neurônios localizada no hipotálamo, no cérebro; além de osciladores

periféricos, como as glândulas adrenais (Duarte, 2018). Nos mamíferos, o NSQ é o sincronizador biológico endógeno e recebe informações luminosas provenientes da retina através do trato retino-hipotalâmico. Projeções deste núcleo fazem sinapse com outros núcleos hipotalâmicos, como o núcleo paraventricular o qual envia axônios para a medula espinhal ao nível de T1 a T2, influenciando neurônios pré-ganglionares simpáticos; neurônios pós-ganglionares, por sua vez, inervam a glândula pineal, que sintetiza a melatonina (Nishida, 2011), hormônio que modula a expressão dos *clock genes*, que atuam como reguladores do ritmo circadiano em nível molecular. A síntese da melatonina ocorre predominantemente à noite a partir de comandos do NSQ e sincronizada com o ciclo claro/escuro pelas células ganglionares fotossensíveis da retina, cujas projeções para o NSQ transmitem as informações provenientes do ambiente (Cipolla-Neto; Amaral, 2018).

O NSQ mantém a sincronia de uma diversificada rede de relógios periféricos através de sinais que envolvem ritmos fisiológicos diretos (como a temperatura corporal), o sistema nervoso autonômico e sinais neuroendócrinos, inclusive o cortisol, como parte do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Considera-se que o NSQ promove o sono por meio da transmissão de sinais neurais que terminam no núcleo pré-óptico ventrolateral, uma das regiões cerebrais ativas durante o sono. Em contraste, o NSQ promove o despertar através da transmissão de sinais neurais que terminam em regiões promotoras de vigília, incluindo o *locus ceruleus*, o núcleo hipotalâmico lateral, a área tegmentar ventral e o núcleo dorsal da rafe. Além disso, o NSQ também se projeta para a glândula pineal, regulando, assim, a produção circadiana do hormônio melatonina (Cedernaes; Ramsey; Bass, 2020). Paralelamente e em conexão ao sistema de temporização circadiano, centrado no NSQ, uma rede de neurônios localizada no tronco cerebral, conhecida como “sistema de ativação ascendente” (constituída principalmente por neurônios monoaminérgicos e colinérgicos) desempenha papel essencial no controle do alerta (vigília) e de funções cognitivas, de memória e atenção (Kandel *et al.*, 2014b). É importante destacar que a atividade hormonal, caracterizada por mecanismos de *feedback* por si só, também está sujeita a padrões de ritmicidade fisiológicos (Behrends *et al.*, 1998). Por exemplo, os ritmos do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal originam a variação diária em diferentes vias essenciais à estabilidade hemodinâmica, metabolismo e inflamação. Estes ritmos se originam com o controle pelo NSQ das células produtoras de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) que induz oscilações diárias dos hormônios adrenocorticotrópico (ACTH) e cortisol (Cedernaes; Ramsey; Bass, 2020). Diferentemente, porém, de grande parte dos hormônios hipotalâmicos e hipofisários, como o ACTH, GH e prolactina, que apresentam ritmos circadianos, outros, como o LH e o FSH apresentam ritmos mensais (Young Jr, 2022).

Existem dois principais mecanismos de regulação do ciclo vigília-sono, que explicariam em parte a alternância característica deste comportamento. De forma geral, o “processo S” (“S”, referente a “*sleep*” em inglês) representaria a necessidade premente de sono: quanto mais tempo se passa acordado, maior a “pressão” para dormir, sendo este mecanismo influenciado pela sequência temporal dos estados comportamentais. Por outro lado, o “processo C” (“C”, referente a “*circadian*” em inglês), representaria a necessidade de despertar, sendo totalmente controlado pelo marcapasso circadiano, independentemente do estado comportamental (Beersma; Gordijn, 2007; Falup-Pecurariu et al., 2021). Em nível molecular, as oscilações entre “dormir” e “acordar” inseridas nos ritmos circadianos são regulados por um conjunto de genes, coletivamente chamados de “*clock genes*”, encontrados em animais que variam da mosca *Drosophila* aos seres humanos. Os produtos desses genes interagem dinamicamente para expressar padrões rítmicos de transcrição, tradução, processos bioquímicos, fisiológicos e comportamentais (Kumar, 2017). Essa regulação do ritmo circadiano acontece através de um mecanismo de *feedback*. As proteínas PER e TIM, codificadas pelos genes “*period*” e “*timeless*”, estão presentes em grande quantidade no núcleo celular durante a noite, e são quebradas conforme ocorre a exposição do indivíduo à luz. Quando todas as proteínas “PER” e “TIM” são degradadas, outras duas moléculas entram em ação: as proteínas “CLOCK” e “CYCLE”. Estas estruturas conectam-se formando um complexo, e posteriormente se associam aos genes “*period*” e “*timeless*”, ligando-os (ou seja, iniciando novamente a transcrição dos genes). Isso acontece, geralmente, por volta do meio-dia. Ao anoitecer, as proteínas “PER” e “TIM” já transcritas, inativam o complexo “CLOCK” e “CYCLE”, desligando sua própria produção. A partir deste momento, o ciclo se reinicia, com a quebra de “PER” e “TIM” ao longo do dia (Lima; Vargas, 2014). Desse modo, um ritmo circadiano cuidadosamente calibrado adapta nossa fisiologia às diferentes fases do dia (The Nobel Prize, 2017).

Baseado nisso, os cronotipos consistem na preferência de horários para realizar determinadas atividades, como a tendência de dormir em certas horas do dia. Outro aspecto corresponde à preferência de se alimentar em determinados horários, conhecido como “crononutrição” que estuda o impacto do momento da alimentação no bem-estar de um organismo. Irregularidades nesse ciclo comportamental poderia levar a problemas de saúde, entre eles, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e obesidade (Franzago *et al.*, 2023). A variação dos cronotipos na população segue uma distribuição normal e está ligada à exposição à luz; portanto, as características populacionais variam de acordo com a longitude, latitude entre outros fatores, como a duração do período interno de oscilação de um indivíduo, denominado τ

ou tau (Ashbrook *et al.*, 2020). Classicamente, existem três cronotipos: matutinos, vespertinos e intermediários, comumente identificados pelo questionário MEQ (*Morningness-Eveningness Questionnaire*). Diferentemente do cronotipo intermediário, que possui uma pontuação entre matutinos e vespertinos, um quarto cronotipo tem sido proposto, denominado bimodal, com características matutinas e vespertinas, com escores calculados a partir de logaritmo (Martynhak *et al.*, 2010; Tempaku *et al.*, 2017; Borgio *et al.*, 2018).

2.3.2 Qualidade do Sono e Repercussões sobre a Saúde

Apesar do aparato fisiológico que sustenta a ritmicidade periódica do estado vigília-sono, fatores culturais e sociais levam os humanos a ignorar voluntariamente seu sincronizador interno e suas pistas temporais, de modo que, quando o ciclo vigília-sono está defasado dos ritmos que são controlados pelos sincronizadores (por exemplo, durante o trabalho em turnos ou durante viagens rápidas através dos fusos horários), podem ocorrer efeitos adversos (Vitaterna; Takahashi; Turek, 2001). Hoje em dia, sabe-se que o sono é uma função essencial que permite que o corpo e a mente se recarreguem, deixando-o revigorado e alerta durante a vigília. Sem horas de sono suficiente, o cérebro pode não funcionar adequadamente, podendo prejudicar suas habilidades de concentração, pensar com clareza e processar memórias (Pacheco; Abhinav, 2022). A boa qualidade e o número de horas diárias suficientes de sono, estão relacionados a um bem-estar geral e à saúde do indivíduo. Caso ocorra rompimento desse equilíbrio, distúrbios metabólicos e enfermidades podem ocorrer. Por exemplo, habitualmente, dormir menos de seis ou sete horas por noite é considerado prejudicial ao sistema imunológico. O sono inadequado – ainda que por apenas uma semana – perturba os níveis de glicemia, pode aumentar a probabilidade de ocorrência de doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca (Walker, 2017); está relacionado a lapsos de atenção, memória de trabalho retardada, rendimento cognitivo reduzido, humor deprimido, etc. (Banks; Dinges, 2007). Além disso, pode acarretar piora do nível atencional que pode estar por trás do aumento do risco de acidentes, incluindo aqueles relacionados ao trabalho (Suni; Singh, 2021; Mitler *et al.*; 1988; Uehli *et al.*, 2014; Akerstedt *et al.*, 2002).

De acordo com a *National Sleep Foundation*, a privação do sono aumenta a probabilidade de um acidente de trabalho em 70%. Os trabalhadores mais vulneráveis seriam aqueles envolvidos em atividades de maior risco, entre os quais: construção, fabricação, operações e assistência médica, pois frequentemente envolvem produtos químicos, escadas, incêndios, máquinas perigosas, etc. Acredita-se também que algumas “falhas” estejam

relacionadas a queixas de sono de trabalhadores em alguns dos desastres mais marcantes da história. Por exemplo, pensa-se que a perda de sono dos trabalhadores envolvidos tenha desempenhado um papel importante no derramamento de petróleo do navio-tanque *Exxon Valdez* e no acidente do *Space Shuttle Challenger* – onde sabia-se que os gerentes do centro de voo estavam trabalhando durante horas irregulares com a duração de sono inadequada (Suni; Singh, 2021). O incidente considerado dos mais sérios nos Estados Unidos em uma usina nuclear ocorreu às quatro horas da manhã em 1979, em um reator da usina de *Three Mile Island* na Pensilvânia. A falha foi atribuída aos trabalhadores em turnos que, possivelmente, por déficit atencional, não reconheceram a perda de água resultante de uma válvula emperrada. Embora um problema mecânico tenha precipitado o incidente, foi principalmente esse fator que causou o quase derretimento do reator naquela manhã (Mittler *et al.*, 1988). Um estudo que evidencia a propensão à ocorrência de acidentes por problemas de sono consiste em uma revisão sistemática com meta-análise de 27 estudos observacionais (n = 268.332 participantes). Os trabalhadores com problemas de sono apresentaram 1,6 vezes o risco de sofrerem uma lesão, em relação aos trabalhadores sem problemas de sono. Além disso, aproximadamente 13% das lesões relacionadas ao trabalho foram atribuídas a esse fator (Uehli *et al.*, 2014). Outro estudo com uma amostra nacional de 47.860 indivíduos entrevistados por telefone e selecionada em intervalos regulares durante um período de 20 anos, demonstrou que o sono de má qualidade autorreferido foi um preditor de morte acidental no trabalho (Akerstedt *et al.*, 2002). Esses e outros acidentes, de pequena e grande escalas, enfatizam as consequências potencialmente devastadoras de lapsos de julgamento e de precisão resultantes de sono insuficiente, que decorrem, possivelmente, de interferências de padrões de ativação neural do sistema de ativação ascendente, responsáveis por processos cognitivos e atencionais durante a vigília. Recentemente, no Brasil, padrões de sono insatisfatórios parecem ter aumentado com a pandemia causada pelo novo coronavírus, conforme indicado por 65% dos 2.635 participantes que responderam a um questionário que avalia a qualidade do sono (Biernath, 2020).

2.3.3 Avaliação da Qualidade e dos Distúrbios do Sono

De forma geral, os distúrbios do ciclo vigília-sono são caracterizados por dificuldade em iniciar ou manter o sono (insônia), sonolência excessiva (hipersonolência), distúrbios respiratórios durante o sono, distúrbios do ritmo circadiano, distúrbios de movimento relacionados ao sono e os distúrbios de parassonia (World Health Organization, 2023). A insônia é a queixa de sono mais comum e pode incluir dificuldade em adormecer ou em manter

o sono durante a noite, assim como acordar cedo demais pela manhã e não conseguir retomar o sono (Matsumura; Skiba, 2020).

Comumente, aspectos do ciclo vigília-sono são medidos objetivamente, através da polissonografia (PSG) ou da actigrafia, ou, subjetivamente, por meio de questionários de autorrelato, assim como através de ambos os tipos de ferramentas.

A polissonografia representa uma ferramenta diagnóstica utilizada na avaliação dos distúrbios do sono com a qual registra-se simultaneamente o estadiamento do sono, movimentos oculares, eletromiografia, parâmetros respiratórios e eletrocardiograma. É particularmente útil na avaliação de distúrbios respiratórios do sono, propensão para sonolência excessiva, comportamentos complexos que podem ocorrer durante o sono, como distúrbios motores, epilepsia e parassonias. Além disso, a PSG continua sendo o teste de diagnóstico padrão ouro para suspeita de apneia obstrutiva do sono (AOS) ou apneia central do sono (ACS) (Markun; Sampat, 2020).

A actigrafia é um exame não invasivo, realizado por meio de um dispositivo semelhante a um relógio de pulso, durante um período de uma a quatro semanas e tem como finalidade detectar o padrão de vigília e sono, auxiliando no diagnóstico de insônia e de alguns distúrbios de ritmo circadiano (Miguel; Araújo, 2021). Através da quantidade de atividade ocorrida, o actímetro estima os períodos de sono e vigília de cada indivíduo, e possui uma precisão de aproximadamente 90% de concordância quando comparados com a polissonografia. A análise do registro contínuo da atividade fornece dados sobre as seguintes variáveis do ciclo vigília-sono: latência subjetiva do sono noturno (tempo estimado para adormecer), início e fim da fase de sono, duração do sono, duração dos eventos de despertar durante o sono, duração dos cochilos, duração total do sono (sono noturno + cochilos) e eficiência do sono (porcentagem da duração do sono em que o indivíduo estava dormindo, excluindo os despertares noturnos e a latência do sono).

O Índice de Pittsburgh (IQSP) é um questionário de autoavaliação, com aspectos quantitativos e qualitativos composto por 19 itens para analisar a qualidade subjetiva do sono (relativa ao mês anterior) em populações gerais e clínicas. A elaboração dos itens que compõem a ferramenta baseou-se em três fontes: i) intuição clínica e experiência com pacientes com distúrbios do sono; ii) uma revisão de questionários anteriores de qualidade do sono relatados na literatura; e iii) experiência clínica com o instrumento durante 18 meses de testes de campo. Sua primeira versão, publicada em 1989, apresentou um escore IQSP global > 5 , sensibilidade diagnóstica de 89,6% e especificidade de 86,5% ($kappa = 0,75$, $p < 0,001$) na distinção entre “bons e maus dormidores” (Buysse *et al.*, 1989).

No Brasil, entre janeiro de 2006 e setembro de 2007, o IQSP-BR foi aplicado a um grupo de 83 pacientes com depressão e a um grupo controle com 21 participantes, com idades que variaram entre 18 e 65 anos. Os resultados demonstraram que os sete componentes do IQSP-BR tiveram um coeficiente de confiabilidade geral (alfa de Cronbach) de 0,82, indicando alto grau de consistência interna. Desse modo, o IQSP-BR tornou-se um instrumento válido e confiável para a avaliação da qualidade do sono e equivalente à sua versão original quando aplicado em indivíduos falantes do português brasileiro, permitindo a diferenciação entre “bons e maus dormidores” (Bertolazi *et al.*, 2011).

Em 2013, o questionário de Pittsburgh também foi validado para o português falado em Portugal, mediante sua aplicação a 347 portugueses com idades compreendidas entre 18 e 69 anos. Nenhuma modificação estrutural no questionário foi necessária durante o processo de adaptação e os escores do IQSP-PT apresentaram consistência interna adequada e a análise de componentes principais produziu uma boa carga fatorial para todos os itens, demonstrando que o IQSP-PT é um instrumento válido e confiável para a avaliação da qualidade do sono, quando avaliados entre “bons e maus dormidores” (Del Rio João *et al.*, 2017).

2.3.4 Influência de Fatores Ambientais sobre a Qualidade do Sono

Diversos fatores podem afetar a duração do sono, assim como sua qualidade, entre os quais: 1) sociais, como mais tempo gasto nos ambientes fechados e iluminados (longe da luz natural), telas que emitem luz azul, cultura que valoriza o excesso de trabalho; 2) aquisições tecnológicas ao longo dos séculos, como a invenção do relógio e da iluminação artificial (Pedrazzoli, 2015); 3) condições médicas, como insônia e apneia do sono (Czeisler; Johns; Nieman, 2016); e 4) a exposição a elementos ou substâncias químicas ambientais, que possuem o potencial de modificar negativamente o *milieu* interno de temporização fisiológico humano (Parmalee; Aschner, 2017; Liu *et al.*, 2021).

Além disso, durante o ciclo de vida, os indivíduos estão expostos simultaneamente a uma grande variedade de influências. Desse modo, todas as categorias de fatores de exposição (externa geral, externa específica e interna) podem contribuir para o estabelecimento de doenças crônicas; por isso, todos os fatores de risco de interesse deveriam ser investigados coletivamente, e não individualmente. No campo da toxicogenômica, enzimas e seus genes codificantes e o metabolismo de agentes exógenos são usados para investigar fatores ambientais (da exposição ao efeito), e a identificação do polimorfismo desses genes indica potenciais

modificadores da patogênese de doenças ambientais (Olympio *et al.*, 2019; Rappaport; Smith, 2010).

De forma mais específica, estudos têm indicado uma possível relação entre a exposição ambiental a agentes químicos, como os metais e os hidrocarbonetos, e a modificação do padrão vigília-sono, tanto em animais, quanto em humanos. Por exemplo, em animais, a relação entre exposição crônica ao metal chumbo e mudanças na expressão do gene do sincronizador biológico localizado no hipotálamo foi verificada recentemente em ratos *Sprague-Dawley*, que consumiram água potável com grande concentração de acetato de chumbo por cinco semanas. O padrão do ciclo vigília-sono nos animais foi avaliado através de eletroencefalografia e eletromiografia. Os ratos com exposição crônica ao metal mostraram diminuição do sono de ondas lentas e aumento da vigília em todo o período de luz e no período de escuridão, o que levou os autores concluírem que a exposição crônica ao chumbo teve um impacto negativo no ciclo vigília-sono dos ratos, que foi associada a um efeito tóxico na expressão do gene do temporizador hipotalâmico (Hsu *et al.*, 2021).

Em humanos, a associação entre a exposição a outro metal (antimônio) e distúrbios relacionados ao ciclo vigília-sono na população adulta (com 20 anos ou mais; n = 2654) dos EUA, através do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2005–2008 foi realizada através de regressão logística multivariada. Foi verificado que os participantes com níveis mais elevados de antimônio urinário tinham maior chance de ter sono insuficiente (≤ 6 horas / noite), bem como maior chance de ter aumento da latência (maior tempo para iniciar) do sono (> 30 minutos / noite). Níveis elevados de antimônio urinário nos participantes também foram associados à apneia obstrutiva do sono (AOS) e à sonolência diurna (Scinicariello *et al.*, 2017). Em outra ampla pesquisa de base populacional (coorte 2005-2006; 18-85 anos de idade; N = 5.563), foi verificada a relação entre concentrações urinárias de alguns metais (entre eles, cádmio, chumbo e manganês) e de substâncias químicas, como HAPs, com a frequência de problemas de sono comuns autorrelatados. Cãimbras nas pernas durante o sono foram relacionados a níveis mais elevados de urânio e antimônio urinário, assim como de alguns hidrocarbonetos (Shiue, 2016).

Também em humanos, um exemplo da existência da relação exposição química ambiental *versus* distúrbios do sono foi verificada em 40 soldados expostos à fumaça de chumbo em uma indústria eletrônica da cidade de Neyshabur, Irã. Os distúrbios relacionados ao sono foram medidos a partir do Índice de Pittsburgh e seus níveis de chumbo sérico foram medidos. Como resultado, 67,5% da população estudada apresentaram má qualidade do sono e relação significativa entre a qualidade do sono, o chumbo do ar e o chumbo do sangue. A má

qualidade do sono foi 2,4 vezes maior em indivíduos expostos ao metal acima do seu limite de exposição ocupacional ($50\mu\text{g dL}^{-1}$) (Mohammadyan *et al.*, 2019).

Um estudo longitudinal realizado em crianças, em 2004, na cidade de Jintan, China, verificou a hipótese de que a exposição ambiental e precoce ao chumbo em crianças pequenas (durante 3-5 anos) estivesse associada a problemas de sono durante a infância (9-13 anos de idade). Para isso, examinou-se a associação entre os níveis séricos de chumbo e distúrbios do ciclo vigília-sono, este, mediante relatório dos pais, para os quais foi aplicado o “Questionário de Hábitos de Sono das Crianças (CSHQ)” e mediante relatório das crianças, usando um questionário de sono do adolescente. Resultados de 665 crianças com dados completos foram analisados, com a idade média da amostra de avaliação do sono igual a 11,05 anos ($DP = 0,88$). Houve correlações positivas significativas entre os níveis séricos de chumbo e três subescalas CSHQ: atraso no início do sono, duração do sono e despertar noturno. Sonolência diurna excessiva e o uso de medicamentos para dormir foram mais prevalentes em crianças com níveis sanguíneos de chumbo $\geq 10,0 \mu\text{g dL}^{-1}$ do que em crianças com níveis séricos de chumbo $< 10,0 \mu\text{g dL}^{-1}$. Após o ajuste para dados demográficos, níveis sanguíneos de chumbo $\geq 10,0 \mu\text{g dL}^{-1}$ foram significativamente associados ao aumento do risco de sintomas de insônia. Portanto, os resultados indicaram que os níveis séricos elevados de chumbo na primeira infância estão associados a um risco aumentado de problemas de sono e sonolência diurna excessiva na infância (LIU *et al.*, 2015).

2.3.5 Possíveis Mecanismos entre Exposição Química Ambiental *versus* Sono

As descobertas que elucidam os efeitos neurológicos da exposição a elementos tóxicos oferecem informações sobre as possíveis formas pelas quais essa exposição pode afetar o sono. Duas dessas explicações se referem à disfunção neurológica resultante a partir do potencial de dano e o grau de toxicidade que o agente químico é capaz de provocar no tecido neural, além da potencial inflamação sistêmica, gerada pelo aumento de um marcador inflamatório, o fator de necrose tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$), na presença de um xenobiótico, podendo deflagrar mecanismos de inflamação sistêmica (Liu *et al.*, 2021).

Uma terceira proposta de mecanismo fisiopatológico acerca da exposição química sobre o ciclo vigília-sono seria a de que, certos elementos ou substâncias químicas presentes no ambiente, poderiam comportar-se como desreguladores endócrinos, conhecidos como “*Endocrine-disrupting chemicals*”, em inglês, que “consiste em um elemento ou substância química exógena, ou em uma mistura de substâncias químicas, que interferem em qualquer

aspecto da ação hormonal” (Gore *et al.*, 2014). Neste caso, a hipótese é que, qualquer DE capaz de modificar elementos hormonais envolvidos tanto no componente da vigília (como o cortisol) como no componente de iniciação e manutenção do sono (síntese de melatonina), tem o potencial de interferir na qualidade do padrão cíclico desse comportamento.

2.4 ESTUDO DE CASO DE POPULAÇÃO EXPOSTA A POLUENTES QUÍMICOS INDUSTRIAIS

Fundada em 1941, a Companhia Siderúrgica Nacional (CSN) foi a primeira produtora integrada de aço plano no Brasil, sendo privatizada em 1993. O grupo está presente em 18 estados brasileiros, além de atuar em dois outros países – Alemanha e Portugal. A CSN atua em cinco setores: siderurgia, mineração, logística, cimento e energia. Entre seus ativos, a empresa conta com uma usina siderúrgica integrada; cinco unidades industriais, sendo duas delas no exterior; minas de minério de ferro, calcário, dolomita e estanho; uma distribuidora de aços planos; terminais portuários; participações em ferrovias; e participação em duas usinas hidrelétricas (Grupo CSN, 2021). Entre as unidades fabris, encontra-se a Usina Presidente Vargas localizada em Volta Redonda (RJ), a 141 km da cidade do Rio de Janeiro, com capacidade anual de produção de 5,8 milhões de toneladas de aço (Grupo CSN, 2020).

2.4.1 Metalurgia e Siderurgia

Metalurgia corresponde à ciência e à tecnologia de extração dos metais a partir de seus minérios, transformando-os e utilizando-os industrialmente. No caso particular da metalurgia do ferro, dá-se o nome de siderurgia.

O ferro ocorre na natureza, sob diversas formas de minerais. Entretanto, apenas algumas apresentam valor comercial como fontes de ferro. Dentre esses, os diversos minerais formados por óxidos de ferro representam a grande maioria das fontes de ferro para a indústria siderúrgica. A metalurgia do ferro consiste, basicamente, na redução dos seus óxidos por meio de um redutor que, em geral, é um combustível carbonoso. Dentre as diversas matérias-primas necessárias à produção do aço, a mais importante é o minério de ferro, tanto em quantidade, quanto em custo. O Brasil possui uma das maiores reservas de minério de ferro do mundo; apenas a Índia e a Rússia podem equiparar-se (Silva, 2011).

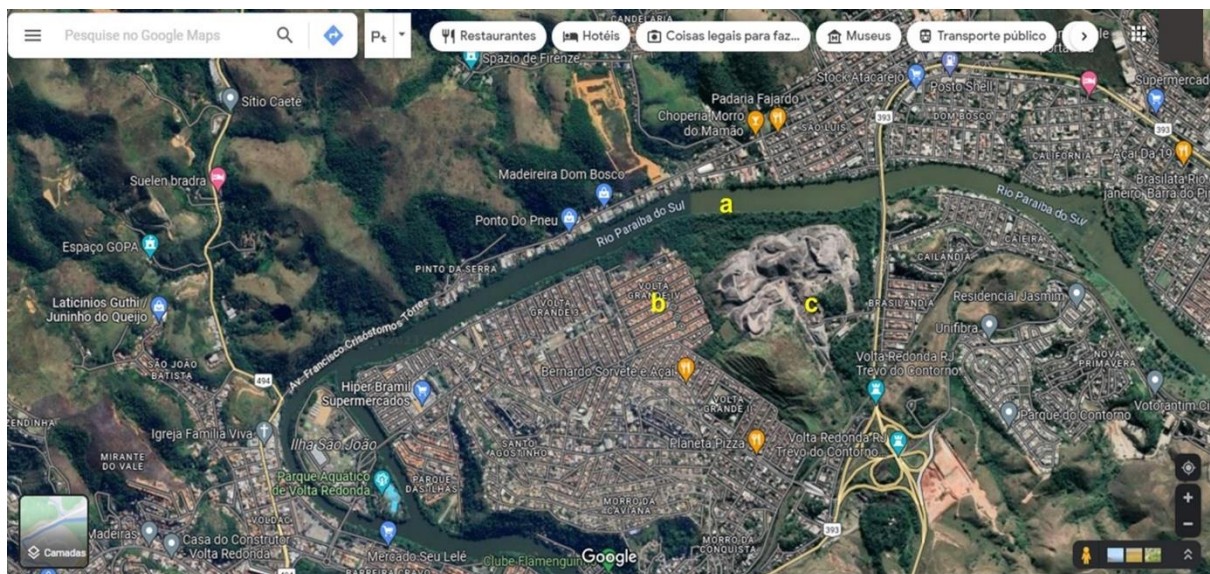
2.4.2 Informações sobre a área contaminada

A identificação dos potenciais riscos ambientais corresponde à primeira fase da avaliação de uma área com possibilidade de contaminação, o que é feito através da coleta de informações sobre os usos históricos e atuais do local, visitas efetuadas *in loco* e nos arredores, além de entrevistas com os proprietários ou moradores, se houver (ATSDR, 2022a).

Uma área contaminada pode ser definida como aquela onde há comprovadamente poluição ou contaminação causada pela introdução de quaisquer substâncias ou resíduos que nela tenham sido depositados, acumulados, armazenados, enterrados ou infiltrados de forma planejada, acidental ou natural. Os poluentes ou contaminantes podem ser transportados a partir de diferentes meios, propagando-se por diferentes vias, como o ar, o solo, as águas subterrâneas e superficiais, alterando as características naturais de qualidade, além de estabelecer impactos negativos e/ou riscos sobre a saúde da população e do meio ambiente (São Paulo, 2021; ATSDR, 2022d).

No presente estudo, a área contaminada corresponde a um condomínio residencial situado no município de Volta Redonda – RJ, que foi construído em uma área doada em 1998 pela CSN, para o Sindicato dos Metalúrgicos, para a construção de casas destinadas aos funcionários. No período compreendido entre 1986 e 1999, entretanto, a CSN, utilizou o terreno como aterro de resíduos industriais. Após este período, a siderurgia passou a depositar seus resíduos apenas em duas células localizadas no interior da empresa responsável pela estocagem e beneficiamento de escória de aciaria, situada junto ao terreno onde foi construído o empreendimento (Pagliari, 2021). Em 2012, o Ministério Público Federal, através de uma ação pública, considerou que os resíduos depositados pela siderurgia foram colocados na área “sem a cautela necessária a fim de prevenir a contaminação do solo, do lençol freático, assim como do Rio Paraíba do Sul, que é margeado pela área em questão” (Figura 1) (Ministério Público Federal, 2012). Em 2021, foi estimado que a pilha de rejeitos possuía altura superior a 30 metros e extensão de cerca de 270 mil m² (figura 2) (Lucena, 2021). Destaca-se que alguns moradores do condomínio residencial possuem plantações de alimentos cultivados em solo potencialmente contaminado (figuras 3, 4 e 5).

Figura 1 - Foto aérea dos resíduos industriais, condomínio residencial e do rio Paraíba do Sul.



Fonte: (Google Maps, 2023)

Notas:

- a. Rio Paraíba do Sul
- b. Condomínio residencial
- c. Pilha de resíduos industriais siderúrgicos

Figura 2 - Perspectiva da pilha de escória e a proximidade das residências no entorno do condomínio.



Fonte: (Ministério Público Federal, 2018)

Figura 3 - Árvores frutíferas na rua 180 do condomínio de Volta Redonda, RJ, Brasil.



Fonte: acervo Pavesi, T, 2022.

Figura 4 - Pés de acerola na rua 180 do condomínio de Volta Redonda, RJ, Brasil.



Fonte: acervo Pavesi, T, 2022.

Figura 5 - Coqueiro (à esquerda) e amoreira (à direita) nas rotatórias das ruas 180 e 220 respectivamente.



Fonte: acervo Pavesi, T, 2022.

Em reconhecimento à contaminação ambiental da área, em 2013, o condomínio foi cadastrado pelo Instituto Estadual do Meio Ambiente (INEA) do estado do Rio de Janeiro como “área contaminada sob intervenção” e identificou, tanto no solo como na água subterrânea: metais, SVOC (compostos orgânicos semivoláteis) e BPC (Instituto Estadual do Ambiente, 2013), sendo considerada, naquele momento, local com potencial risco à saúde humana (Henney; Sampaio; Marques, 2014).

Apesar do cenário de grande quantidade de despejo de resíduos no condomínio residencial, entretanto, alguns moradores consideraram “o bairro tranquilo”, mas não deixaram de indicar as restrições impostas às suas vidas, como aquelas relacionadas ao uso do solo. Reclamaram, porém, da poeira e dos problemas de saúde, principalmente respiratórios, alérgicos, hematológicos, etc., porém, sem relação donexo causal entre o seu adoecimento e a exposição aos resíduos (Silva, 2019). Em 2003, os moradores relataram o aparecimento de rachaduras e de líquido com odor intenso no chão das casas e das praças do condomínio e preocupação desses achados com possíveis prejuízos à saúde, o que os levou a procurar a Secretaria Municipal de Saúde de Volta Redonda, estabelecendo uma demanda popular (Azevedo, 2018).

Entre 30 de maio e 30 de setembro de 2011, a empresa Nickol do Brasil foi contratada pela CSN para a realização de trabalho de campo na área de rejeitos industriais. A investigação técnica detalhada foi realizada com o intuito de ampliar o estudo sobre a contaminação do solo e da água subterrânea. Para tal finalidade, investigou-se o entorno das células de resíduos I e II; a antiga área de deposição transitória de resíduos APE-02; a área adjacente à APE-02 e a zona

correspondente à fração leste do bairro residencial de Volta Redonda, cuja área pertenceu no passado à CSN (figura 6).

Figura 6 - Setorização da área de estudo (adaptado).



Fontes: (Nickol do Brasil, 2012); (Ministério Público Federal, 2012; Ministério Público Federal, 2018).

Notas:

APE 02 – antiga área de disposição transitória de resíduos, caracterizada pela cor arroxeadada e pela presença de BPC e metais.

Célula I – parte do depósito de resíduos industriais, recebeu, durante o período de 1986 a 1995, cerca de 3500 m³ de resíduos gerados pela CSN.

Célula II – parte do depósito de resíduos industriais, recebeu, durante o período de 1995 a 1999, cerca de 3200 m³ de resíduos gerados pela CSN.

HARSCO – prestadora de serviços contratada pela CSN para operar o beneficiamento da escória.

Setores 1, 2, 3 e 4 – divisões da área de estudo a partir de critérios estratigráficos.

Os resultados principais da empresa Nickol do Brasil se referiram:

i) à região industrial, onde foi identificado um aterramento com um resíduo roxo em parte da área denominada APE-02 que não havia sido apontado por trabalhos anteriores. Neste caso, o resíduo consistiu principalmente por BPC e metais (antimônio, bário, cádmio, chumbo, e altas concentrações de cromo total). Este resíduo estava disposto em área não impermeabilizada e apresentava uso estritamente industrial que, por sua vez, segundo a empresa, não representava significância quanto ao risco de exposição urbana. Houve, entretanto, uma ressalva com relação ao possível aporte de contaminantes que ocorre em dois poços instalados à sua jusante, cujas concentrações de cromo total em água subterrânea

apresentaram valores superiores ao de intervenção (Brasil; Ministério do Meio Ambiente, 2009).

ii) à área residencial, onde, predominantemente, um material de coloração escura foi identificado e sua massa mais densa encontrava-se na porção leste da área residencial do bairro. Caracterizou-se, principalmente, pela presença de HAPs, BPCs, concentrações elevadas de alguns metais (incluindo cromo e chumbo) e substâncias aromáticas como benzeno, tolueno, etilbenzeno e xileno (BTEX). Neste local, dentre as substâncias aromáticas, somente o benzeno foi observado em concentrações acima do valor de intervenção em duas amostras sob a quadra poliesportiva.

A partir destas investigações, a Nickol do Brasil verificou a existência de novas áreas-fonte, em razão da descoberta do aterramento com resíduo roxo na região da APE-02 e de outro material, de coloração escura, antes não identificado, principalmente localizado na área residencial (Nickol do Brasil, 2012). Estratégias de remediação do solo, tais como a destinação adequada dos resíduos de escória e a fitorremediação têm sido propostas (Pagliari, 2021).

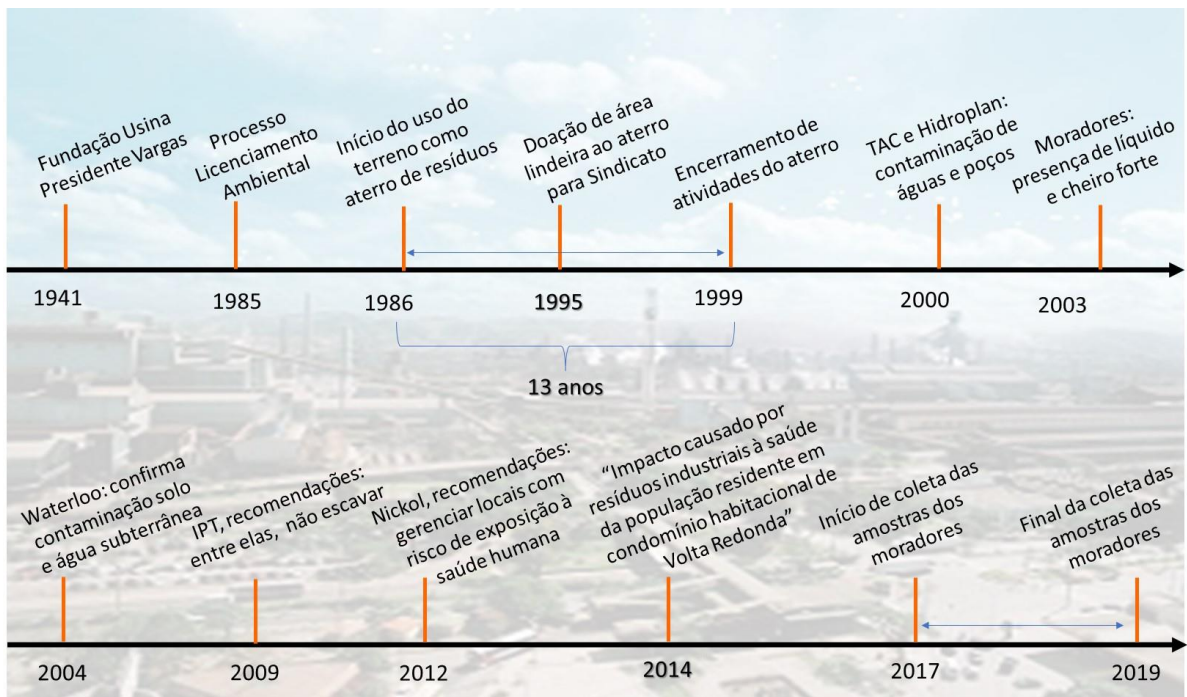
Uma síntese dos acontecimentos ao longo do tempo que caracterizaram o condomínio como área contaminada segue abaixo e está representada na figura 7.

- 1985: instaurado pela CSN o processo de licenciamento ambiental para o depósito de resíduos perigosos, no qual a licença de instalação foi obtida.
- 1986: publicada em fevereiro deste ano a Resolução CONAMA nº 01 de 23.01.1986 que estabeleceu “as definições, as responsabilidades, os critérios básicos e as diretrizes gerais para uso e implementação da Avaliação de Impacto Ambiental como um dos instrumentos da Política Nacional do Meio Ambiente” ocorrendo, portanto, durante o trâmite do processo (Brasil; Ministério do Meio Ambiente, 1986).
- 1986 – 1999: período em que o condomínio residencial estudado funcionou como depósito de resíduos industriais perigosos, provenientes da CSN.
- 1995: doação ao Sindicato dos Metalúrgicos a área lindeira ao depósito de resíduos perigosos, com a finalidade de construção de um condomínio residencial, existente até os dias atuais.
- 1999: encerramento das atividades do aterro.
- 2000: celebrado Termo de Ajustamento de Conduta (TAC) no qual se estabeleceu o compromisso da siderurgia em monitorar os depósitos.
- 2000: empresa de consultoria ambiental Hidroplan – Hidrologia e Planejamento Ambiental S/C LTDA. foi contratada pela CSN para analisar a possível contaminação da área. Foi detectada a contaminação das águas dos poços, cuja origem seria o vazamento de resíduos

do depósito. Neste local, foram identificadas substâncias como naftaleno, BTEX, chumbo e cádmio.

- 2003: relatos dos moradores sobre líquidos de procedência desconhecida e com cheiro forte.
- 2004: a empresa Waterloo Brasil LTDA. foi contratada pela CSN para a realização de estudos complementares, mapeamento de fontes e elaboração de projeto de remediação. A empresa contratada confirmou a contaminação do solo e de águas subterrâneas por substâncias perigosas à saúde humana.
- 2009: o Instituto de Pesquisas Tecnológicas (IPT) foi contratado pela CSN com o objetivo de reavaliar o estado da contaminação do solo e da água subterrânea e para avaliar os sistemas implantados para a remediação dos aquíferos da área onde está o aterro de resíduos perigosos. Na ocasião, o estudo recomendou: retomada do bombeamento nos poços implantados e desativados; remoção do solo superficial contaminado de todas as áreas não pavimentadas do condomínio, até a profundidade de pelo menos 0,5 m e; não escavação nas áreas a quaisquer profundidades, para evitar contato com o solo subsuperficial.
- 2010: contratação pela CSN da empresa Nickol para a complementação dos estudos de contaminação ambiental.
- 2012: realização de audiência pública com a apresentação dos resultados de trabalho do campo de investigação realizado pela Nickol. A empresa não conseguiu dimensionar os limites do aterro, mas recomendou o gerenciamento dos locais em relação aos riscos de exposição à saúde humana (Souza *et al.*, 2016).

Figura 7 – Representação da linha do tempo referente à contaminação ambiental no entorno de condomínio residencial.



Fonte: Própria autora, 2023.

3 JUSTIFICATIVA

Há crescente preocupação quanto aos efeitos danosos que agentes químicos ambientais possam provocar ao meio ambiente e à saúde das pessoas, uma vez que a presença destes, seja por mecanismos naturais, antropogênicos ou desastres impõe impactos que resultam na exposição de populações, podendo acarretar efeitos deletérios sobre mecanismos finamente sincronizados, como os ritmos fisiológicos relacionados ao ciclo vigília-sono.

Desse modo, foi realizado um estudo de caso que avaliou a qualidade do sono dos residentes em condomínio cujas casas ficam localizadas em solo sabidamente contaminado por siderurgia, no estado do Rio de Janeiro, Brasil. Relatórios de empresas contratadas pela empresa siderúrgica, assim como de órgãos ambientais apontaram nesses resíduos a presença de agentes químicos que, segundo levantamento da literatura, possuem potencial neurotóxico ou que apresentam capacidade de provocar desregulação endócrina em animais e em humanos. Alguns desses agentes possuem evidente capacidade neurotóxica, principalmente o chumbo, o manganês e o tolueno. Entretanto, existe a possibilidade de outros mecanismos fisiopatológicos, menos conhecidos, como a desregulação endócrina, estarem interferindo no *milieu* fisiológico, principalmente ao considerarmos a possibilidade de cronicidade a qual estão expostos os moradores, mesmo em baixas doses.

Devido ao fato de não se conhecer a amplitude da literatura relativa aos metais e aos hidrocarbonetos monoaromáticos (encontrados na área contaminada do condomínio residencial estudado) como desreguladores endócrinos em humanos, foi realizada uma revisão que investigou o corpo atual de literatura relativa a esse tema. Optou-se por realizar uma revisão de escopo porque este tipo de estudo tem como um de seus principais objetivos, investigar “*gaps*”, ou seja, lacunas sobre determinada pergunta científica, bem como para “mapear” a literatura existente sobre um determinado tópico, em termos de sua natureza, recursos e volume. Embora as revisões de escopo possam ser conduzidas para determinar a dimensão de uma provável revisão sistemática, também podem ser realizadas como exercícios para resumir e divulgar resultados de pesquisas, assim como para recomendar direcionamentos para pesquisas futuras (Peters *et al.*, 2015; Munn *et al.*, 2018; Grant; Booth, 2009).

4 OBJETIVO GERAL

Avaliar a qualidade do sono em população exposta aos metais chumbo, cádmio, manganês e níquel, e ao hidrocarboneto tolueno, provenientes de resíduos industriais em condomínio habitacional situado em Volta Redonda, RJ, Brasil.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a)** Verificar na literatura a relação entre exposição a metais e aos hidrocarbonetos monoaromáticos e a desregulação endócrina (DE) em humanos adultos.
- b)** Descrever a concentração de cádmio, chumbo, manganês, níquel e tolueno inalterado no sangue e na urina de moradores de um condomínio residencial situado em Volta Redonda/RJ;
- c)** Determinar o Índice Geral de Qualidade do Sono de Pittsburgh nesses moradores;
- d)** Avaliar os componentes que integram o questionário da qualidade do sono de Pittsburgh (qualidade, latência, duração, eficiência e distúrbios do sono, uso de medicação para o sono e disfunção durante o dia);
- e)** Investigar associações entre as dimensões do questionário de qualidade do sono de Pittsburgh e os níveis dos indicadores biológicos referentes aos elementos químicos cádmio, chumbo, manganês e níquel, assim como ao hidrocarboneto tolueno, da população residente no condomínio.

4.2 PERGUNTA DA PESQUISA: Como é a qualidade do sono dos moradores cujas casas foram construídas no entorno de antigo depósito de resíduos siderúrgicos de um condomínio residencial e qual sua relação com a exposição química ambiental?

5 MÉTODOS

O presente estudo consiste em duas partes principais:

1. Revisão de Escopo.
2. Estudo de caso, ramo do projeto de avaliação do estado de saúde da população residente em condomínio residencial de Volta Redonda/RJ a partir dos dados levantados por MOREIRA, 2014.

5.1 REVISÃO DE ESCOPO

5.1.1 Desenho do Estudo – revisão de escopo sobre a relação entre exposição química a metais e/ou a hidrocarbonetos monoaromáticos e desregulação endócrina em adultos humanos;

5.1.2 Estratégia e Termos de Busca

A busca da literatura foi realizada através das fontes:

- a) Bases de dados eletrônicas EMBASE e PubMed (MEDLINE), no idioma inglês.

Na base de dados EMBASE, o termo “*endocrine disruption*” foi escolhido com os filtros para “faixa etária” (18 anos a 65 anos) e “humanos” (busca realizada em 19/09/2022).

Na base de dados Pubmed a seguinte estratégia foi utilizada (busca realizada em 08/08/2022):

```
(((((("endocrine disruption effects"[Text Word]) OR ("endocrine disruptors"[MeSH Terms]))
OR ("toxicant"[Text Word])) NOT (((("phthalate"[Text Word]) OR (("phenol"[Text Word]) OR
("bisphenol"[Text Word])))) OR ("fish"[Text Word])) AND (humans[Filter])) NOT
(((("endocrine disruption effects"[Text Word]) OR ("endocrine disruptors"[MeSH Terms])) OR
("toxicant"[Text Word])) NOT (((("phthalate"[Text Word]) OR (("phenol"[Text Word]) OR
("bisphenol"[Text Word])))) OR ("fish"[Text Word])) AND ((meta-analysis[Filter] OR
systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]))) NOT (((("endocrine disruption
effects"[Text Word]) OR ("endocrine disruptors"[MeSH Terms])) OR ("toxicant"[Text
Word])) NOT (((("phthalate"[Text Word]) OR (("phenol"[Text Word]) OR ("bisphenol"[Text
Word])))) OR ("fish"[Text Word])) AND (humans[Filter])) NOT (((("endocrine disruption
effects"[Text Word]) OR ("endocrine disruptors"[MeSH Terms])) OR ("toxicant"[Text
Word])) NOT (((("phthalate"[Text Word]) OR (("phenol"[Text Word]) OR ("bisphenol"[Text
Word])))) OR ("fish"[Text Word])) AND ((meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])
AND (humans[Filter])) AND (allchild[Filter] OR newborn[Filter] OR allinfant[Filter] OR
```

infant[Filter] OR preschoolchild[Filter] OR child[Filter] OR adolescent[Filter])) NOT (((("endocrine disruption effects"[Text Word]) OR ("endocrine disruptors"[MeSH Terms])) OR ("toxicant"[Text Word])) NOT (((("phthalate"[Text Word]) OR ("phenol"[Text Word]) OR ("bisphenol"[Text Word])) OR ("fish"[Text Word])) AND (humans[Filter])) NOT (((("endocrine disruption effects"[Text Word]) OR ("endocrine disruptors"[MeSH Terms])) OR ("toxicant"[Text Word])) NOT (((("phthalate"[Text Word]) OR ("phenol"[Text Word]) OR ("bisphenol"[Text Word])) OR ("fish"[Text Word])) AND ((meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]))) NOT (((("endocrine disruption effects"[Text Word]) OR ("endocrine disruptors"[MeSH Terms])) OR ("toxicant"[Text Word])) NOT (((("phthalate"[Text Word]) OR ("phenol"[Text Word]) OR ("bisphenol"[Text Word])) OR ("fish"[Text Word])) AND (humans[Filter])) NOT (((("endocrine disruption effects"[Text Word]) OR ("endocrine disruptors"[MeSH Terms])) OR ("toxicant"[Text Word])) NOT (((("phthalate"[Text Word]) OR ("phenol"[Text Word]) OR ("bisphenol"[Text Word])) OR ("fish"[Text Word])) AND ((meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]))) AND (allchild[Filter] OR newborn[Filter] OR allinfant[Filter] OR infant[Filter] OR preschoolchild[Filter] OR child[Filter] OR adolescent[Filter]) AND (review[Filter])).

b) Banco de teses e dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (<https://catalogodeteses.capes.gov.br/catalogo-teses/#/>), utilizando-se o descritor em português (disruptores endócrinos) como termo principal e os filtros: “grande área do conhecimento (ciências da saúde e ciências biológicas)”; “área do conhecimento (química e medicina)” e “área de avaliação (ciências biológicas II, medicina I e II e química)” foram aplicados (data da busca: 08/04/2023).

c) *Google Scholar* (<https://scholar.google.com/intl/en-US/scholar/about.html>), para a literatura cinzenta. Neste, foi utilizado o termo “endocrine disruptors”, sem filtros, mas ordenando-se o resultado por data (mais recente a mais antiga) e com a análise das 10 primeiras páginas (data da busca: 08/04/2023).

d) Referências cruzadas dos artigos lidos na íntegra, assim como, eventualmente, pelo contato com autores especialistas no tema de interesse.

A revisão de escopo teve como pergunta:

“Quais metais e hidrocarbonetos monoaromáticos atuam como desreguladores endócrinos em humanos adultos?”

5.1.3 Seleção dos Estudos

A seleção dos estudos recuperados nas bases de dados eletrônicas (EMBASE e Pubmed via Medline) foi realizada com auxílio do *software* Rayyan (Ouzzani *et al.*, 2016), através do qual também foram identificadas as duplicidades. Dois revisores (CN e LB) de forma pareada e independente triaram títulos e resumos (etapa 1) e, em seguida, os textos completos (etapa 2) de registros potencialmente relevantes. Um terceiro revisor (TA) resolveu quaisquer dúvidas (botão *maybe*) sobre a inclusão ou exclusão dos estudos realizada pelos revisores, assim como procedeu à resolução de conflitos (botões *include* x *exclude*) entre os julgamentos antagônicos. Caso algum registro de estudo identificado na pesquisa de literatura fosse de autoria de um revisor designado para a seleção do estudo ou caso um revisor designado estivesse envolvido no estudo, por motivos éticos o estudo foi reatribuído a outro revisor para proceder com a seleção do estudo. A seleção dos estudos está exibida em um fluxograma, conforme diretrizes PRISMA (Page *et al.*, 2021).

5.1.4 Critérios de Elegibilidade

A revisão de escopo foi realizada de acordo com a estratégia PEO (acrônimo para o termo “*Population, Exposure and Outcome*” em inglês, ou seja, “População, Exposição e Desfechos”), onde:

- a) **População:** humanos adultos, de ambos os sexos, maiores de 18 anos (≥ 18 anos).
- b) **Exposição:** exposição química [metais e/ou hidrocarbonetos monaromáticos (BTEX)], do tipo ambiental, ocupacional ou outra (De Vocht *et al.*, 2011).
- c) **Desfecho:** desregulação endócrina.

Foram procurados artigos publicados com qualquer tipo de desenho de estudo que mencionassem resultados quantitativos. As buscas foram realizadas usando termos da língua inglesa, de modo que foram incluídos artigos publicados em qualquer idioma que apresentassem informações essenciais (ou seja, título e resumo) em inglês. Quando um registro foi escrito em um idioma diferente do português ou do inglês, este foi encaminhado para tradução em português, na disponibilidade do tradutor específico.

5.1.5 Critérios de Exclusão

- a) estudos realizados exclusivamente em crianças e adolescentes (< 18 anos), modelos animais, ensaios *in vitro* e bioensaios.
- b) estudos com resumos enviados a congressos sem dados suficientes ou claros o suficiente para serem incluídos na etapa de extração de dados (anexo B).
- c) estudos sem resumo ou quando não houvesse tradutor disponível para resumos escritos em idioma diferente do português ou inglês.
- d) estudos sem exibição dos dados descritivos ou de análises estatísticas.
- e) estudos fora dos padrões éticos e com evidentes conflitos de interesse.

5.1.6 Extração de Dados

Para todos os artigos incluídos na etapa anterior, três pares de revisores(as) (CN e LB); (TA e LT); (CA e LB) extraíram os dados de forma independente, usando uma planilha de extração previamente criada e validada pela equipe de pesquisa, contendo os seguintes parâmetros: autor/ano; afiliações institucionais dos autores; e-mail do autor correspondente; título da revista; país; objetivos do estudo; período do estudo; participantes (n); participantes (sexo); participantes (faixa etária); população (sadia ou doente); tipo de estudo (estudo de caso, ecológico, transversal/seccional, caso-controle, coorte); exposição (ambiental/ocupacional/ambas); se trabalhador (se sim, qual ramo industrial); se trabalhador (CBO - grandes grupos); valores de referência; metodologia (sangue / urina/outros); metodologia (espectometria, etc.); metodologia (metais: percentual de exposição) - amb/ocup; metodologia (metais: tipos e níveis) - amb/ocup; metodologia (hidrocarbonetos: percentual de exposição) - amb/ocup; metodologia (hidrocarbonetos: tipos e níveis) - amb/ocup; sistema endócrino (tipo - órgãos); sistema endócrino (hormônios: nomes); sistema endócrino (hormônios: percentuais, níveis, etc.); distúrbio de sono (percentual com detalhamento); distúrbio de sono (metodologia: polissonografia, actimetria, questionário (qual), etc.); demais alterações laboratoriais; observações (páginas, figuras, tabelas, anexos, etc.). Um(a) terceiro(a) revisor(a) (TP) resolveu conflitos ou divergências das extrações realizadas por pares.

5.1.7 Síntese dos Dados

Uma síntese dos resultados dos estudos incluídos será exibida numa tabela com os principais achados.

5.2 ESTUDO DE CASO

5.2.1 Desenho do Estudo

Do tipo observacional, descritivo e transversal com análise de dados secundários. Realizado entre julho de 2017 e janeiro de 2019 e com interesse particular sobre a qualidade do sono de moradores expostos aos metais cádmio, chumbo, manganês e níquel, assim como ao hidrocarboneto monoaromático tolueno.

5.2.2 Área de Estudo

O estudo foi realizado em condomínio habitacional, localizado no município de Volta Redonda, situado no estado do Rio de Janeiro, Brasil.

Volta Redonda possui este nome em alusão ao Rio Paraíba do Sul, cuja curva acentuada deu nome à cidade. Além disso, tem papel fundamental na história do desenvolvimento industrial do Brasil, abrigando a maior usina siderúrgica da América Latina. Por isso é conhecida como a “Cidade do Aço”. Segundo o IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) do PNUD (Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento), o município atingiu o índice 0,771, sendo o quarto maior do Estado (Prefeitura Municipal de Volta Redonda, 2018).

Quadro 1 - Principais Características de Volta Redonda.

Área do município	182,483 Km ²
Altitude	350 a 707 m
Coordenadas	Latitude sul: 22° 29' 00'' Longitude W.GW. 44° 05' 00''
Limites	RJ: BR 116 – 125 km SP: BR 116 – 325 km MG: BR 040 – 185 km Porto: RJ 115 – Angra/Sepetiba – 110 km
Temperatura média compensada	21 graus Celsius
Ventos dominantes	Noroeste
Índice pluviométrico anual	1.337 mm
Umidade média anual	77%, mesmo nos meses de inverno, quando varia entre 71% e 72%
Clima	Mesotérmico, com inverno seco, verão quente e chuvoso e elevado índice de umidade: 77%

Habitantes	260.180 (duzentos e sessenta mil e cento e oitenta)
Gentílico	volta-redondense

Fonte: Própria autora, 2023.

Através da utilização de Sistemas de Informações Geográficas (SIG), do sensoriamento remoto e de técnicas de análise espacial, foram detectadas áreas sob alto risco de exposição química, resultantes do impacto dos resíduos industriais e de escória de aciaria da CSN (figura 2). As residências foram localizadas através de georreferenciamento em campo com receptor de sinal *global positioning system* GPS. Os mapas de pontos com os dados foram elaborados a partir do software Terraview v.4.22, disponibilizado pela Divisão de Processamento de Imagem (DPI) do Instituto Espacial de Pesquisas Espaciais (INPE), tomando-se como base cartográfica, o município de Volta Redonda (RJ). Dados de sensoriamento remoto da área do condomínio foram obtidos por meio de imagens de satélite do sensor de alta resolução espacial *World View*. A classificação da imagem serviu para extrair características referentes à cobertura do solo, água, definição de objetos, solo exposto e vegetação (Moreira, 2014).

5.2.3 População do Estudo

Mediante termo de consentimento livre e esclarecido, participaram moradores do condomínio, cujas casas foram construídas em solo contaminado com resíduos da usina siderúrgica local (figura 2). O termo de consentimento continha informações sobre os objetivos da pesquisa e a explicação a respeito da destinação específica dos dados, como eventos e publicações científicas. O pesquisador esclareceu as dúvidas, explicou os riscos e benefícios da pesquisa, além de elucidar eventuais dúvidas. Aos participantes foi dada liberdade para abandonar o a pesquisa a qualquer momento, sem prejuízos.

Após a realização de amostra randomizada e representativa da população do bairro, o estudo totalizou ao final 189 pessoas; a coleta dos dados ocorreu entre julho de 2017 e janeiro de 2019.

5.2.4 Critérios de seleção da amostra

Adultos de ambos os sexos, residentes há mais de seis meses no condomínio habitacional. Gestantes foram excluídas, pois a literatura evidencia baixa qualidade de sono em grande parte dessa população, podendo enviesar os resultados (Sedov *et al.*, 2018). Pessoas incapacitadas para responder ao questionário também foram excluídas.

5.2.5 Amostragem

A amostragem dos imóveis foi por conglomerado. Nesses imóveis, todos os moradores maiores de 18 anos foram convidados a participar do estudo. Amostras de sangue total e urina foram coletadas dos moradores das áreas determinadas pelo estudo (Moreira, 2014). A determinação da concentração dos metais nas amostras biológicas foi realizada por espectrometria de absorção atômica no forno de grafite.

5.2.6 Coleta de dados

5.2.6.1 Instrumentos - questionários

Na primeira etapa, os participantes responderam questionários que continham informações: sociodemográficas e clínicas (anexo I do questionário original), sobre exposição ambiental (anexo II do questionário original) e sobre exposição ocupacional (anexo III do questionário original) (anexo A).

O componente clínico do anexo A incluiu informações subdivididas em quatro módulos:

- 1) Anamnese clínica (história patológica pregressa, história da doença atual e história reprodutiva);
- 2) Estilos de vida (tabagismo, etilismo e consumo de outras drogas psicoativas),
- 3) História familiar e;
- 4) Sinais e sintomas relacionados a(o) (emagrecimento, fraqueza, tontura, sonolência, sistema nervoso central e periférico, sistema hematológico e sistema imunológico, ectoscopia, aparelho cardiovascular, aparelho respiratório). Este item também inclui um questionário para avaliar a qualidade do sono da população (Índice de Pittsburgh, itens 92 – 100) e um questionário para verificar o padrão matutinação-vespertinidade.

O Índice de Pittsburgh consiste em um questionário autoavaliado que analisa a qualidade do sono em um intervalo de tempo de um mês (Anexo A, itens 92 – 102). Dezenove itens individuais geram sete dimensões ou componentes de análise: i) qualidade subjetiva do sono (considera a pontuação do item 6 do questionário); ii) latência do sono (considera a pontuação dos itens 2 e 5a e indica o tempo que a pessoa levou para dormir e a dificuldade para dormir); iii) duração do sono (expressa quantas horas de sono o indivíduo achou que teve por noite; considera a pontuação do item 4); iv) eficiência habitual do sono (considera as respostas das questões 2, 3 e 4 considerando o tempo que se levou para dormir, o tempo de sono por noite e o tempo que se levou no leito); v) distúrbios do sono (pontuação calculada sobre as respostas 5b a 5j do questionário e essencialmente expressa a frequência de vezes em que a pessoa acordou no meio da noite ou de manhã cedo); vi) uso de medicação para dormir (considera a

resposta da questão 7); e vii) disfunção diurna (considera as respostas das questões 8 e 9 e indica a dificuldade de permanecer acordado durante o dia e o “ânimo” para atividades habituais). Baseados nos componentes acima descritos, foram criadas sete categorias de análise, além do escore total de Pittsburgh, que corresponde à soma das sete categorias e reflete a qualidade geral do sono (IQSP global: 0 a 4 = boa; 5 a 10 = ruim; >10 = presença de distúrbio de sono) (Buysse *et al.*, 1989).

5.2.6.2 Amostras biológicas

A segunda etapa consistiu na coleta de amostras biológicas de urina e sangue para a análise dos metais chumbo, cádmio, níquel, manganês e tolueno. Embora a avaliação do solo pela empresa Nickol tenha detectado outras substâncias, somente estes agentes químicos foram escolhidos porque este estudo utiliza dados secundários das determinações realizadas pelo Laboratório de Toxicologia do CESTE (ENSP, Fiocruz) dos biomarcadores de exposição para chumbo, cádmio, níquel e manganês da mesma população que respondeu aos questionários na etapa um. Inicialmente, o benzeno também consistiu num hidrocarboneto monoaromático de interesse, porém, não foi considerado nas análises devido à perda de grande quantidade de amostras.

Para os indicadores biológicos nos quais a excreção acontece através de filtração glomerular (quando a concentração for função da concentração de urina) é necessário corrigir a concentração do analito em relação à concentração de creatinina na urina. Nos casos em que houve perda dos valores urinários de creatinina, ou que estiveram abaixo ou acima dos valores recomendados pela OMS (<0,3 g L⁻¹ ou >3,0 g L⁻¹), as concentrações de metais urinários daqueles indivíduos foram consideradas ausentes (ou seja, nestes casos, foram excluídas as concentrações urinárias de cádmio, manganês e níquel) (ACGIH, 2003).

O pré-tratamento das amostras biológicas assim como a determinação das concentrações de metais ocorreu por espectrometria de absorção atômica com atomização eletrotérmica ou espectrometria de massa por plasma acoplado indutivamente de acordo com protocolos previamente definidos e validados pelo Laboratório de Toxicologia do CESTE. Foram usados os espectrômetros de absorção atômica, *Analyst* 800 e 900, equipados com atomizador eletrotérmico transversal, corretor de fundo Zeeman longitudinal e amostrador automático AS-800, todos *Perkin-Elmer* (Perkinelmer), para a determinação dos metais nas amostras biológicas: Ni (urina), Cádmio (urina), Mn (urina e sangue). Para a análise do tolueno não metabolizado na urina foi empregado o cromatógrafo gasoso da marca *Agilent Technologies*, modelo 7890A, acoplado ao espectrômetro de massas, modelo 5675C e sistema automático de micro extração em

fase sólida, modelo GC *Sampler* 120. O tipo de fibra utilizada foi a PDMS/DVB, com 65 μ de espessura de filme da marca Supelco (Marçullo, 2019).

O sangue total foi coletado em tubos *vacutainer* heparinizados para análise de elementos traços, enquanto a primeira urina da manhã urina foi coletada em recipientes de 50 ml previamente descontaminados. Amostras de sangue foram diluídas com Triton X-100 0,1% (v/v): (1 + 9) para chumbo, (1 + 4) para cádmio e (1 + 3) para manganês. Amostras de urina foram diluídas com ácido nítrico 0,2% (v/v): (1 + 4) para cádmio, (1 + 3) para manganês. A exatidão dos resultados foi acompanhada através da análise, em cada série de amostras, dos seguintes materiais de referência: *Contox Heavy Metal Blood Control* e *Contox Metal Serum Control*.

5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, os dados dos questionários, assim como os dados das amostras biológicas, passaram por teste de normalidade (Teste de *Shapiro-Wilk*) para escolha dos testes estatísticos adequados. Em seguida, foi realizada a análise exploratória dos dados, com o cálculo da mediana, tercís, máximo e mínimo para todas as variáveis contínuas, e frequências para os dados categóricos. Em todos os testes, o nível de significância de $p=0,05$ e intervalo de confiança de 95% (IC=95%) foram adotados. O *software Statistical Package for the Social Sciences 17.0 for Windows®* (SPSS Inc., Chicago, USA) foi aplicado em todas as operações estatísticas.

As dimensões do Índice de Pittsburgh foram analisadas, agrupando-se em duas categorias as pontuações que foram avaliadas originalmente em quatro categorias no questionário. Portanto, componente “qualidade subjetiva do sono”, inicialmente avaliado em (muito boa = 0; boa = 1; ruim = 2; muito ruim = 3), foi agrupado em: boa: pontuações 0 ou 1; ruim: 2 ou 3. Dessa forma, cada componente ou dimensão do IQSP foram respondidas em quatro categorias, mas, para a análise, foram agrupadas em duas categorias. Um sumário das categorias analisadas está presente no quadro 2. Para a análise do escore total de Pittsburgh, as três dimensões originais também foram agrupadas em duas categorias de classificação: (boa: 0 a 4 pontos; ruim: > 10 pontos).

O teste T não paramétrico Mann-Whitney foi aplicado em seguida, considerando cada componente biológico (metais ou hidrocarboneto aromático) como “variável de teste” e cada componente do Índice de Pittsburgh como “variável de agrupamento”, assim como a pontuação

geral de Pittsburgh (categorias 0 e 1). Neste caso, as dimensões do Índice de Pittsburgh, assim como a pontuação total de Pittsburgh foram desmembradas em duas categorias (quadro 2).

Quadro 2 - Pontuações das variáveis do Índice de Pittsburgh (IQSP) divididas em 2 categorias.

	Escore	
Qualidade Subjetiva do Sono	0 (Muito boa / boa)	1 (Ruim / muito ruim)
Latência do Sono	0 (\leq 15 min / 16 a 30 min)	1 (31 a 60 min / $>$ 60 min)
Duração do Sono	0 ($>$ 7 horas / 6 a 7 horas)	1 (5 a 6 horas / $<$ 5 horas)
Eficiência Habitual do Sono	0 ($>$ 85% / 75% a 84%)	1 (65% a 74% / $<$ 65%)
Disfunção durante o dia	0 (nenhuma vez / menos de 1 vez por semana)	1 (1 a 2 vezes por semana / 3 vezes por semana ou mais)
Distúrbio do sono	0 (nenhuma vez / menos de 1 vez por semana)	1 (1 a 2 vezes por semana / 3 vezes por semana ou mais)
Medicação para dormir	0 (nenhuma vez / menos de 1 vez por semana)	1 (1 a 2 vezes por semana / 3 vezes por semana ou mais)
Pontuação Global IQSP	0 (qualidade do sono boa)	1 (qualidade do sono ruim)

Fonte: Própria autora, 2023.

Para cada resultado significativo, foi verificada a influência de variáveis de controle e de confundimento através da reaplicação do teste de Mann-Whitney em seguida à divisão dos dados a partir das seguintes variáveis de controle: sexo, faixa etária, tempo de moradia no condomínio de Volta Redonda, presença de escavação, status de trabalho, tabagismo e etilismo.

5.4 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fiocruz, e seguiu os preceitos da Ética em Pesquisa com Seres Humanos (Conselho Nacional de Saúde, Resolução 466/ 2012), números CAAE: 34645014.2.0000.5240 e 71369817.3.0000.5240.

6 RESULTADOS

6.1 REVISÃO DE ESCOPO

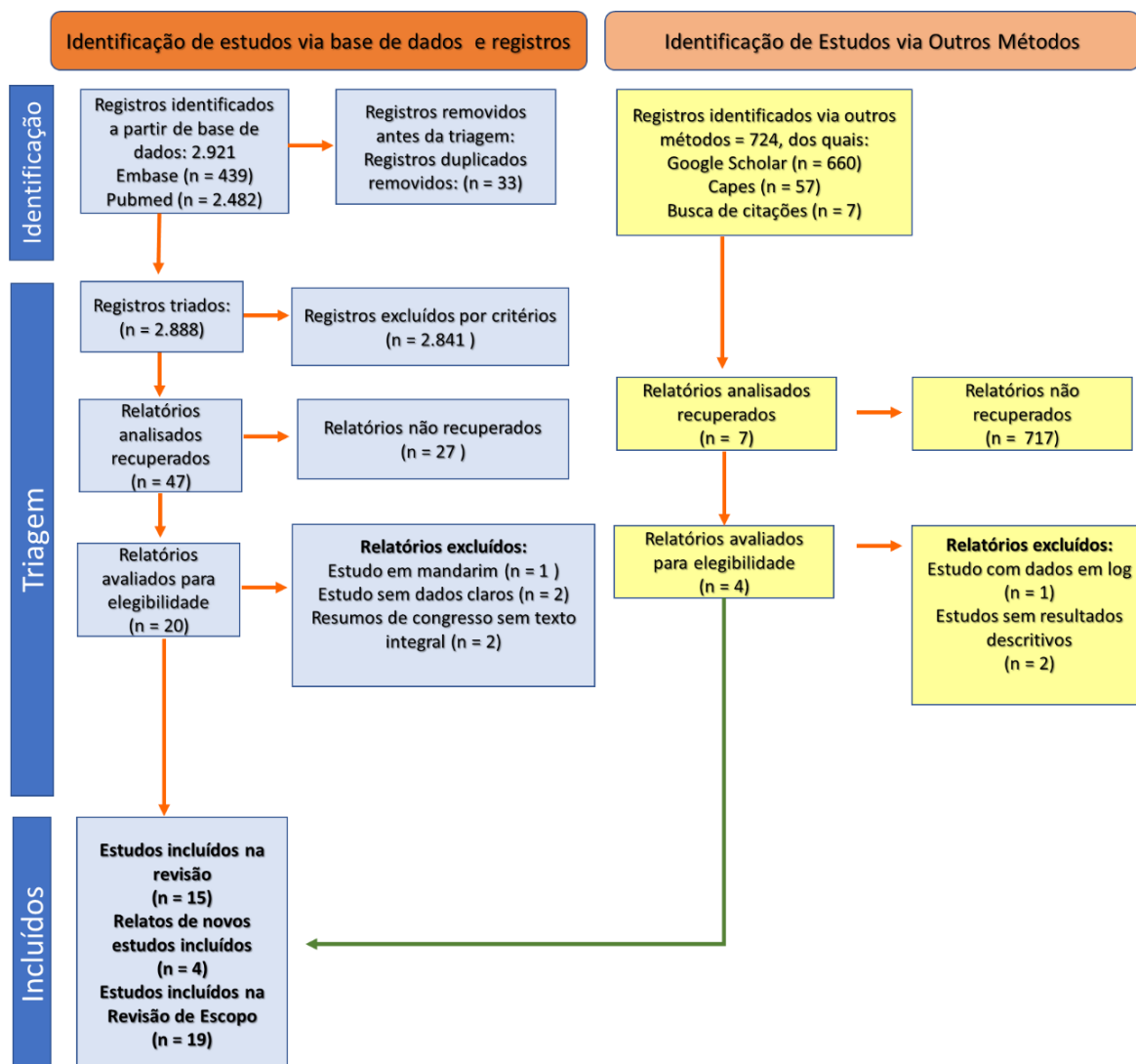
6.1.1 Seleção dos estudos

Dois mil, quatrocentos e oitenta e dois estudos (2.482) foram recuperados da base de dados Pubmed (Medline), assim como 439 estudos foram recuperados da base de dados EMBASE, totalizando 2.921. Cento e nove (109) duplicidades foram detectadas pelo *software*, porém, somente 33 eram de fato duplicidades, sendo, portanto, excluídas. Sendo assim, foram identificados 2.888 registros para a triagem de seus títulos e resumos. Em seguida, foram recuperados 47 estudos para a análise do texto integral, considerando os critérios de inclusão; destes, 20 foram classificados como selecionados para o estudo, porém, cinco destes não foram incluídos ao final porque impossibilitariam a extração de dados essenciais para a conclusão da revisão (um estudo em mandarim, idioma sem tradutor disponível; um estudo sem dados claros; e dois resumos de congresso sem disponibilidade dos textos integrais).

A identificação de estudos a partir do *Google Scholar*, do *site* de teses e dissertações CAPES e da análise de referências cruzadas totalizou 724 estudos, mas somente sete foram recuperados a partir da análise de títulos ou resumos. A busca no banco de teses e dissertações da CAPES resultou em 57 estudos, dos quais nenhum foi selecionado pela análise do título e do resumo, para a leitura do texto integral. Por outro lado, a procura de estudos a partir das 10 primeiras páginas do *Google Scholar* resultou em 660 estudos, dos quais, nenhum foi selecionado pelo título e resumo, para a análise do texto integral. Em relação à pesquisa das referências cruzadas (referências citadas nos artigos avaliados, a busca resultou em sete estudos selecionados a partir da leitura de títulos e resumos, entretanto, um destes artigos foi excluído por apresentar os dados em “log” e dois foram excluídos pela ausência de dados descritivos.

Ao final, portanto, 19 estudos foram selecionados para a extração dos dados (15 provenientes das bases de dados, mais quatro encontrados a partir de busca de citações) (figura 8).

Figura 8 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



Fonte: Própria autora, 2023 (adaptado de Page *et al.*, 2021).

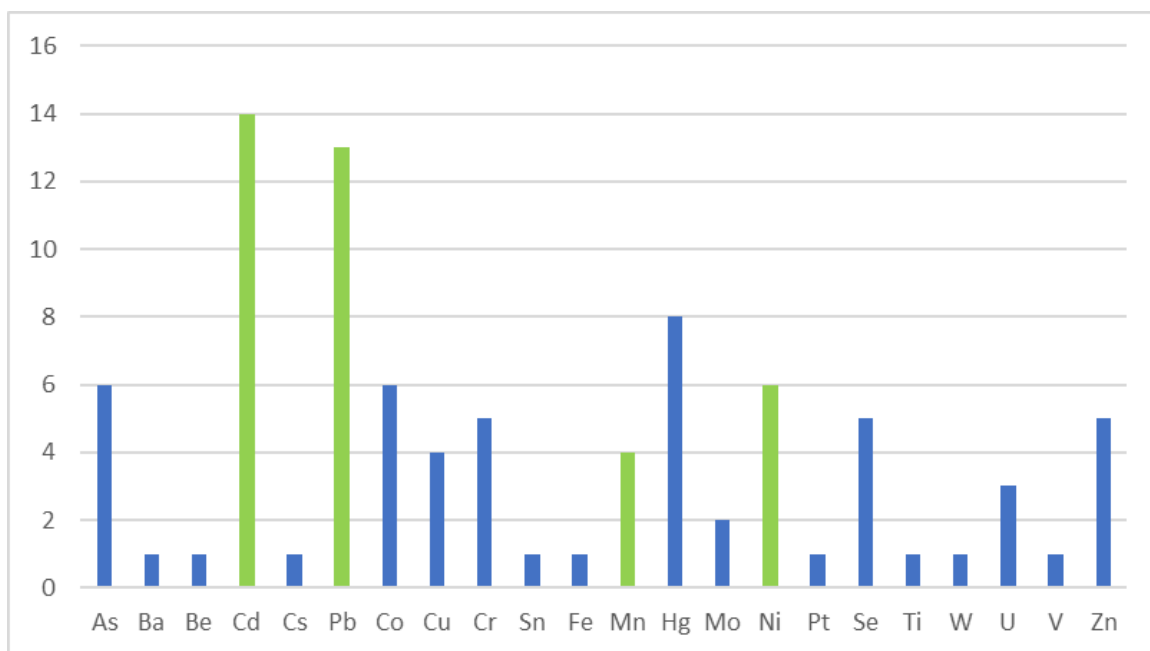
6.1.2 Extração dos estudos incluídos

As características principais dos estudos incluídos estão exibidas no anexo C e a planilha completa das extrações dos artigos está em Suplemento.

Nenhum estudo incluído apresentou dados relacionados a hidrocarbonetos monoaromáticos. O metal mais frequentemente citado como fator de exposição química nos estudos incluídos foi o cádmio [identificado em 14 estudos: (Baralić *et al.*, 2022; Chen *et al.*, 2016; Djordjevic *et al.*, 2021; Gravel *et al.*, 2020; Hanif; Ilyas; Shah, 2018; Li *et al.*, 2016; Neslund-Dudas *et al.*, 2018; Rivera-Núñez *et al.*, 2021; Stojavljević *et al.*, 2019; Stojavljević *et al.*, 2021; Vu; Navalkar; Wei, 2019; Wei; Zhu, 2019; White *et al.*, 2019; Zeng *et al.*, 2002), seguido pelo chumbo [citado em 12 estudos: (Chen *et al.*, 2016; Davenport *et al.*, 2014; Gravel *et al.*, 2020; Hanif; Ilyas; Shah, 2018; Mendola *et al.*, 2013; Neslund-Dudas *et al.*, 2018; Rivera-

Núñez *et al.*, 2021; Silberstein *et al.*, 2006; Stojšavljević *et al.*, 2019; Stojšavljević *et al.*, 2021; Vu; Navalkar; Wei, 2019; Wei; Zhu, 2019; White *et al.*, 2019) e mercúrio (Baralić *et al.*, 2022; Dickerson *et al.*, 2011; Gravel *et al.*, 2020; Rivera-Núñez *et al.*, 2021; Ursinyova *et al.*, 2012; Vu; Navalkar; Wei, 2019; Wei; Zhu, 2019; White *et al.*, 2019), avaliado em 8 estudos. O níquel e o manganês, ambos analisados no estudo de caso a seguir, foram avaliados, respectivamente, em seis e quatro estudos, respectivamente. O metaloide mais frequentemente estudado entre os estudos incluídos, foi o arsênio (presente em seis estudos). Outros metais ou metaloides, também foram analisados nos estudos como agentes de exposição química: citados seis vezes: cobalto; citados cinco vezes: cromo, selênio, zinco; citados quatro vezes: cobre; três vezes: urânio; duas vezes: molibdênio; somente uma vez: antimônio, bário, berílio, cério, estanho, platina, titânio, tório, tungstênio e vanádio (gráfico 1).

Gráfico 1: Frequência de citações de metais ou metaloides avaliados nos estudos incluídos.



Fonte: Própria autora, 2023.

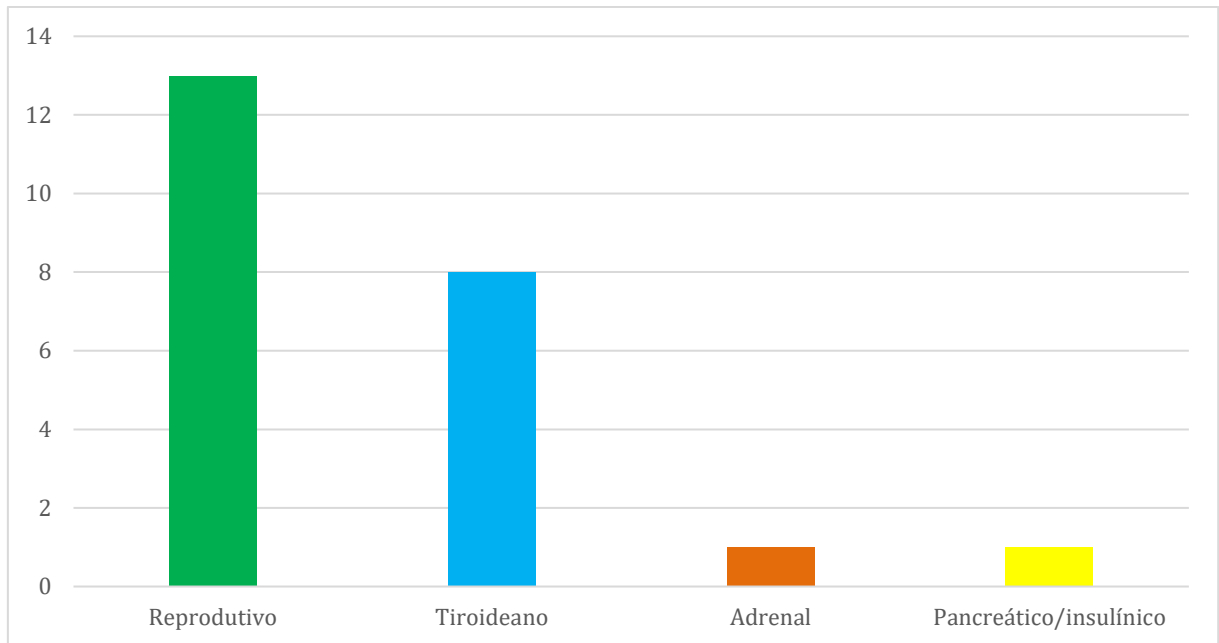
Nota:

Em verde, os metais analisados no estudo de caso do condomínio residencial, item 5.2. Em azul, os outros metais avaliados nos estudos incluídos na revisão de escopo.

Diversos efeitos foram avaliados nos estudos, entre os quais: níveis hormonais (LH, FSH, estriol, progesterona, T3, T4, TSH, CRH, testosterona), análises teciduais (mama, sêmen), estados mórbidos (câncer de mama) e a ocorrência ou a presença de eventos (menopausa, fertilização *in vitro*). Treze dos dezoito estudos referiram-se ao sistema reprodutivo, oito ao

sistema tireoideano, um se referiu a níveis hormonais moduladores da glândula adrenal e um ao sistema pancreático/insulínico (gráfico 2).

Gráfico 2: Frequência de citações de sistemas endocrinológicos identificados nos estudos incluídos.



Fonte: Própria autora, 2023.

Notas:

O sistema reprodutivo compreende hormônios pertencentes ao eixo hipotálamo-hipofiseal-gonadal e tecidos/órgãos envolvidos (mama, testículos, ovários, etc.).

O sistema tireoideano, de forma análoga, compreende hormônios pertencentes ao eixo hipotálamo-hipofiseal-tireoideano e tecidos/órgãos correspondentes.

O sistema adrenal compreende o eixo hipotálamo-hipofiseal-adrenal e seus hormônios e tecidos/órgãos correspondentes.

O sistema pancreático/insulínico corresponde ao componente endócrino do pâncreas.

6.1.3 Características dos estudos incluídos

As características principais dos estudos incluídos estão sumarizadas no anexo C.

6.1.3.1 Tipos de estudo

Quinze (15; 79%) dos 19 estudos incluídos são transversais (Gravel *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2016; Neslund-Dudas *et al.*, 2018; Silberstein *et al.*, 2006; Stojavljević *et al.*, 2019; Stojavljević *et al.*, 2021; White *et al.*, 2019; Zeng *et al.*, 2002; Chen *et al.*, 2016; Davenport *et al.*, 2014; Dickerson *et al.*, 2011; Hanif; Ilyas; Shah, 2018; Mendola *et al.*, 2013; Ursinyova *et al.*, 2012; Wei; Zhu, 2019). Dois (2; 10,5%) estudos incluídos são caso-controle (Baralić *et al.*,

2022; Djordjevic *et al.*, 2021), um (1) coorte (Rivera-Núñez *et al.*, 2021) e um (1) ecológico (Vu; Navalkar; Wei, 2019) (5,2%).

6.1.3.2 Populações estudadas

Os dezenove (19) estudos incluídos avaliaram ao todo 246.411, das quais, 3.443 homens e 242.968 mulheres. O estudo com menor número de pessoas ($n = 9$) avaliou concentrações de chumbo no fluido folicular de pacientes submetidas à fertilização in vitro (Silberstein *et al.*, 2006) e aquele com maior número de pessoas se referiu a um estudo transversal ($n = 222.581$) com o objetivo de avaliar a associação entre exposição química de agentes tóxicos presentes no ar e a densidade da mama de mulheres (White *et al.*, 2019).

Sete estudos foram realizados nos EUA; quatro na Sérvia e três na China. Canadá (em conjunto com países de outros continentes), Eslováquia, Paquistão, Porto Rico e Reino Unido foram os locais de produção dos outros cinco estudos incluídos. A exposição ambiental foi predominante entre os estudos da revisão, presente em dezessete (17) do total. Sendo assim, somente dois avaliaram exposições ocupacionais. Em um deles, trabalhadores de seis instalações de reciclagem eletrônica e de uma instalação de reciclagem comercial, expostos a agentes químicos, entre eles, chumbo, cádmio e mercúrio foram avaliados (Gravel *et al.*, 2020). O segundo estudo avaliou a exposição ocupacional ao cádmio de trabalhadores de uma fundição (Zeng *et al.*, 2002).

6.2 ESTUDO DE CASO

6.2.1 Informações da População de Estudo

O número total de participantes que compôs a população do estudo foi 189. Como três casos tiveram suas idades ignoradas, a variável “idade” totalizou 186 casos (tabela 1), com média de $50,5 \pm 14,6$ anos e mediana de 51 anos. Desse modo, a idade mínima foi de 18 anos e a máxima de 86 anos, com a maioria das pessoas (51%) dentro da faixa etária acima de 50 anos de idade (tabela 1).

Tabela 1. Informações socioambientais da população de estudo.

		Sexo			
		Feminino		Masculino	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
		107	56,6	82	43,4
Faixa Etária	<21 anos	6	3,2	3	1,6
	22-50 anos	53	28,5	28	15,1
	>50 anos	46	24,7	50	26,9
Status Trabalho	Não	59	31,2	30	15,9
	Sim	48	25,4	52	27,5
Tabagismo	Não	72	43,1	45	26,9
	Ex-tabagista	16	9,6	19	11,4
	Sim	5	3,0	10	6
Etilismo	No	57	34,1	30	18
	Ex-etilista	4	2,4	5	3
	Sim	32	19,2	39	23,4
Tempo de moradia ^a	< 9 anos	22	11,8	20	10,8
	10-19 anos	74	39,8	48	25,8
	20-30 anos	9	4,8	13	7
Presença de escavação ^b	No	17	9,4	9	5
	Sim	86	47,5	69	38,1

Fonte: Própria autora, 2023.

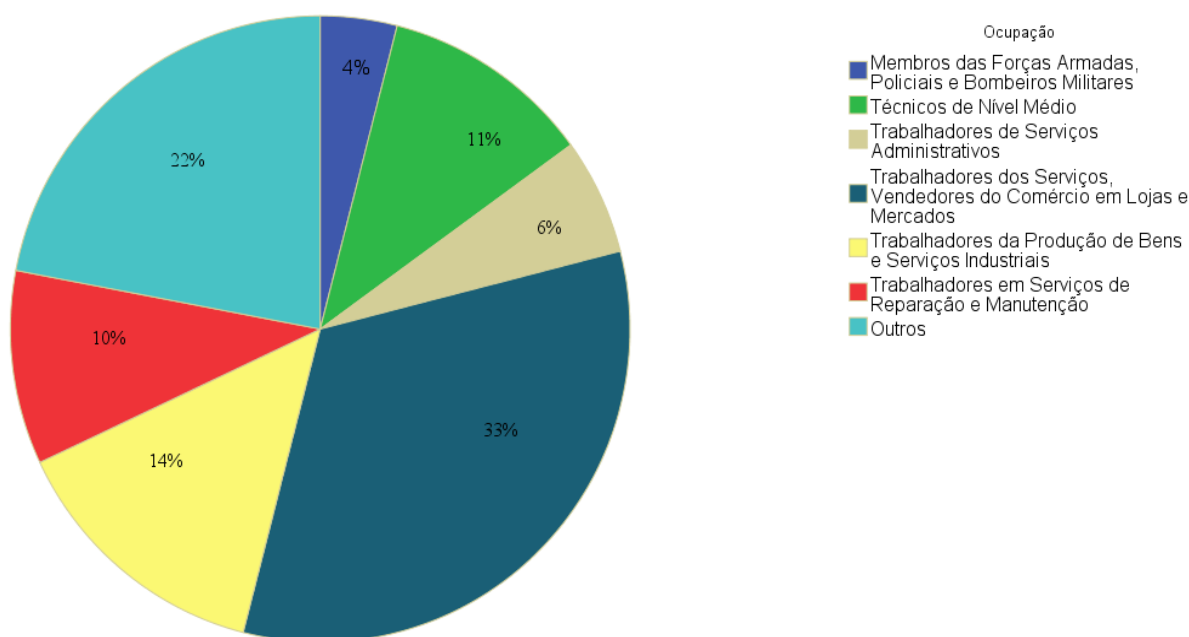
^a Tempo de residência no condomínio residencial.

^b Ocorrência ou não de obra com escavação na residência, em qualquer tempo.

A população foi composta principalmente por mulheres (N=107), constituindo 56,6% do total, com faixa etária entre 18 e 86 anos de idade e mediana igual a 49 anos (1º tercil = 43,3 anos; 2º tercil = 54,6 anos). Os homens (N=82), em contrapartida, constituíram 43,4% do total, com faixa etária entre 20 e 80 anos e mediana correspondente a 54 anos (1º tercil = 48,4 anos; 2º tercil = 61 anos).

Cinquenta e três por cento (52,9%) dos 189 moradores declararam trabalhar (N=100). O gráfico 3 detalha as ocupações autorrelatadas pelos moradores do condomínio residencial de Volta Redonda, tendo como parâmetro os “Grandes Grupos da Classificação Brasileira de Ocupações” (Ministério do Trabalho, 2002). As funções mais frequentemente relatadas foram aquelas relativas ao comércio (N=11), seguidas por mecânicos (N=6), eletricitistas (N=5) e professores (N=5).

Gráfico 3. Ocupações autorrelatadas pelos moradores do condomínio residencial de Volta Redonda.



Fonte: Própria autora, 2023.

O tempo de moradia de cada participante no condomínio residencial no momento da aplicação do questionário está apresentado na tabela 1; o tempo mínimo foi de um ano (N=4) e o máximo de tempo de residência foi de 30 anos (N=1). A maior parte dos moradores (65,6%) residia entre 10 e 19 anos no condomínio no momento da coleta dos dados. A tabela 1 também mostra o número de pessoas que relataram obra com escavação em casa, o que foi relatado pela maior parte das pessoas que responderam este item (85,6%).

6.2.2 Anamnese Clínica

A tabela 2 demonstra o resultado das respostas relativas ao histórico de doenças reportadas pelos moradores do condomínio (história patológica progressa), separadas por sexo.

Tabela 2. Frequências e porcentagens respondidas no questionário clínico.

Relato de Doenças		Sexo			
		Feminino		Masculino	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Cardiovasculares	Não	75	78,9	54	73
	Sim	20	21,1	20	27
Infecciosas	Não	70	73,7	58	78,4
	Sim	25	26,3	16	21,6
Neurológicas	Não	83	88,3	70	94,6
	Sim	11	11,7	4	5,4
Respiratórias	Não	66	69,5	57	77
	Sim	29	30,5	17	23
Gastrointestinais	Não	75	78,9	57	77
	Sim	20	21,1	17	23
Hepáticas	Não	84	88,4	67	90,5
	Sim	11	11,6	7	9,5
Nefrológicas	Não	82	86,3	69	93,2
	Sim	13	13,7	5	6,8
Hematológicas	Não	82	86,3	70	94,6
	Sim	13	13,7	4	5,4

Endócrinas	Não	72	75,8	67	90,5
	Sim	23	24,2	7	9,5
Otorrinolaringológicas	Não	70	73,7	70	94,6
	Sim	25	26,3	4	5,4
Dermatológicas	Não	78	82,1	67	90,5
	Sim	17	17,9	7	9,5
Neoplasias	Não	92	96,8	70	94,6
	Sim	3	3,2	4	5,4

Fonte: Própria autora, 2023.

6.2.3 Parâmetros Biológicos

Após aplicação do teste Shapiro-Wilk, foi verificado que todas as variáveis biológicas não apresentaram distribuição normal. De uma amostra inicial de 215 moradores, foram excluídas 26 amostras biológicas. Entre as amostras da urina, vinte e três apresentaram valores ignorados de creatinina. A faixa de referência para creatinina recomendada é de 0,3 g L⁻¹ a 3 g L⁻¹ (ACGIH, 2003). Desse modo, como quatro amostras apresentaram valores inferiores a 0,3 g L⁻¹ de creatinina e uma amostra apresentou valor superior a 3 g L⁻¹ de creatinina, portanto, fora da faixa de referência (ACGIH, 2003), estas cinco amostras foram descartadas para determinação de cádmio, manganês e níquel.

Em relação ao tolueno urinário, como há ausência de consenso internacional, este estudo considerou as concentrações não ajustadas pela creatinina. A decisão apoia-se no fato da diferença de eliminação renal: enquanto a creatinina é eliminada por filtração glomerular e não reabsorvida, como acontece por exemplo com vários metais, a excreção do tolueno inalterado é realizada por difusão tubular passiva, ou seja, não cabe aquele ajuste ou correção (Ducos *et al.*, 2008; United Nations Environmental Program, 1985). A não correção pela creatinina é corroborada pelo limite BEI® (Índice de Exposição Biológica) da ACGIH® para tolueno urinário expresso em mg L⁻¹ (0,03 mg L⁻¹). Dessa forma, as perdas das amostras relativas à creatinina foram aquelas referentes aos metais, e não ao tolueno.

A tabela 3 apresenta a estatística descritiva das amostras urinárias e sanguíneas dos metais e do hidrocarboneto analisados e o gráfico 4 apresenta o *boxplot* com as medianas e

outliers das respectivas concentrações urinárias. A mediana da concentração de chumbo no sangue foi de $1,82 \mu\text{g dL}^{-1}$ (1º tercil = $1,43 \mu\text{g dL}^{-1}$; 3º tercil = $2,16 \mu\text{g dL}^{-1}$); a mediana da concentração sanguínea de manganês foi de $6,91 \mu\text{g L}^{-1}$ (1º tercil = $6,34 \mu\text{g L}^{-1}$; 3º tercil = $8,2 \mu\text{g L}^{-1}$); a mediana da concentração de cádmio urinário foi igual a $0,29 \mu\text{g g}^{-1}$ de creatinina (1º tercil = $0,16 \mu\text{g g}^{-1}$ de creatinina; 3º tercil = $0,50 \mu\text{g g}^{-1}$ de creatinina); a mediana da concentração de níquel urinário foi igual a $2,17 \mu\text{g g}^{-1}$ de creatinina (1º tercil = $1,36 \mu\text{g g}^{-1}$ de creatinina; 3º tercil = $4,01 \mu\text{g g}^{-1}$ de creatinina); a mediana da concentração de manganês urinário foi equivalente a $0,36 \mu\text{g g}^{-1}$ de creatinina (1º tercil = $0,23 \mu\text{g g}^{-1}$ de creatinina; 3º tercil = $0,55 \mu\text{g g}^{-1}$ de creatinina). O hidrocarboneto tolueno apresentou mediana de 120 ng L^{-1} (1º tercil = $85,07 \text{ ng L}^{-1}$; 3º tercil = $163,83 \text{ ng L}^{-1}$).

Tabela 3. Estatística descritiva das concentrações dos metais sanguíneos e urinários e do tolueno.

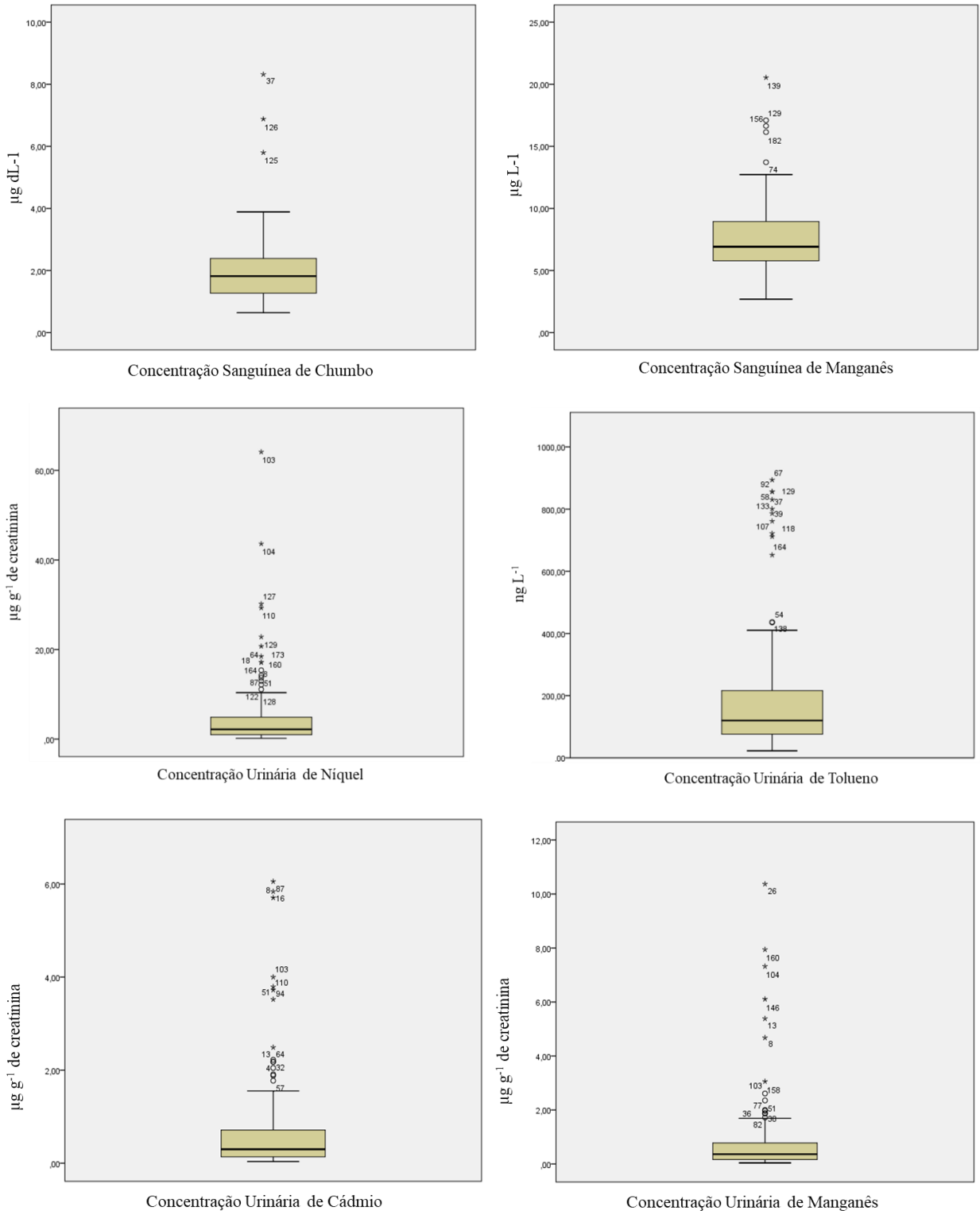
	Pb-S	Mn-S	Cd-U	Ni-U	Mn-U	Tol^b
	($\mu\text{g dL}^{-1}$)	($\mu\text{g L}^{-1}$)	($\mu\text{g g}^{-1}$ creat ^a)	($\mu\text{g g}^{-1}$ creat ^a)	($\mu\text{g g}^{-1}$ creat ^a)	(ng L^{-1})
Mínimo	0,64	2,69	0,04	0,19	0,04	22,81
Mediana	1,82	6,91	0,29	2,17	0,36	120
Máximo	8,32	20,54	6,05	64,11	10,37	893,72

Fonte: Própria autora, 2023.

^a Creatinina

^b Tolueno

Gráfico 4. *Boxplot* com as concentrações biológicas dos metais e do tolueno.



Fonte: Própria autora, 2023.

6.2.4 Questionário do Índice de Pittsburgh (IQSP)

Após aplicação do teste de normalidade de *Shapiro-Wilk*, foi constatado que todas as variáveis do Índice de Pittsburgh obtiveram valor significativo, $p < 0,05$ e, portanto, assim como as amostras biológicas, também não apresentaram distribuição normal.

A tabela 4 demonstra as respostas de itens do Índice de Pittsburgh. A tabela 5 exibe a distribuição das respostas efetuadas pelos participantes nas quatro categorias das dimensões e nas três categorias da pontuação geral de Pittsburgh e a tabela 5 mostra a estatística descritiva das dimensões do Índice de Pittsburgh agrupadas em duas categorias.

6.2.4.1 Duração do Sono

A duração do sono expressa quantas horas de sono o indivíduo pensou que dormiu por noite e foi estimada a partir das variáveis “hora de deitar-se” (item 1 do IQSP) e “hora de levantar-se” (item 3 do IQSP), as duas últimas também necessárias para a estimativa do componente “eficiência habitual do sono”. Desse modo, a mediana da população para deitar-se correspondeu a 1.380 minutos, o que equivale às 23:00 (1º tercil = 1.350 minutos; 3º tercil = 1.410 minutos); por outro lado, o valor da mediana para levantar-se correspondeu a 390 minutos, o que correspondeu às 6:30 da manhã (1º tercil = 360 minutos; 3º tercil = 420 minutos). A duração do sono equivaleu à mediana de 480 minutos, o que equivale a oito horas de sono por noite (1º tercil = 420 minutos; 3º tercil = 480 minutos). A variável “horas de sono por noite” (item 4 do IQSP) utilizada para o cálculo dos componentes “duração do sono” e “eficiência habitual do sono”, foi de cerca de sete horas por noite (1º tercil = 360 minutos; mediana = 420 minutos; 3º tercil = 480 minutos) (tabela 4). De forma geral, a durabilidade do sono da população do estudo foi maior do que sete horas por noite (escore 0) ou entre seis e sete horas por noite (escore 1) (tabela 5).

6.2.4.2 Eficiência Habitual do Sono

A eficiência habitual do sono considera o tempo que de fato a pessoa dormiu, através da relação entre o número de horas dormidas e o número de horas no leito. A população estudada apresentou a maior parte das respostas entre os escores 0 (88%) e 1 (8%) (tabela 5).

6.2.4.3 Disfunção durante o dia

A disfunção durante o dia representa a dificuldade de permanecer acordado e o cansaço inerente a noites mal dormidas e, quanto maior o escore total (0 – 3), maior a disfunção. Para

este componente, a mediana da população foi igual a zero, indicando baixa disfunção durante o dia, com a maior parte da pontuação neste escore (60%). As variáveis “sonolência diurna” (item 8 do IQSP) e “ânimo” (item 9 do IQSP) são contabilizadas para o cálculo do componente “disfunção durante o dia”. Para ambos, a pontuação mediana foi equivalente a zero, o que indica “nenhuma vez” para dificuldade em manter-se acordado e nenhum problema para manter o entusiasmo durante o dia, no mês anterior ao relato (tabela 5).

6.2.4.4 Latência do sono

A latência do sono corresponde ao período que a pessoa acredita que permanece acordada na cama até dormir e expressa uma soma na qual, quanto maior a pontuação, pior o nível, em uma escala de 0 a 3. Como a população apresentou mediana igual a um e com a maior parte das pontuações nos escores zero (39%) e um (30%), pode-se inferir que a população apresentou baixa latência de sono (tabela 5).

6.2.4.5 Qualidade do sono

A qualidade subjetiva do sono pode ser classificada de “muito boa” (0) a “muito ruim” (3). A população apresentou um escore mediano de um, com a maior parte da pontuação (56,6%) neste escore, o que indica boa qualidade do sono (tabela 5).

6.2.4.6 Medicação para dormir

Nesse item, quase noventa por cento (89,4%) declarou não utilizar medicação para dormir [escore zero]. Sete por cento (7,4%) declararam usar medicação menos de uma vez por semana [escore um] e menos de três por cento (2,6%) [escore dois] declararam usar medicação específica para dormir na frequência de duas a três vezes por semana. Nenhum dos moradores entrevistados declarou utilizar medicação para dormir mais de três vezes por semana [escore três] (tabela 5).

6.2.4.7 Distúrbio do sono

A dimensão “distúrbio do sono” expressa a dificuldade para dormir, sendo que, quanto maior a pontuação final, maior a dificuldade, em uma escala de zero a três. A mediana para este

componente correspondeu a um (61,7%), o que indica baixa frequência de relatos quanto à dificuldade para dormir (tabela 5).

6.2.4.8 Pontuação Global de Pittsburgh

Por fim, a pontuação global de Pittsburgh da população apresentou um valor mediano de cinco, o que representa qualidade do sono ruim (48%). A mesma pontuação final categorizou 9,3% dos respondentes como portadores de “distúrbios de sono” (tabela 5).

Tabela 4. Estatística descritiva de parâmetros do Índice de Pittsburgh (IQSP).

	Hora de deitar-se (minutos/horas)	Duração do Sono (minutos/horas)	Hora de levantar- se (minutos/horas)	Horas de Sono por noite (minutos/horas)
Mínimo	360/5:00	180/2:00	270/4:30	180/2:00
Mediana	1380/22:00	480/7:00	390/6:30	420/6:00
Máximo	240/4:00	750/11:30	1080/18:00	720/11:00

Fonte: Própria autora, 2023.

Tabela 5. Estatística descritiva das dimensões do Índice de Pittsburgh (IQSP) analisadas em quatro categorias e da Pontuação Geral de Pittsburgh.

Dimensões	Categorias IQSP							
	0		1		2		3	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Duração	117	62	39	20,6	19	10	14	7,4
Eficiência	166	88,3	15	8	3	1,6	4	2,1
Latência	72	39	55	30	29	16	27	15
Distúrbios	22	11,7	116	61,7	46	24,5	4	2,1
Qualidade	35	18,5	107	56,6	36	19	11	5,8
Medicação	169	89,4	14	7,4	5	2,6	0	0
Disfunção-dia	113	59,8	27	14,3	39	20,6	10	5,3
Pontuação Geral Pittsburg	0 a 4 (boa)		5 a 10 (ruim)		> 10 (distúrbio do sono)			
	78	43	87	47,8	17	9,3		

Fonte: Própria autora, 2023.

Notas:

Dimensão Duração do Sono – avaliada em quatro categorias (0: > 7 horas; 1: 6 a 7 horas; 2: 5 a 6 horas; 3: < 5 horas).

Dimensão Eficiência do Sono – eficiência habitual do sono avaliada em quatro categorias (0: > 85%; 1: 75% a 84%; 2: 65% a 74%; 3: < 65%).

Dimensão Distúrbio de Sono – avaliada em quatro categorias (0: pontuação 0; 1: pontuação 1 a 9; 2: pontuação 10 a 18; 3: pontuação 19 a 27).

Dimensão Qualidade Subjetiva do sono – avaliada em quatro categorias (0: muito boa; 1: boa; 2: ruim; 3: muito ruim).

Dimensão Uso de Medicação – uso de medicação para dormir (0: nenhuma vez; 1: menos de uma vez por semana; 2: uma a duas vezes por semana; 3: três vezes ou mais por semana).

Dimensão Disfunção Dia – avaliada em quatro categorias (0: soma = 0; 1: soma = 1 a 2; 2: soma = 3 a 4; 3: soma = 5 a 7)

Pontuação Geral de Pittsburgh – pontuação global do Índice de Pittsburgh avaliada em três categorias (0 a 4: boa; 5 a 10: ruim; > 10: presença de distúrbio do sono).

Tabela 6. Estatística descritiva das dimensões do Índice de Pittsburgh (IQSP) analisadas em duas categorias.

Dimensões	Categorias IQSP			
	0		1	
	N	%	N	%
Duração	156	81,2	33	17,2
Eficiência	181	96,2	7	3,7
Latência	127	69,4	56	30,6
Distúrbios	138	73,4	50	26,6
Qualidade	142	75,1	47	24,9
Medicação	183	97,3	5	2,6
Disfunção-dia	140	74,1	49	25,6
Pontuação Geral Pittsburg	0 a 4 (boa)		5 a 10 (ruim)	
	78	42,9	104	57,1

Fonte: Própria autora, 2023.

6.2.5 Análise Estatística

As medianas e os intervalos de confiança das concentrações de cada metal e do tolueno por categoria do Índice de Pittsburgh estão exibidas na tabela 7; a tabela 8 exhibe os resultados dos testes não paramétricos Mann-Whitney aplicados por categoria do Índice de Pittsburgh. Os resultados exibiram diferenças significantes entre as medianas dos seguintes elementos / substâncias químicas:

a) cádmio urinário nas pessoas que apresentaram maior pontuação para disfunção-dia, em comparação àquelas que tiveram baixa pontuação nesta dimensão ($U = 1.707,5$; $p < 0,01$) e nas pessoas que apresentaram maior pontuação para distúrbio de sono, em comparação àquelas com menores pontuações nessa dimensão ($U = 1.513,0$; $p < 0,01$). Quando os dados foram categorizados, observou-se que o efeito disfunção-dia x cádmio foi influenciado pelo sexo feminino ($U = 396,5$; $p < 0,01$), faixa etária entre 22 e 50 anos ($U = 248,5$; $p < 0,01$), tempo de moradia no condomínio entre 10 e 19 anos ($U = 749$; $p < 0,01$) e pelo grupo de moradores que relatou estar trabalhando no momento da aplicação do questionário ($U = 403,5$; $p = 0,013$). Para

o efeito distúrbio de sono x cádmio, as variáveis sexo feminino ($U = 462,5$; $p < 0,01$), tempo de moradia entre 10 e 19 anos ($U = 665$; $p < 0,01$) e a presença de escavação nas casas dos moradores ($U = 1.132$; $p < 0,01$), novamente influenciaram o efeito. Assim como o resultado disfunção dia x cádmio foi influenciado pela faixa etária, a relação distúrbio de sono x cádmio, também sofreu essa influência, em um nível superior, acima dos 50 anos de idade ($U = 406,5$; $p < 0,01$). A variável trabalho, porém, se diferenciou, uma vez que influenciou o efeito, independentemente do status [(sim: $U = 422$; $p = 0,02$); não: ($U = 333,5$; $p < 0,01$)].

b) manganês urinário, nos moradores que apresentaram maior pontuação para distúrbio de sono, em comparação àqueles que tiveram baixa pontuação nesta dimensão ($U = 1.665$; $p < 0,01$). O efeito distúrbio de sono x manganês foi influenciado pelas variáveis sexo feminino ($U = 558,5$; $p = 0,02$), faixa etária 22 – 50 anos ($U = 190$; $p = 0,02$), além da presença de escavação ($U = 1.251$; $p = 0,03$) e para aqueles que relataram estar trabalhando ($U = 345$; $p < 0,01$).

c) níquel urinário, em pessoas com maior pontuação para o componente distúrbio do sono ($U = 1.875,5$; $p = 0,027$). As variáveis sexo feminino ($U = 582,5$; $p = 0,016$), faixa etária 22 – 50 anos ($U = 191$; $p < 0,01$) e a ausência de escavação ($U = 7$; $p = 0,016$) influenciaram o efeito principal.

d) tolueno nas pessoas que apresentaram maior pontuação para a dimensão duração do sono, em comparação àqueles que tiveram baixa pontuação nesta dimensão ($U = 1.043,5$; $p = 0,049$). Para este efeito, novamente o sexo feminino influenciou o resultado ($U = 298$; $p < 0,01$), assim como o relato afirmativo dos moradores em estar trabalhando ($U = 263$; $p < 0,01$) no momento de aplicação do questionário.

A tabela 8 exibe os resultados referentes às variáveis que influenciaram os efeitos principais.

Tabela 7. Medianas e intervalos de confiança das concentrações dos metais e do tolueno por dimensão do Índice de Pittsburgh (IQSP) analisadas em duas categorias.

Dimensões	Pb-S ($\mu\text{g dL}^{-1}$)				Mn-S ($\mu\text{g L}^{-1}$)				Cd-U ($\mu\text{g g}^{-1}$ creat)				Mn-U ($\mu\text{g g}^{-1}$ creat)				Ni-U ($\mu\text{g g}^{-1}$ creat)				Tol (ng L^{-1})			
	IQSP				IQSP				IQSP				IQSP				IQSP							
	0		1		0		1		0		1		0		1		0		1		0		1	
	M	IC	M	IC	M	IC	M	IC	M	IC	M	IC	M	IC	M	IC	M	IC	M	IC	M	IC	M	IC
Duração	1,8	1,7-2,3	2,3	1,9-2,7	6,8	7-8	6,6	6,1-8,5	0,3	0,4-0,9	0,2	0,2-0,8	0,3	0,4-0,9	0,6	0,3-2,1	2,0	3,1-5,3	2,7	2,0-9,3	115,1	126,4-193	144,5	125-380
Eficiência	1,8	1,8-2,2	3,2	0,002-5,8	6,8	7-8	6,6	4,3-10	0,3	0,4-0,9	0,2	-1-1,9	0,3	0,5-1	0,2	0,1-0,5	2,3	3,4-5,7	1,9	1,1-6,3	120,4	143-215,5	76	181,6-441,6
Latência	1,9	1,8-2,4	1,7	1,6-2,1	6,8	7-8,3	6,2	5,7-8,5	0,24	0,4-1	0,3	0,3-0,8	0,3	0,5-1	0,3	0,3-0,8	2	3,1-5,8	2,5	2,5-6,3	120,4	126,2-196,6	118,3	124,4-325,6
Distúrbio	2	1,9-2,4	1,7	1,4-2	6,9	6,9-8	6,5	6-9,2	0,2	0,3-0,8	0,5	0,5-1,2	0,3	0,4-1	0,5	0,4-1,5	1,9	3-5,8	3,6	3-6,8	120,4	131,6-205,5	117,6	108,7-305,9
Qualidade	1,8	1,8-2,3	2	1,8-2,4	6,9	6,9-8	6,4	6-9,5	0,2	0,3-0,8	0,4	0,5-1,3	0,3	0,4-0,9	0,7	0,5-1,6	2	2,7-4,7	4,6	3,7-10,7	121	138-215	95,4	84,6-275,5
Medicação	1,8	1,8-2,3	-	-	6,8	6,9-8	-	-	0,3	0,4-0,9	-	-	0,3	0,5-0,9	-	-	0,2	3,3-5,6	-	-	121	142,5-216,7	-	-
Disfunção-dia	1,8	1,8-2,2	1,9	1,5-3	6,9	6,9-8,2	6,4	6-8,3	0,2	0,4-0,9	0,4	0,4-1,2	0,3	0,4-0,9	0,04	0,3-1,5	2,2	3,1-5,7	2,3	2,2-7,1	124,5	139,9-220,2	87,9	78-278,2
Pontuação Geral de Pittsburgh	1,8	1,8-2,5	2	1,8-2,5	7,2	6,9-8,3	6,5	6,5-8,2	0,2	0,3-1,1	0,3	0,4-0,8	0,3	0,3-1	0,3	0,4-1	2	2,4-5,2	2,4	3,3-6,7	121	116,1-191,6	116,3	140,3-265,3

Fonte: Própria autora, 2023.

Notas:

IC - Intervalo de confiança.

M – Mediana

Tabela 8. Resultados dos Testes de Mann-Whitney para concentrações urinárias dos metais avaliados e do hidrocarboneto tolueno por categoria do Índice de Pittsburgh (IQSP).

Dimensões	Teste Mann-Whitney (U/p)											
	Pb-S ($\mu\text{g dL}^{-1}$)		Mn-S ($\mu\text{g L}^{-1}$)		Cd-U ($\mu\text{g g}^{-1}$ creat)		Mn-U ($\mu\text{g g}^{-1}$ creat)		Ni-U ($\mu\text{g g}^{-1}$ creat)		Tolueno (ng L^{-1})	
	U	P	U	p	U	p	U	p	U	p	U	p
Duração	1.420,5	0,22	2.2214	0,36	1.723,5	0,93	1.378	0,17	1.700,5	0,8	1.043,5	0,049
Eficiência	348	0,96	537,5	0,54	351	0,73	292,5	0,38	386	0,99	251	0,92
Latência	1.818,5	0,14	3.302,5	0,67	2.255,5	0,7	2.181	0,7	2.304	0,68	1.539	0,57
Distúrbio	1.828	0,25	2.858	0,11	1.513	0,00	1.665	0,007	1.875,5	0,027	1.566,5	0,72
Qualidade	1.813,5	0,62	2.996	0,48	1.920,5	0,08	2.113	0,5	2.316,5	0,80	1.564	0,78
Medicação	90,5	0,37	288	0,17	213,5	0,29	174,5	0,47	242	0,44	92	0,09
Disfunção-dia	1.688,5	0,37	3.041	0,32	1.707,5	0,01	2.001	0,25	2.089	0,25	1.418,5	0,39
Pontuação												
Geral de Pittsburgh	2.318,5	0,61	3.623,5	0,4	2.620	0,29	2.518	0,23	2.932,5	0,96	1.977	0,85

Fonte: Própria autora, 2023.

Notas:

U – Resultado do Teste Mann-Whitney.

p – Valor de significância.

Tabela 9. Resultados das covariáveis sobre os testes significantes.

Covariáveis	Cd-U x	Cd-U x	Mn-U x	Ni-U x	Tolueno x
	Disfunção-dia	Distúrbio de sono	Distúrbio de sono	Distúrbio de sono	Duração de sono
Sexo	Feminino	Feminino	Feminino	Feminino	Feminino
Faixa Etária	22-50 anos	> 50 anos	22-50 anos	22-50 anos	-----
Tempo de residência	10-19 anos	10-19 anos	-----	-----	-----
Trabalho	Sim	Não/Sim	Sim	-----	Sim
Escavação	-----	Sim	Sim	Não	-----

Fonte: Própria autora, 2023.

7 DISCUSSÃO

7.1 REVISÃO DE ESCOPO

Esta revisão de escopo investigou 19 estudos na literatura referentes a metais e a hidrocarbonetos monoaromáticos que têm sido apontados como desreguladores endócrinos em humanos adultos. Não foram encontrados estudos que indicassem qualquer hidrocarboneto monoaromático (BTEX) como desregulador endócrino, no entanto, o metal cádmio foi assim mencionado em quatorze dos dezenove estudos incluídos, seguido pelo chumbo, investigado em treze estudos. Entre os efeitos provocados pelos agentes químicos, somente componentes dos sistemas reprodutivo, tireoideano, adrenal (respectivamente pertencentes aos eixos hipotálamo-hipofiseal-gonadal, tireoideano e adrenal) e pancreático foram encontrados. À parte, a limitação metodológica advinda da diversidade dos desenhos de estudo, somente dois estudos (Gravel *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2016) apresentaram resultados inconclusivos quanto à associação entre desreguladores endócrinos estudados e seus possíveis efeitos. Por outro lado, os outros dezessete estudos sugeriram possíveis associações entre a exposição química estudada e os respectivos desfechos. Não se deve descartar, no entanto, a possibilidade de um maior número de estudos encontrados referentes a um agente químico em particular, se dever a maior viabilidade metodológica de sua análise.

Embora o sono não tenha sido pesquisado nas estratégias de busca iniciais da revisão, verificou-se que nenhum dos estudos incluídos investigou o ciclo vigília-sono como desfecho, nem qualquer sistema endocrinológico diretamente relacionado a este, como o hipotalâmico-pineal (síntese de melatonina). Uma exceção refere-se ao estudo de Rivera-Núñez *et al.* (2021) que investigou associações entre metais/metaloídes e hormônios maternos, entre eles o CRH, pertencente ao eixo hipotálamo-hipofiseal-adrenal, cuja ativação se relaciona ao despertar precoce e à insônia (Nicolaidis *et al.*, 2000). Neste estudo, as concentrações sanguíneas do metaloide arsênio foram significativamente associadas a níveis aumentados de CRH. Desse modo, a revisão verificou que potenciais desreguladores endócrinos podem influenciar sistemas hormonais moduladores do ciclo vigília-sono.

De forma semelhante, o sistema tireoideano foi abordado em oito estudos incluídos. Embora a tireoide não desempenhe papel central na modulação fisiológica do ciclo vigília-sono, disfunções desta glândula têm sido apontadas como capazes de afetar a capacidade das pessoas em apresentar um sono saudável e reparador, apesar desses sintomas não serem considerados comuns (Green; Bernet; Cheung, 2021). Em outro estudo, a infusão do hormônio liberador de

tireotrofina (TRH) foi relacionada a maior tempo acordado em relação ao sono noturno da etapa “controle” em quatro voluntários jovens (19-21 anos) saudáveis do sexo masculino (Chihara *et al.*, 1977). Apesar do pequeno número amostral, este relato apoia a ideia de que, se desreguladores endócrinos são capazes de modular hormônios pertencentes ao eixo hipotálamo-hipofiseal tireoideano, também são capazes de modular padrões de sono em humanos.

Para o campo de estudo do ciclo vigília-sono, os resultados desta revisão de escopo indicaram que há necessidade de uma análise mais abrangente. Desse modo, é necessário que se investigue a influência de desreguladores endócrinos em outros eixos hormonais, além dos clássicos hipotalâmico-pineal e hipotálamo-hipofiseal-adrenal, componentes endocrinológicos mais relacionados à modulação do ciclo vigília-sono. Investigações acerca das conexões neurológicas do hipotálamo com outras regiões cerebrais e com o tronco encefálico relacionadas à modulação da vigília também seriam importantes para elucidar demais mecanismos supostamente influenciados por exposição química ambiental.

Em termos de abrangência da pesquisa, apesar de consistir em uma revisão de escopo e, portanto, mais restrita desde a busca inicial dos estudos, essa amostra de estudos incluídos aponta que o campo de pesquisa relativo aos componentes endocrinológicos relacionados ao ciclo vigília-sono é escasso. Talvez um desdobramento necessário desta pesquisa seja a elaboração de uma revisão sistemática que, além de exigir maior número de bases de dados como fontes, permite alcançar desfechos diversos, como aqueles relacionados aos sistemas hormonais moduladores do ciclo vigília-sono.

7.2 QUALIDADE DO SONO E EXPOSIÇÃO QUÍMICA AMBIENTAL

O estudo de caso demonstrou score global do Índice de Pittsburgh (5 a 10 - ruim) na maior parte dos moradores (57%) o que indica má qualidade do sono na maioria dos moradores avaliados. Como se trata de uma população exposta a agentes químicos capazes de modificar o status endocrinológico (DEs) e/ou neural, sugere-se que possíveis efeitos da exposição química ambiental aos resíduos da siderurgia (metais e tolueno) ocorreram sobre a qualidade do sono dos moradores do condomínio, apesar das baixas concentrações dos agentes químicos. O reforço a esta hipótese consiste no fato de o solo (assim como possivelmente o ar e a água do condomínio) serem considerados área contaminada com a presença de agentes químicos, alguns deles reconhecidos na literatura como desreguladores endócrinos em humanos (cádmio e chumbo, por exemplo, conforme evidenciado pela revisão de escopo) e capazes, portanto, de modificar o fino equilíbrio homeostático endocrinológico das funções vitais, entre elas, a

sincronicidade de padrões rítmicos característicos do ciclo vigília-sono. Embora o tolueno não tenha sido encontrado na revisão atual como desregulador endócrino, seus efeitos sobre o sistema nervoso central são apontados amplamente na literatura, assim como o manganês e o chumbo. Desse modo, os moradores podem ter sofrido efeitos diretos crônicos sobre o SNC, assim como efeitos menos diretos, a partir de desregulação endócrina, ou mesmo, ambos. Mecanismos neuro-endócrinos a partir de projeções hipotálamo-pineais, hipotálamo-hipofiseal-adrenais, ou mesmo, hipotálamo-hipofiseal-tireoideana (ou partes dessa rede) podem estar suscetíveis à desregulação e ou à toxicidade a partir de agentes químicos isoladamente (entre eles os metais e os hidrocarbonetos), ou a partir de co-exposição de (sub)grupos desses toxicantes. Independentemente dos mecanismos neurais ou endocrinológicos subjacentes, a exposição química ambiental da população estudada pode ser considerada de “baixa dose”, considerando as unidades das concentrações dos agentes químicos, tanto sanguíneos, quanto urinários, em micromolar (μ), com exceção do tolueno em unidade de escala ainda menor, em nanomolar (n) (Vandenberg *et al.*, 2012).

Embora houvesse número pouco maior de mulheres em relação ao de homens (13%), o efeito estatístico indicou que o sexo feminino influenciou todos os resultados significantes, ou seja, os efeitos estatísticos para distúrbio de sono x cádmio, manganês e níquel, para disfunção-dia x cádmio e para duração do sono x tolueno ocorreram principalmente entre as mulheres (tabela 9).

A concentração de cádmio urinário mostrou-se relativamente elevada na população que apresentou piores escores na dimensão distúrbio do sono, que envolve fatores específicos autorrelatados e que se referem à dificuldade para dormir. A dimensão disfunção-dia do Índice de Pittsburgh indica maior cansaço por uma noite mal dormida e escores que indicam maior sonolência diurna também estiveram associados a maiores níveis de cádmio urinário. A queixa de sonolência diurna excessiva foi verificada em um estudo brasileiro, a partir da análise de três inquéritos de base populacional realizados na cidade de São Paulo, nos anos 1987, 1995 e 2007. Queixas relativas à qualidade do sono como a frequência de pesadelos, bruxismo, câibras nas pernas e sonambulismo foram observadas em mulheres (Santos-Silva *et al.*, 2010), de forma semelhante ao estudo atual, cujos resultados foram marcadamente influenciados pelo sexo feminino. Para este parâmetro, maiores concentrações de cádmio foram encontradas no grupo de moradores com maiores pontuações para “disfunção-dia”, em comparação àqueles sem disfunção-dia. No presente estudo, mesmo com as limitações metodológicas, entre as quais o delineamento transversal, que impossibilita inferência sobre relações causais, esses resultados

apoiam a ideia de que o cádmio poderia atuar como um desregulador endócrino na população estudada.

Essa hipótese é reforçada por um estudo anterior de 252 mulheres na pré-menopausa explorando associações de cádmio, chumbo e mercúrio com anovulação e níveis de hormônios reprodutivos. Os metais não foram significativamente associados à anovulação, porém, foram detectados decréscimos no hormônio folículo-estimulante (FSH) com o aumento dos níveis de cádmio (Pollack *et al.*, 2011). A análise das covariáveis no presente estudo (tabela 9) também pode reforçar a hipótese do papel do cádmio como desregulador endócrino. Por exemplo, a faixa etária e o tempo de residência no condomínio foram variáveis influenciadoras para os dois desfechos (distúrbio de sono e disfunção-dia) relacionados ao cádmio. Além disso, também foi relatado histórico de escavação ao redor das casas por moradores com pontuações mais altas na escala de Pittsburgh para distúrbios do sono. Esses fatores (tempo de residência na propriedade e presença de escavação) podem reforçar a hipótese de uma exposição ambiental de longa duração ao metal (Bernard; Chaumont, 2013), neste caso superior a 10 anos. A variável de controle “trabalho” exerceu efeito sobre a associação entre disfunção diurna/distúrbio do sono *versus* cádmio, não podendo ser descartada a possibilidade de que o próprio processo de trabalho ou carga horária tenha promovido piora da sonolência neste subgrupo de residentes, ou ainda a possibilidade de que o próprio processo de trabalho tenha causado maior exposição ao metal, que por sua vez pode atuar como um desregulador endócrino. No entanto, o efeito dos distúrbios do sono *versus* cádmio urinário também foi influenciado por um subgrupo de pessoas que relataram não trabalhar. Neste caso, não se pode concluir se um ou outro fator interfere mais no resultado, *per si*, pois a exposição química pelo cádmio poderia estar ocorrendo tanto no âmbito do trabalho dos moradores, como também pelo tempo de moradia em área contaminada. Importante destacar que não existem limites seguros para humanos quando expostos a agentes químicos (Larentis *et al.*, 2020), principalmente àqueles sabidamente carcinogênicos, como o cádmio (ATSDR, 2012). Embora em concentrações baixas, efeitos renais adversos já foram verificados em níveis urinários de cádmio abaixo de $0,5 \mu\text{g g}^{-1}$ de creatinina (Satarug *et al.*, 2010).

Embora não se possa dizer que exista uma relação causal por limitações metodológicas relacionadas aos estudos transversais, este resultado poderia apoiar a possibilidade de o cádmio comportar-se como desregulador endócrino na população estudada. Isso pode ser ilustrado em dois estudos experimentais com cobaias. O primeiro, com ratos *Sprague-Dawley* machos adultos nos quais os níveis plasmáticos de gonadotrofinas, prolactina, hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), hormônio do crescimento (GH) e de hormônio tireostimulante

(TSH) foram avaliados após exposição por diferentes doses de dicloreto de cádmio (CdCl_2) na água, durante um mês. Como resultado, foi observado que diferentes doses de cádmio aumentaram ou reduziram os níveis plasmáticos da prolactina e de ACTH, LH, FSH e TSH, afetando diferencialmente, os mecanismos secretores dos hormônios hipofisários estudados (Lafuente; Cano; Esquifino, 2003). O segundo estudo experimental examinou o efeito de baixas doses de cádmio em ratos machos *Wistar* que ingeriram cloreto de cádmio (CdCl_2), em comparação à ingestão de água. Como resultado, os autores observaram que o cádmio suprimiu geneticamente a ritmicidade da síntese da prolactina circulante, sendo seus efeitos tóxicos revertidos pela melatonina, melhorando parcialmente a perturbação circadiana ocasionada pelo poluente. Esse resultado reforçou a possibilidade de um efeito desregulador ocasionado pelo cádmio, mesmo em baixas doses (Jiménez-Ortega *et al.*, 2012; Barbosa, 2017), que pode estar interferindo na produção de melatonina, ou mantendo a produção de corticosterona, reforçando a cascata de estresse.

O manganês também foi significativamente mais excretado na urina dos moradores que apresentaram maiores pontuações na dimensão distúrbio de sono do Índice de Pittsburgh. Estudo de revisão recente indicou que não há evidências de que os níveis de manganês no sangue e na urina sejam biomarcadores úteis de exposição em ambientes não ocupacionais (Shilnikova *et al.*, 2022), como é o caso das análises realizadas na população do condomínio residencial. No entanto, os níveis medianos de manganês urinário medidos no estudo atual ($0,36 \mu\text{g g}^{-1} \text{ creat}$ ou $0,39 \mu\text{g L}^{-1}$), excederam os níveis encontrados em pesquisas recentes de uma população não ocupacionalmente exposta do norte da Alemanha ($N = 102$), cujos valores médios variaram de $< 0,06$ a $0,33 \mu\text{g L}^{-1}$ (Heitland e Köster, 2021). Apesar da diferença que a correção da creatinina traria neste último estudo, esses achados sugerem a necessidade de determinar potenciais efeitos deletérios à saúde de populações expostas por longos períodos. Uma influência potencial do manganês elevado nos sistemas circadianos não pode ser descartada, dados os conhecidos efeitos prejudiciais deste elemento no sistema nervoso central. Por fim, em outro estudo, que acompanhou uma população saudável no sul do Brasil ($N = 240$), diferentemente do estudo atual, a variável sexo não influenciou os níveis de manganês na urina (Rocha *et al.*, 2016). Embora não se possa fazer uma relação causal por limitações metodológicas, por haver um número restrito de participantes e ser um estudo transversal, estes resultados poderiam apoiar a possibilidade de o manganês comportar-se como desregulador endócrino na população estudada, ou ainda estar desempenhando um papel neurotóxico. Efeitos sobre o ciclo vigília-sono a partir de exposição química também foram verificados em população não-ocupacionalmente exposta em adultos. Um estudo transversal, realizado entre

2017 a 2019 com 159 pessoas, com o objetivo de avaliar a associação do polimorfismo do gene “*PER3*” com metais presentes em resíduos siderúrgicos, o cronotipo matutino foi associado à insônia, à sonolência excessiva e aos maiores níveis de manganês na urina, enquanto o cronotipo vespertino apresentou pior qualidade do sono e maior nível sérico de chumbo (Coutinho *et al.*, 2023). Assim como a presença (ou a ausência) de uma substância química pode induzir fenótipos de doenças como decorrência de modificações de expressões genéticas, pode-se inferir que elementos ou substâncias químicas similarmente sejam capazes de alterar padrões dos *clock genes* e, portanto, possam influenciar comportamentos ou tendências relacionados ao sono (Nguyen *et al.*, 2023).

No estudo atual, níveis mais elevados de níquel urinário foram encontrados em residentes com pontuação mais alta para distúrbios do sono. Sexo feminino, faixa etária entre 22-50 anos e status "sem escavação" também afetaram os distúrbios do sono *versus* o níquel (tabela 9). De acordo com a Agência para Substâncias Tóxicas e Registro de Doenças, os valores de referência para níquel na urina são 1-3 $\mu\text{g L}^{-1}$ em adultos saudáveis (ATSDR, 2005). Indivíduos com sensibilidade ao níquel apresentaram conteúdo urinário médio de 4,48 $\mu\text{g g}^{-1}$ de creatinina (ou 4,66 $\mu\text{g L}^{-1}$) (mediana: 4,26 $\mu\text{g g}^{-1}$ de creatinina = 4,34 $\mu\text{g L}^{-1}$). Entretanto, esse valor não foi estatisticamente diferente da média encontrada na população sem sensibilidade ao metal (4,26 $\mu\text{g g}^{-1}$ de creatinina) (Mercan *et al.*, 2022). Um estudo que sugere uma possível associação entre a exposição humana a esse metal e distúrbios do sono inclui uma investigação sobre a associação entre o material particulado fino da fumaça do metal ($\text{PM}_{2,5}$) e a qualidade do sono dos trabalhadores. Não houve associação significativa de $\text{PM}_{2,5}$ com o cortisol urinário, porém, a serotonina urinária foi associada a vários metais, incluindo cádmio, manganês e níquel. Além disso, um subgrupo de soldadores estava mais acordado do que indivíduos que trabalhavam em escritórios, reforçando a possibilidade de que a exposição pulmonar a metais tenha influenciado negativamente a qualidade do sono em soldadores (Chuang *et al.*, 2018).

O presente estudo também encontrou associação entre o tolueno e a duração do sono, sendo que o grupo de residentes com maiores níveis de tolueno urinário relatou menor duração do sono. As variáveis sexo feminino e o status trabalho também influenciaram no resultado (tabela 9). Embora os efeitos neurotóxicos causados pelo tolueno variem amplamente entre os estudos, resultados como narcose, dano permanente ao sistema nervoso central e morte foram associados ao uso abusivo desta substância por humanos (ATSDR 2017). Na Polônia, trabalhadores de uma fábrica de tintas expostos ao tolueno atingiram média na urina igual a $2,01 \pm 1,73 \mu\text{g L}^{-1}$, enquanto trabalhadores de uma fábrica de calçados apresentaram $228,1 \pm 1,68$

$\mu\text{g L}^{-1}$ (Janasik *et al.*, 2010). A Conferência Americana de Higienistas Industriais Governamentais (ACGIH) recomenda um Índice de Exposição Biológica (BEI) igual a $30 \mu\text{g L}^{-1}$ para tolueno na urina no final do turno (ATSDR 2017). Em contraste, uma pesquisa na cidade do Porto, Portugal, avaliou a exposição ao tolueno em residentes próximos a postos de gasolina e controles. As medianas encontradas foram $153,7 \text{ ng L}^{-1}$ para expostos e $141,9 \text{ ng L}^{-1}$ para controles (Barros *et al.*, 2019).

Especificamente, uma possível relação entre a inalação de tolueno e a interferência nos padrões de sono foi encontrada em relatos de insônia após exposição de curta duração a fumaça e também na ocorrência de outros efeitos neurotóxicos, como perda de coordenação motora e confusão mental (Koss; Tesseraux, 1999). A influência da exposição ao tolueno nos padrões de sono pode ser explicada por mudanças na resposta monoaminérgica nas áreas cerebrais relacionadas ao sono, conforme evidenciado em ratos expostos cronicamente a este hidrocarboneto (Alfaro-Rodríguez *et al.*, 2011). Como possível desregulador endócrino, o tolueno pode provocar mudanças endocrinológicas em níveis baixos, o que poderia ser amplificado em ambientes *indoor*, uma vez que as concentrações em ambientes internos (assim como nas residências do estudo atual) podem ser maiores do que os níveis externos (Bolden; Kwiatkowski; Colborn, 2015). É importante observar que embora a variável trabalho tenha influenciado alguns efeitos estatísticos, a exposição dos residentes aos resíduos da siderurgia é considerada não ocupacional, pois a população analisada foi de moradores de um conjunto habitacional, sem agrupamento estatístico por atividade produtiva.

Finalmente, os efeitos sobre a saúde da população exposta à contaminação ambiental poderiam ser entendidos a partir de duas dimensões: a partir de uma “micro” dimensão através do conceito de “expossoma”, e a partir de uma perspectiva “macro”, como o resultado de uma cascata de eventos cumulativos, coerentes com o conceito de modelo “FPSEEA”.

O “expossoma” consiste em uma medida cumulativa de influências ambientais e respostas biológicas associadas, incluindo exposições ao ambiente, dieta, comportamento e processos endógenos ao longo da vida, apoiando-se em fatores internos (aqueles peculiares aos indivíduos, como fisiologia, idade, morfologia corporal e genoma; os fatores externos gerais, que incluem condição socioeconômica, fatores sociodemográficos e o local de residência); e em fatores externos específicos (tais como dieta, exposições ambientais e ocupacionais, estilo de vida, estresse, poluição, etc.) (Olympio *et al.*, 2019; Rappaport; Smith, 2010). Desse modo, não estaria descartado um efeito conjunto dos agentes químicos presentes no entorno do condomínio sobre a qualidade do sono dos moradores, uma vez compreendido o caráter cumulativo ao longo dos anos de diferentes exposições e a resultante complexidade de vias

metabólicas e de interações entre genes e meio ambiente (Olympio *et al.*, 2019; Rappaport; Smith, 2010).

O modelo “FPSEEA” (Corvalán; Kjellström; Smith, 1999; Stedile *et al.*, 2018), por outro lado, representa a complexa relação entre a toxicologia ambiental e a saúde da população exposta, e o acrônimo “FPSEEA” indica os elementos: “Força Motriz, Pressão, Situação, Exposição, Efeito e Ações”. O depósito inadequado de resíduos industriais constitui a “força motriz” que gera as ameaças à saúde ambiental. A “pressão” consistiria naquela exercida sobre o meio ambiente, a partir dos resíduos ambientais (contaminação da área), que por sua vez, levaria à situação de “exposição” da população do entorno, a partir de diferentes rotas. Sequencialmente, a contaminação poderia implicar no “efeito” da toxicidade da população, ou em parte dela, resultando em diferentes problemas de saúde. A “ação”, último elemento do modelo FPSEEA (Franco Netto *et al.*, 2009) constituiria no objetivo do estudo atual, uma vez que se espera que, a contaminação por metais, seja através de seus potenciais efeitos como desreguladores endócrinos ou outros, provoque alterações no padrão do sono dos moradores que residem em casas sabidamente construídas em área que se caracteriza como fonte de contaminantes ambientais (figura 9).

Figura 9 – Modelo força-motriz – pressão – situação – exposição – efeitos – ações (FPSEEA) adaptado aos eventos do estudo.



Fonte: Própria autora, 2023 (adaptado de Corvalán; Kjellström; Smith, 1999).

7.3 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES

Um ponto forte do estudo atual consiste que, pelo que se sabe, até o presente momento, não foi publicado nenhum estudo que avaliasse a relação da exposição a resíduos de indústrias siderúrgicas e qualidade do sono de moradores residentes no entorno de usinas siderúrgicas. Outro ponto forte consiste no fato deste trabalho corresponder a um ramo de pesquisa que atendeu a uma demanda popular, na qual os próprios moradores relataram o aparecimento de rachaduras e de líquido com odor intenso no chão das casas e das praças do condomínio.

Outra limitação foi a inexistência de dados endocrinológicos das moradoras, sexo que influenciou todos os efeitos principais. Embora a maior parte dos moradores tenha relatado ausência de problemas endocrinológicos, somente dados laboratoriais das mulheres poderiam descartar efeitos metabólicos sobre a variável sexo feminino, principalmente porque estes resultados ocorreram em uma faixa etária superior a 50 anos, idade comumente associada à menopausa em mulheres, fase da vida com maior incidência de distúrbios de sono, em relação aos homens (Tandon *et al.*, 2022). Desse modo, não se pode descartar a hipótese de que alterações hormonais relativas à (peri)menopausa estejam influenciando a qualidade do sono neste grupo etário. De forma semelhante, o estudo atual também não conhece em profundidade os hábitos alimentares dos moradores, uma vez sabido que pode ser outra fonte de exposição aos metais (Magna *et al.*, 2013; Hanif; Ilyas; Shah, 2018).

Por fim, outra limitação metodológica consiste no fato de o estudo ser transversal, sem grupo controle e com número limitado de participantes, o que diminuiu a força de associações de causa-efeito para inferências mais amplas. Essas dificuldades geralmente estão presentes nos estudos epidemiológicos (Gore, 2015), à medida em que populações em diferentes áreas do mundo apresentam diferentes perfis de exposição ambiental, ocupacional, além de padrões culturais, entre eles alimentares, o que poderiam explicar divergências nos valores encontrados, assim como impedem comparações e, conseqüentemente, generalizações.

8 CONCLUSÃO

A maior parte dos sistemas incluídos na revisão de escopo avaliaram os componentes endocrinológicos reprodutivo e tireoideano e, portanto, sem relação direta com a modulação fisiológica relacionada ao ciclo vigília-sono. Por outro lado, a revisão permitiu identificar que metais como o cádmio e o chumbo têm sido objeto de investigação quanto às suas propriedades de modificar o status fisiológico hormonal, ou seja, de atuarem como desreguladores endócrinos em humanos adultos.

O estudo de caso indicou que a maior parte dos moradores do condomínio residencial de Volta Redonda apresentou maior pontuação geral de Pittsburgh, o que indica que a população estudada apresentou má qualidade do sono. Quando as dimensões do Índice de Pittsburgh foram analisadas e categorizadas em dois níveis, foi verificado que para as dimensões disfunção-dia, distúrbio e duração do sono, os moradores com piores pontuações apresentaram maiores níveis de excreção urinária dos metais cádmio, manganês, níquel e do hidrocarboneto tolueno.

Embora os estudos sobre desreguladores endócrinos apresentem limitações metodológicas em humanos, restringindo a discussão sobre os possíveis elos causais entre a exposição e a manifestação dos desfechos, o estudo atual sugere possível efeito desregulador endócrino desempenhado pelos agentes químicos cádmio, manganês, níquel e tolueno sobre o sistema de temporização circadiano do sono em população sabidamente exposta a agentes químicos contaminantes. Entretanto, é necessário melhor entendimento sobre a interação química dos metais e dos hidrocarbonetos monoaromáticos como desregulador endócrino (por exemplo, os genes ou as proteínas expressas alteradas, as vias interrompidas, danos potenciais, entre outros desfechos). Essa lacuna pode ser observada na revisão de escopo apresentada, uma vez que nenhum estudo investigou fatores de exposição químicos capazes de alterar componentes endocrinológicos diretamente relacionados ao sono. Apesar disso, a revisão reuniu importantes dados disponíveis na literatura sobre os efeitos de alguns metais, entre os quais o cádmio, comumente presente em resíduos siderúrgicos, como potencial desregulador endócrino, conforme apontado por estudos experimentais. De forma geral, os dois componentes deste estudo (estudo de caso e revisão de escopo) podem contribuir para o campo da saúde pública, uma vez que a exposição aos desreguladores endócrinos consiste em preocupação atual, quando se considera a velocidade das inovações tecnológicas capazes de expor populações a agentes químicos cujos efeitos são desconhecidos para a saúde das pessoas e para o meio ambiente.

Os resultados também possibilitam a recomendação para profissionais de saúde a incorporarem em suas rotinas avaliações sobre a qualidade do sono dos pacientes e a sua possível relação com exposições químicas. A partir da perspectiva ambiental, a recomendação seria o aperfeiçoamento da gestão dos contaminantes industriais a fim de proteger o meio ambiente e a saúde das populações expostas, sejam residentes ou trabalhadores. Quanto aos moradores que participaram (ou não) do estudo em questão, é imprescindível uma devolutiva para que os resultados encontrados sirvam de instrumento para a participação popular, no sentido de incentivar a reivindicação para melhorias na qualidade de suas vidas.

Finalmente, as descobertas do estudo atual indicam a necessidade de mais estudos sobre a toxicidade induzida por agentes químicos ambientais que podem causar efeitos prejudiciais à qualidade do sono de grupos de pessoas, estejam elas expostas ocupacionalmente, ou não.

REFERÊNCIAS

ACGIH. **Threshold Limit Values (TLVs) for chemical substances and physical agents biological exposures indices for 2003**. Em: AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. Cincinnati, OH, USA: 2003.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for manganese**. Disponível em:

<https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=102&tid=23>. Acesso em: 30 set. 2021.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for toluene**. p. 496, 2017.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for lead**. Government. Disponível em:

<https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=96&tid=22>. Acesso em: 20 out. 2021.

AKERSTEDT, T. FREDLUND, P.; GILLBERG, M.; JANSSON, B. A prospective study of fatal occupational accidents - relationship to sleeping difficulties and occupational factors. **Journal of Sleep Research**, v. 11, p. 69–71, mar. 2002.

ALFARO-RODRÍGUEZ, A.; BUENO-NAVA, A.; GONZÁLEZ-PIÑA, R.; ARCH-TIRADO, E.; VARGAS-SÁNCHEZ, J.; AVILA-LUNA, A. Chronic exposure to toluene changes the sleep-wake pattern and brain monoamine content in rats. **Acta Neurobiologiae Experimentalis**, v. 71, n. 2, p. 183–192, 2011.

ASHBROOK, L., KRYSTAL, A. D.; YING-HUI, F.; PTÁČEK, L. J. Genetics of the human circadian clock and sleep homeostat. **Neuropsychopharmacology**, v. 45, p. 45–54, 2020.

ATSDR. **Toxicological profile for nickel**. Disponível em:

<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf>. Acesso em: 20 out. 2021.

ATSDR. **Toxicological profile for cadmium**. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, set. 2012. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>. Acesso em: 26 set. 2021

ATSDR. **Environmental health resources self learning module: land reuse sites**. agency for toxic substances and disease registry, environmental health resources self learning modules. v. 1, p. 41, 10 fev. 2022a.

ATSDR. **Overview of the exposure pathway evaluation**. Disponível em:

https://www.atsdr.cdc.gov/pha-guidance/conducting_scientific_evaluations/exposure_pathways/overview_of_the_exposure_pathway_evaluation.html. Acesso em: 22 jun. 2022b.

ATSDR. **Element 4: exposure routes**. Disponível em: https://www.atsdr.cdc.gov/pha-guidance/conducting_scientific_evaluations/exposure_pathways/exposure_routes.html. Acesso em: 22 jun. 2022c.

ATSDR. **Element 1:** contamination sources. Disponível em: https://www.atsdr.cdc.gov/pha-guidance/conducting_scientific_evaluations/exposure_pathways/contamination_sources.html. Acesso em: 22 jun. 2022d.

AZEVEDO, S. V. **População exposta ambientalmente a metais oriundos de resíduos industriais:** uma avaliação do risco à saúde dos moradores de condomínio em volta redonda. Doutorado—Rio de Janeiro: Fiocruz, 13 dez. 2018.

BANKS, S.; DINGES, D. F. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. **Journal of Clinical of Sleep Medicine**, v. 3, n. 5, p. 519–528, 15 ago. 2007.

BARALIĆ, K.; JAVORAC, D.; MARIĆ, D.; ĐUKIĆ-COSIĆ, D.; BULAT, Z.; MILJAKOVIĆ, E. A.; ANĐELKOVIĆ, M.; ANTONIJEVIĆ, B.; ASCHNER, M.; DJORDJEVIC, A. B. Benchmark dose approach in investigating the relationship between blood metal levels and reproductive hormones: data set from human study. **Environment International**, v. 165, p. 107313, 1 jul. 2022.

BARBOSA, F. Toxicology of metals and metalloids: promising issues for future studies in environmental health and toxicology. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 80, n. 3, p. 137–144, 1 fev. 2017.

BARROS, N.; CARVALHO, M.; SILVA, C.; FONTES, T.; PRATA, J. C.; SOUSA, A.; MANSO, M. A. Environmental and biological monitoring of benzene, toluene, ethylbenzene and xylene (BTEX) exposure in residents living near gas stations. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 82, n. 9, p. 550–563, 3 maio 2019.

BEERSMA, D.; GORDIJN, M. Circadian control of the sleep–wake cycle. **Physiology & Behavior**, v. 90, n. 1–2, p. 190–195, 28 fev. 2007.

BEHRENDTS, J. *et al.* Central nervous system control of thyrotropin secretion during sleep and wakefulness. **Hormone Research**, v. 49, n. 3–4, p. 173–177, 16 mar. 1998.

BERTOLAZI, A. N. *et al.* Validation of the brazilian portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep Medicine**, v. 12, n. 1, p. 70–75, jan. 2011.

BESEDOVSKY, L.; LANGE, T.; HAACK, M. The sleep-immune crosstalk in health and disease. **Physiological Reviews**, v. 99, p. 1325–1380, 27 mar. 2019.

BIERNATH, A. Perdemos o sono! **Veja Saúde**, p. 22–31, ago. 2020.

BIRNBAUM, L. S. Environmental chemicals: evaluating low-dose effects. **Environmental Health Perspectives**, v. 120, n. 4, p. a143–a144, abr. 2012.

BOLDEN, A. L.; KWIATKOWSKI, C. F.; COLBORN, T. New look at BTEX: are ambient levels a problem? **Environmental Science & Technology**, v. 49, n. 9, p. 5261–5276, 5 maio 2015.

BORGIO, J. G. F. *et al.* Impairment of sleep quality and quality of life in bimodal chronotype individuals. **Chronobiology International**, v. 35, n. 8, p. 1179–1184, 3 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigipeq**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svsa/saude-ambiental/vigipeq>. Acesso em: 3 set. 2021.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Resolução CONAMA nº 1 de 23/01/1986**. Disponível em: <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=95508>. Acesso em: 9 out. 2022.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Resolução Nº 420 de 28 de dezembro de 2009**. Disponível em: <http://conama.mma.gov.br/>. Acesso em: 3 set. 2021

BUXTON, S.; GARMAN, E.; HEIM, K. E.; LYONS-DARDEN, T.; SCHLEKAT, C. E.; TAYLOR, M. D.; OLLER, A. R. Concise review of nickel human health toxicology and ecotoxicology. **Inorganics**, v. 7, n. 7, 12 jul. 2019.

BUYSSE, D. J.; REYNOLDS, C. F.; MONK, T. H.; BERMAN, S. R.; KUPFER, D. J. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Research**, v. 28, n. 2, p. 193–213, maio 1989.

CAUTER, E. V.; SPIEGEL, K.; TASALIA, E.; LEPROULT, R. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. **Sleep Medicine**, v. 9, n. 01, p. S23–S28, set. 2008.

CEDERNAES, J.; RAMSEY, K. M.; BASS, J. Papel da biologia circadiana na saúde e na doença. Em: **Medicina Interna de Harrison**. 20. ed. AMGH, 2020. v. 2p. 3504–3514.

CHAPUT, J.-P.; DESPRÉS, J.-P.; BOUCHARD, C.; TREMBLAY, A. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: results from the québec family study. **Obesity**, v. 15, n. 1, p. 253–261, jan. 2007.

CHEN, C.; WANG, N.; NIE, X.; HAN, B.; LI, Q.; CHEN, Y.; ZHAI, H.; ZHU, C.; CHEN, Y.; XIA, F.; LU, M.; LIN, D.; LU, Y. Blood cadmium level associates with lower testosterone and sex hormone-binding globulin in chinese men: from SPECT-China Study, 2014. **Biological Trace Element Research**, v. 171, n. 1, p. 71–78, maio 2016.

CHIHARA, K.; KATO, Y.; MAEDA, K.; ABE, H.; FURUMOTO, M.; IMURA, H. Effects of thyrotropin-releasing hormone on sleep and sleep-related growth hormone release in normal subjects. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 44, n. 6, p. 1094–1100, 1 jun. 1977.

CHUANG, H.-C.; SU, T.-Y.; CHUANG, K.-J.; HSIAO, T.-C.; LIN, H.-L.; HSU, Y.-T.; PAN, C.-H.; LEE, K.-Y.; HO, S.-C.; LAI, C.-H. Pulmonary exposure to metal fume particulate matter cause sleep disturbances in shipyard welders. **Environmental Pollution**, v. 232, n. 523–532, jan. 2018.

CIPOLLA-NETO, J.; AMARAL, F. G. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. **Endocrine Reviews**, v. 39, n. 6, p. 990–1028, 1 dez. 2018.

CORFIELD, J. **Environmental Toxicology**. Disponível em: <https://www.britannica.com/science/environmental-toxicology>. Acesso em: 11 out. 2021.

COUTINHO, F. DE L. **Avaliação de biomarcadores de exposição, efeito e suscetibilidade para chumbo em indivíduos expostos a resíduos industriais no Condomínio Volta Grande IV, município de Volta Redonda, RJ**. Dissertação—Rio de Janeiro - RJ: Fundação Oswaldo Cruz, 2017.

- COUTINHO, G. B. F. *et al.* Influence of environmental exposure to steel waste on endocrine dysregulation and PER3 gene polymorphisms. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, 8 mar. 2023.
- CZEISLER, C. A.; JOHNS, L.; NIEMAN, M. **A nation sleep-deprived - high medical costs, safety risks linked to lack of sleep.** 11 jan. 2016. Disponível em: <https://shrm.org/ResourcesAndTools/hr-topics/employee-relations/Pages/sleepy-workers.aspx>. Acesso em: 21 set. 2021
- DAVENPORT, E. *et al.* Are there independent associations between gestational diabetes and heavy metals and industrial chemicals exposure? **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 210, n. 1, p. S194, 1 jan. 2014.
- DE VOCHT, F. *et al.* Environmental and occupational toxicants. Em: **Molecular Epidemiology: principles and practice**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2011. p. 163–174.
- DEL RIO JOÃO, K. A. *et al.* Validation of the portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-PT). **Psychiatry Research**, v. 247, p. 225–229, jan. 2017.
- DENG, J. *et al.* Oxidative stress and inflammatory responses involved in dietary nickel chloride (NiCl₂)-induced pulmonary toxicity in broiler chickens. **Toxicology Research**, v. 5, p. 1421–1433, 8 jul. 2016.
- DICKERSON, E. H. *et al.* Endocrine disruptor & nutritional effects of heavy metals in ovarian hyperstimulation. **Journal of assisted reproduction and genetics**, v. 28, n. 12, p. 1223–1228, dez. 2011.
- DIETZ, M. C. *et al.* Results of magnetic resonance imaging in long-term manganese dioxide-exposed workers. **Environmental Research**, v. 85, n. 1, p. 37–40, jan. 2001.
- DJORDJEVIC, A. B. *et al.* Cadmium levels in human breast tissue and estradiol serum levels: is there a connection? **Archives of Pharmacy**, v. 71, n. Notebook 6, p. 581–595, 27 dez. 021.
- DUARTE, L. L. **Cronotipos Humanos**. Bahia: UFRB, 2018.
- DUCOS, P. *et al.* Biological monitoring of exposure to solvents using the chemical itself in urine: application to toluene. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, v. 81, n. 3, p. 273–284, jan. 2008.
- ECYCLE. **Tolueno**: o que é e onde pode ser encontrado? Disponível em: <https://www.ecycle.com.br/tolueno/>. Acesso em: 2 out. 2022.
- ECYCLE. **Poluição do solo**: conheça causas e consequências. Disponível em: <https://www.ecycle.com.br/poluicao-do-solo/>. Acesso em: 28 maio. 2023.
- EDITORIAL THE LANCET. Endocrine disruptors—the lessons (not) learned. **The Lancet Oncology**, v. 22, n. 11, p. 1483, 1 nov. 2021.
- EGALINI, F. *et al.* Endocrine disrupting chemicals: effects on pituitary, thyroid and adrenal glands. **Endocrine**, v. 78, n. 3, p. 395–405, 2022.

ENVIRONMENTAL POLLUTION CENTERS. **What is soil pollution | environmental pollution centers**. Disponível em: <https://www.environmentalpollutioncenters.org/soil/>. Acesso em: 28 maio. 2023.

ERIKSSON, C.; PERSHAGEN, G. **Biological mechanisms related to cardiovascular and metabolic effects by environmental noise**. WHO Regional Office for Europe, 2018. Disponível em: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/378076/review-noise-bio-effects-eng.pdf. Acesso em: 21 set. 2021

FALUP-PECURARIU, C. *et al.* Neurobiology of sleep (Review). **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 21, n. 3, p. 272, mar. 2021.

FATIMA, G. *et al.* Cadmium in human diseases: it's more than just a mere metal. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 34, n. 4, p. 371–378, out. 2019.

FERREIRA DE ANDRADE, C. Editorial: Assessing qualitatively the impact of gout on sleep: any sleep was a dream far away until the gout flare resolved. **Rheumatology** (Oxford, England), v. 57, 29 out. 2018.

FLORA, G.; GUPTA, D.; TIWARI, A. Toxicity of lead: a review with recent updates. **Interdisciplinary Toxicology**, v. 5, n. 2, p. 47–58, 20 abr. 2012.

FORSTER, L. M. K.; TANNHAUSER, M.; TANNHAUSER, S. L. Toxicologia do tolueno: aspectos relacionados ao abuso. **Revista de Saúde Pública**, v. 28, p. 167–172, abr. 1994.

FRANCO NETTO, G. *et al.* Impactos socioambientais na situação de saúde da população brasileira: Estudo de indicadores relacionados ao saneamento ambiental inadequado. **Tempus - Actas de Saúde Coletiva**, v. 4, n. 4, p. 53–71, 2009.

FRANZAGO, M.; ALESSANDRELLI, E.; NOTARANGELO, S.; STUPPIA, L.; VITACOLONNA, E. Chrono-nutrition: circadian rhythm and personalized nutrition. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 2571, 2023.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. MA – **Poliuição causada por atividade siderúrgica ameaça existência da comunidade Piquiá de Baixo, em Açailândia**. Institutional. Disponível em: <http://mapadeconflitos.ensp.fiocruz.br/conflito/ma-industria-guseira-contaminacao-da-agua-falta-de-seguranca-e-condicoes-improprias-a-vida-e-a-saude-dos-moradores-do-distrito-industrial-de-pequia-acailandia/>. Acesso em: 9 out. 2021.

GAMALDO, C. E.; SHAIKH, A. K.; MCARTHUR, J. C. The sleep-immunity relationship. **Neurologic Clinics**, v. 30, n. 4, p. 1313–1343, 1 nov. 2012.

GENCHI, G. *et al.* The effects of cadmium toxicity. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Toxicology and Public Health. v. 17, n. 11, p. 3782, 26 maio 2020.

GOOGLE MAPS. **Vista Aérea Volta Grande IV**. Disponível em: <https://www.google.com/maps/@-22.4831174,-44.0761829,2721m/data=!3m1!1e3>. Acesso em: 16 fev. 2023.

GORE, A. *et al.* EDC-2: The endocrine society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. **Endocrine Reviews**, v. 36, n. 6, p. E1–E150, 1 dez. 2015.

GORE, A. C. *et al.* **Introdução aos Disruptores Endócrinos (DEs)**. Endocrine Society, , dez. 2014. Disponível em: https://www.endocrine.org/-/media/endosociety/files/advocacy-and-outreach/important-documents/ipen-intro-edc-v1_9h-pt-web.ashx. Acesso em: 6 set. 2021

GRACELI, J. B. *et al.* The impact of endocrine-disrupting chemical exposure in the mammalian hypothalamic-pituitary axis. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 518, p. 110997, 1 dez. 2020.

GRANT, M. J.; BOOTH, A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. **Health Information & Libraries Journal**, v. 26, n. 2, p. 91–108, 2009.

GRAVEL, S. *et al.* Multi-exposures to suspected endocrine disruptors in electronic waste recycling workers: Associations with thyroid and reproductive hormones. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 225, p. 113445, 1 abr. 2020.

GREEN, M. E.; BERNET, V.; CHEUNG, J. Thyroid dysfunction and sleep disorders. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 2021.

GRIGORI, P. **Cidade envenenada: a história esquecida de um desastre ambiental**. Disponível em: <https://reporterbrasil.org.br/2021/08/uma-cidade-envenenada-a-historia-desconhecida-de-um-dos-maiores-desastres-ambientais-do-brasil/>. Acesso em: 4 out. 2023.

GRUPO CSN. **Unidades Fabris (CSN)**. Disponível em: <https://www.csn.com.br/quem-somos/grupo-csn/unidades-fabris-csn/>. Acesso em: 3 set. 2021.

GRUPO CSN. **O Grupo**. Disponível em: <https://www.csn.com.br/quem-somos/grupo-csn/o-grupo/>. Acesso em: 3 set. 2021.

HANIF, S.; ILYAS, A.; SHAH, M. H. Statistical evaluation of trace metals, tsh and t4 in blood serum of thyroid disease patients in comparison with controls. **Biological Trace Element Research**, v. 183, n. 1, p. 58–70, maio 2018.

HENNEY, A. C. R.; SAMPAIO, J. A. S.; MARQUES, D. S. R. **Gerenciamento de áreas contaminadas do estado do rio de janeiro - cadastro de áreas contaminadas e reabilitadas**. INEA, 2014. Disponível em: <http://www.inea.rj.gov.br/cs/groups/public/documents/document/zwew/mdy4/~edisp/inea0068530.pdf>. Acesso em: 27 set. 2021

HSU, C.-Y. *et al.* Disrupted sleep homeostasis and altered expressions of clock genes in rats with chronic lead exposure. **Toxics**, v. 9, n. 9, p. 217, 10 set. 2021.

INSTITUTO ESTADUAL DO AMBIENTE (Rio de Janeiro). **Cadastro de áreas contaminadas e reabilitadas do estado do Rio de Janeiro - 1a Edição**. 2013. Disponível em: <http://www.inea.rj.gov.br/cs/groups/public/documents/document/zwew/mde1/~edisp/inea0015442.pdf>. Acesso em: 17 out. 2022

INTERNATIONALLY PEER REVIEWED CHEMICAL SAFETY INFORMATION. **Cadmium and cadmium compounds**. (IARC Summary & Evaluation, Volume 58, 1993). Disponível em: <https://www.inchem.org/documents/iarc/vol58/mono58-2.html>. Acesso em: 9 out. 2023.

JANASIK, B. *et al.* Unmetabolized VOCs in urine as biomarkers of low level occupational exposure. **International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health**, v. 23, n. 1, p. 21–26, 2010.

JANSEN, J. M. *et al.* **Cronobiologia e seus mecanismos**. [s.l.] Editora Fiocruz, 2007. v. Parte I

JÄRUP, L.; ÅKESSON, A. Current status of cadmium as an environmental health problem. **Toxicology and Applied Pharmacology**, New Insights into the Mechanisms of Cadmium Toxicity. v. 238, n. 3, p. 201–208, 1 ago. 2009.

JENNINGS, A. A. Analysis of worldwide regulatory guidance values for the most commonly regulated elemental surface soil contamination. **Journal of Environmental Management**, v. 118, p. 72–95, 30 mar. 2013.

JENSEN, N. *et al.* Magnetic resonance imaging T1 indices of the brain as biomarkers of inhaled manganese exposure. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 52, n. 5, p. 358–370, 28 maio 2022.

JIMÉNEZ-ORTEGA, V. O. *et al.* Cadmium as an endocrine disruptor. Correlation with anterior pituitary redox and circadian clock mechanisms and prevention by melatonin. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 53, 2012.

KANDEL, E. R. *et al.* Sono e sonhos. Em: **Princípios de Neurociências**. 5 ed. Porto Alegre: AMGH, 2014a. p. 994–995.

KANDEL, E. R. *et al.* As funções moduladoras do tronco encefálico. Em: **Princípios de neurociências**. 5th. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014b. p. 901–917.

KLEIN, C.; COSTA, M. Nickel. Em: **Handbook on the toxicology of metals**. 3 ed. Elsevier, 2007. p. 743–758.

KOSS, G.; TESSERAUX, I. **Hydrocarbons**. Em: MARQUARDT, H. *et al.* (Eds.). **Toxicology**. San Diego: Academic Press, 1999. p. 603–644.

KRYGER, M.; ROTH, T.; DEMENT, W. C. **Principles and practice of sleep medicine**. 6 ed. Wallingford: Elsevier Inc, 2011. ISBN 978-1-4160-6645-3.

KUMAR, V. **Biological timekeeping: clocks, rhythms and behaviour**. 1. ed. New Delhi, India: Vinod Kumar, 2017.

KWIATKOWSKI, C. F. *et al.* Twenty-five years of endocrine disruption science: remembering Theo Colborn. **Environmental health perspectives**, v. 124, n. 9, p. A151-154, 1 set. 2016.

LAFUENTE, A.; CANO, P.; ESQUIFINO, A. I. Are cadmium effects on plasma gonadotropins, prolactin, ACTH, GH and TSH levels, dose-dependent? **BioMetals**, v. 16, p. 243–250, 2003.

LAGARDE, F. *et al.* Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment. **Environmental Health**, v. 14, p. 13, 11 fev. 2015.

LARENTIS, A. L. *et al.* Crítica à abordagem toxicológica nas avaliações de exposições de trabalhadores a substâncias químicas a partir da perspectiva do Modelo Operário Italiano (MOI). Em: **Ambiente de Trabalho - a luta dos trabalhadores pela saúde**. 2a. ed. São Paulo: Hucitec, 2020. p. 298.

LEÃO, M. **Como o trabalho noturno afeta sua saúde**. 19 jul. 2019. Disponível em: <https://drmarceloleao.com/medico-do-sono/como-o-trabalho-noturno-afeta-sua-saude/>. Acesso em: 4 set. 2023

LEAR, L. **Rachel Carson, Silent Spring**. Disponível em: <https://www.rachelcarson.org/>. Acesso em: 25 maio 2023.

LEMMER, B. Discoveries of rhythms in human biological functions: a historical review. **Chronobiology International**, v. 26, n. 6, p. 1019–1068, 6 out. 2009.

LEÓN-RUIZ, M.; JIMÉNEZ-JIMÉNEZ, F.; BENITO-LEÓN, J. Polineuropatía por cadmio: una causa infrecuente, pero no menos importante, de neuropatía periférica. **Revista de Neurologia**, v. 74, n. 12, p. 403–407, 16 jun. 2022.

LEUNG, Y.-K. A silent threat: exploring the impact of endocrine disruption on human health. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 12, p. 9790, 6 jun. 2023.

LI, Y. *et al.* Association between environmental exposure to cadmium and human semen quality. **International journal of environmental health research**, v. 26, n. 2, p. 175–186, 2016.

LIMA, L. E. B.; VARGAS, N. N. G. O relógio biológico e os ritmos circadianos de mamíferos: uma contextualização histórica. **Revista da Biologia**, v. 12, n. 2, p. 1–7, 30 jul. 2014.

LIU, J. *et al.* Early blood lead levels and sleep disturbance in preadolescence. **Sleep**, v. 38, n. 12, p. 1869–1874, 1 dez. 2015.

LIU, J. *et al.* Environmental exposures and sleep outcomes: a review of evidence, potential mechanisms, and implications. **Environmental Research**, 2021.

LUCENA, F. **Montanha de lixo químico às margens do Paraíba do Sul ameaça abastecimento de água**. Diário do Rio de Janeiro, 18 jan. 2021. Disponível em: <https://diariodorio.com/riosemagua2-montanha-de-lixo-quimico-as-margens-do-paraiba-do-sul-ameaca-abastecimento-de-agua/>. Acesso em: 14 dez. 2022.

MAGNA, G. A. M. *et al.* Chumbo e cádmio detectados em alimentos vegetais e gramíneas no município de Santo Amaro-Bahia. **Química Nova**, v. 36, p. 989–997, 2013.

MARÇULLO, R. B. **Avaliação da população residente na proximidade de depósito de rejeito de siderurgia por meio de biomarcadores de exposição e fatores de susceptibilidade**. Niterói: Universidade Federal Fluminense, 27 set. 2019.

MARKUN, L. C.; SAMPAT, A. Clinician-focused overview and developments in polysomnography. **Current Sleep Medicine Reports**, Sleep and Neurological Conditions. v. 6, p. 309–321, 23 nov. 2020.

MARTY, M. S. *et al.* Distinguishing between endocrine disruption and non-specific effects on endocrine systems. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 99, p. 142–158, 1 nov. 2018.

MARTYNHAK, B. J. *et al.* Does the chronotype classification need to be updated? preliminary findings. **Chronobiology International**, v. 27, n. 6, p. 1329–1334, 1 jul. 2010.

MATSUMURA, A.; SKIBA, V. **Insomnia**. Disponível em: <https://sleepeducation.org/sleep-disorders/insomnia/>. Acesso em: 28 jul. 2022.

MENDOLA, P. *et al.* Menopause and lead body burden among US women aged 45-55, NHANES 1999-2010. **Environmental research**, v. 121, p. 110–113, fev. 2013.

MERCAN, S. *et al.* An ICP-MS study for quantitation of nickel and other inorganic elements in urine samples: correlation of patch test results with lifestyle habits. **Biological Trace Element Research**, v. 200, n. 1, p. 49–58, 1 jan. 2022.

MIGUEL, M. A. L., ARAÚJO, J. F. Em: FRANGE, C., COELHO, F. M. S. (org.). **Actigraphy**. New York: Springer, 2021. E-book. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-030-85074-6_37. Acesso em: 06 nov. 2023.

MINISTÉRIO DO TRABALHO. **CBO - 5.1.7**. Disponível em: <http://www.mtecbo.gov.br/cbosite/pages/home.jsf>. Acesso em: 22 jun. 2022.

MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL. **Ação coletiva**. Jusbrasil, 18 jul. 2012. Disponível em: <https://www.jusbrasil.com.br/processos/138554251/processo-n0023334-4020128190066-do-tjrj>. Acesso em: 8 mar. 2022.

MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL. **Inquéritos Civis Públicos n. 08120.001452/97-04 e 1.30.010.000159/2000-29**. 27 jul. 2018. Disponível em: https://www.mprj.mp.br/documents/20184/540394/01__petio_inicial__acp_escrta_vr_002.pdf. Acesso em: 2 nov. 2022.

MITLER, M. M. *et al.* Catastrophes, sleep, and public policy: consensus report. **Sleep**, v. 11, n. 1, p. 100–109, 1988.

MOHAMMADYAN, M. *et al.* Exposure to lead and its effect on sleep quality and digestive problems in soldering workers. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 191, n. 184, 25 fev. 2019.

MOREIRA, F. R.; MOREIRA, J. C. A cinética do chumbo no organismo humano e sua importância para a saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, n. 1, p. 167–181, 2004.

MOREIRA, M. DE F. R. **Parecer Consubstanciado do CEP**. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, , 19 out. 2014.

MUNN, Z. *et al.* Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. **BMC Medical Research Methodology**, v. 18, n. 1, p. 143, 19 nov. 2018.

MURAKAMI, F. K. **Destinação e utilização de resíduos industriais siderúrgicos em outras indústrias: estudo de casos.** Universidade do Vale Do Rio dos Sinos – Unisinos Unidade Acadêmica de Pesquisa e Pós-Graduação Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção e Sistemas Nível Mestrado. p. 107, 2014.

NAÇÕES UNIDAS BRASIL. **Objetivos do desenvolvimento sustentável.** Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/sdgs>. Acesso em: 3 set. 2021.

NATIONAL INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL HEALTH SCIENCES. **Toxicology.** Disponível em: <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/science/toxicology/index.cfm>. Acesso em: 11 out. 2021.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **Manganese.** National Academies Press (US), 2001.

NESLUND-DUDAS, C. M. *et al.* Association between cadmium and androgen receptor protein expression differs in prostate tumors of African American and European American men. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 48, p. 233–238, 1 jul. 2018.

NGUYEN, T.-M. *et al.* A novel approach for predicting upstream regulators (PURE) that affect gene expression. *Scientific Reports*, v. 13, n. 18571, 30 out. 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-41374-0#citeas>. Acesso em 10 nov. 2023.

NICKOL DO BRASIL. **Investigação detalhada - etapa 1_ndb células de resíduos i e ii e bairro residencial Volta Grande IV, localizadas no município de Volta Redonda, RJ.** Volta Redonda (RJ): Nickol do Brasil, 7 fev. 2012. Disponível em: <https://nickol-brasil.com.br/>.

NICOLAIDES, N. C. *et al.* HPA axis and sleep. Em: FEINGOLD, K. R. *et al.* (Eds.). **Endotext.** South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.

NISHIDA, S. M. **Ritmos biológicos.** Ciclo de Neurofisiologia apresentado em Curso de Fisiologia. Botucatu SP, 2011. Disponível em: https://www1.ibb.unesp.br/Home/Departamentos/Fisiologia/Neuro/15ritmos_biologicos.pdf. Acesso em: 6 out. 2021.

OLYMPIO, K. P. K. *et al.* O exossoma humano desvendando o impacto do ambiente sobre a saúde: promessa ou realidade? **Revista de Saúde Pública**, v. 53, n. 6, p. 1–7, 29 jan. 2019.

O'NEAL, S. L.; ZENG, W. Manganese toxicity upon overexposure: a decade in review. **Current Environmental Health Reports**, Metals and Health. v. 2, p. 315–328, 1 jul. 2015.

OSHA. **Cadmium.** Disponível em: <https://www.osha.gov/cadmium>. Acesso em: 23 set. 2021.

OUZZANI, M. *et al.* Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, 5 dez. 2016.

PACHECO, D.; ABHINAV, S. **Why do we need sleep?** Disponível em: <https://www.sleepfoundation.org/how-sleep-works/why-do-we-need-sleep>. Acesso em: 30 out. 2022.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, p. n71, 29 mar. 2021.

PAGLIARI, B. G. **Formas de remediação para a área do condomínio Volta Grande IV contaminada com resíduos industriais**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2 ago. 2021.

PAPALOU, O.; KANDARAKI, E. A.; PAPADAKIS, G.; DIAMANTI-KANDARAKIS, E. Endocrine disrupting chemicals: an occult mediator of metabolic disease. **Frontiers in Endocrinology**, 1 mar. 2019.

PARMALEE, N. L.; ASCHNER, M. Metals and circadian rhythms. **Advances in Neurotoxicology**, v. 1, p. 119–130, 2017.

PEDRAZZOLI, M. A ilusão dos relógios: uma ameaça à saúde. **Revista de Estudos Culturais**, Dossiê Temporalidades. n. 2, 28 ago. 2015.

PERKINELMER. **Atomic absorption spectroscopy (AA)**. Disponível em: <https://www.perkinelmer.com.br/category/atomic-absorption-spectroscopy-aa>. Acesso em: 23 out. 2021.

PETERS, M. D. J. *et al.* Guidance for conducting systematic scoping reviews. **International Journal of Evidence-Based Healthcare**, v. 13, n. 3, p. 141–146, set. 2015.

POTTER, L. E.; BURGESS, C. R. The melanin-concentrating hormone system as a target for the treatment of sleep disorders. **Frontiers in Neuroscience**, v. 16, 2022.

RAPPAPORT, S. M.; SMITH, M. T. Environment and disease risks. **Science, Epidemiology**, v. 330, n. 6003, p. 460–461, 22 out. 2010.

RIBEIRO, E.; LADEIRA, C.; VIEGAS, S. EDCs mixtures: a stealthy hazard for human health? **Toxics**, v. 5, n. 5, 7 fev. 2017.

RIVERA-NÚÑEZ, Z. *et al.* Association of biomarkers of exposure to metals and metalloids with maternal hormones in pregnant women from Puerto Rico. **Environment International**, v. 147, p. 106310, 1 fev. 2021.

ROCHA, G. H. O. *et al.* Trace metal levels in serum and urine of a population in southern Brazil. **Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)**, v. 35, p. 61–65, maio 2016.

ROIZENBLATT, M. *et al.* Pain-related diseases and sleep disorders. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 45, n. 9, p. 792–798, set. 2012.

ROSA, J. G. **Grande sertão: veredas**. Disponível em: <http://www.um.pro.br/sertao/?r=p&t=p52&b=r>. Acesso em: 19 jul. 2023.

SANTOS-SILVA, R. *et al.* Increasing trends of sleep complaints in the city of Sao Paulo, Brazil. **Sleep Medicine**, v. 11, n. 6, p. 520–524, 1 jun. 2010.

SÃO PAULO (Estado). **O que são áreas contaminadas**. Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/areas-contaminadas/o-que-sao-areas-contaminadas/>. Acesso em: 3 set. 2021.

SARIC, M.; LUCCHINI, R. Manganese. Em: **Handbook on the Toxicology of Metals**. Third ed. Elsevier, 2007. p. 645–674.

SATARUG, S. *et al.* Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. **Environmental Health Perspectives**, v. 118, n. 2, p. 182–190, fev. 2010.

SCHAUMLÖFFEL, D. Nickel species: Analysis and toxic effects. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 26, n. 1, p. 1–6, 1 jan. 2012.

SCHREIBER, B. **Toxicology**. Disponível em: <https://www.britannica.com/science/toxicology>. Acesso em: 11 out. 2021.

SCINICARIELLO, F. *et al.* Antimony and sleep-related disorders: NHANES 2005–2008. **Environmental Research**, v. 156, p. 247–252, 28 mar. 2017.

SEDOV, I. D. *et al.* Sleep quality during pregnancy: a meta-analysis. **Sleep Medicine Reviews**, v. 38, p. 168–176, abr. 2018.

SHILNIKOVA, N. *et al.* **Biomarkers of environmental manganese exposure**. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/10408444.2022.2095979?needAccess=true&role=button>. Acesso em: 18 dez. 2022.

SHIM, Y. K. *et al.* Prevalence and associated demographic characteristics of exposure to multiple metals and their species in human populations: The United States NHANES, 2007–2012. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, n. Part A, 13 jul. 2017.

SHIUE, I. Urinary arsenic, pesticides, heavy metals, phthalates, polyaromatic hydrocarbons, and polyfluoroalkyl compounds are associated with sleep troubles in adults: USA NHANES, 2005–2006. **Environmental Science and Pollution Research** volume, v. 24, p. 3108–3116, 17 nov. 2016.

SILBERSTEIN, T. *et al.* Lead concentrates in ovarian follicle compromises pregnancy. **Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)**, v. 20, n. 3, p. 205–207, 2006.

SILVA, A. B.; PRADO, G. F.; BAUAB, J. R. F. Sonolência excessiva e suas consequências. **Revista Neurociências**, v. 5, n. 1, p. 20–26, 1997.

SILVA, G. DA C. **As relações entre a saúde e a exposição aos resíduos siderúrgicos: o conflito socioambiental no volta grande iv a partir dos seus moradores**. Brasil: ENSP/Fiocruz, 2019.

SILVA, J. N. **Siderurgia**. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará, 2011. Disponível em: http://redeotec.mec.gov.br/images/stories/pdf/eixo_ctrl_proc_indust/tec_metal/siderurgia/161012_siderurgia.pdf. Acesso em: 3 set. 2021.

SOCIETY OF TOXICOLOGY. **Relevance of Toxicology to Public Health**. Disponível em: <https://www.toxicology.org/about/relevance.asp>. Acesso em: 8 dez. 2021.

SOUZA, C. C. B. *et al.* Diagnóstico ambiental da poluição dos solos no bairro Volta Grande IV, Volta Redonda - RJ. **Cadernos UniFOA**, v. 11, n. 30, p. 13–22, 10 abr. 2016.

STOJSAVLJEVIĆ, A. *et al.* Cadmium as main endocrine disruptor in papillary thyroid carcinoma and the significance of Cd/Se ratio for thyroid tissue pathophysiology. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 55, p. 190–195, 1 set. 2019.

STOJSAVLJEVIĆ, A. *et al.* Alteration of trace elements in multinodular goiter, thyroid adenoma, and thyroid cancer. **Biological Trace Element Research**, v. 199, n. 11, p. 4055–4065, nov. 2021.

SUNI, E.; SINGH, A. **Excessive sleepiness and workplace accidents**. Disponível em: <https://www.sleepfoundation.org/excessive-sleepiness/workplace-accidents>. Acesso em: 7 set. 2021.

TANDON, V. R. *et al.* Menopause and sleep disorders. **Journal of Mid-Life Health**, v. 13, n. 1, p. 26–33, 2022.

TEMPAKU, P. F. *et al.* Characterization of bimodal chronotype and its association with sleep: A population-based study. **Chronobiology International**, v. 34, n. 4, p. 504–510, 21 abr. 2017.

THE NOBEL PRIZE. **The Nobel Assembly at Karolinska Institutet**. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/press-release/>. Acesso em: 15 set. 2021.

UEHLI, K. *et al.* Sleep problems and work injuries: a systematic review and meta-analysis. **Sleep Medicine Reviews**, v. 18, n. 1, p. 61–73, fev. 2014.

UNITED NATIONS ENVIRONMENTAL PROGRAM. **Toluene**. Geneva: Albany, NY: World Health Organization; WHO Publications Center USA [distributor], 1985.

UNITED NATIONS, U. **United Nations Conference on the Human Environment, Stockholm 1972**. Disponível em: <https://www.un.org/en/conferences/environment/stockholm1972>. Acesso em: 28 maio 2023.

UNITED STATES DEPARTMENT OF LABOR. **Toluene**. Disponível em: <https://www.osha.gov/toluene/risk-assessment>. Acesso em: 2 out. 2022.

URSINYOVA, M. *et al.* The relation between human exposure to mercury and thyroid hormone status. **Biological Trace Element Research**, v. 148, n. 3, p. 281–291, 1 set. 2012.

VANDENBERG, L. N. *et al.* Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. **Endocrine Reviews**, v. 33, n. 3, p. 378–455, jun. 2012.

VITATERNA, M. H.; TAKAHASHI, J. S.; TUREK, F. W. Overview of circadian rhythms. **Alcohol Research & Health**, v. 25, n. 2, p. 85–93, 2001.

VOLTA REDONDA. Prefeitura municipal. **Características**. Disponível em: <https://www.voltaredonda.rj.gov.br/cidade/8-interno/11-caracteristicas/>. Acesso em: 30 maio 2023.

VU, V.; NAVALKAR, N.; WEI, Y. Endocrine-disrupting metals in ambient air and female breast cancer incidence in US. **Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology**, v. 35, n. 12, p. 1099–1102, dez. 2019.

WALKER, M. **Why we sleep: unlocking the power of sleep and dreams**. 1. ed. New York: Scribner, 2017.

WANG, A. *et al.* **Toluene - reference exposure levels**. ago. 2020. Disponível em: <https://oehha.ca.gov/media/downloads/cnrn/toluenereel082020.pdf>. Acesso em: 3 out. 2022.

WEI, Y.; ZHU, J. Blood levels of endocrine-disrupting metals and prevalent breast cancer among US women. **Medical oncology (Northwood, London, England)**, v. 37, n. 1, p. 1, 8 nov. 2019.

WHITE, A. J. *et al.* Airborne metals and polycyclic aromatic hydrocarbons in relation to mammographic breast density. **Breast Cancer Research**, v. 21, n. 1, p. 24, 13 fev. 2019.

WILKE, B. C. **Intoxicação por chumbo na história - Saturnismo**. Disponível em: <https://www.draberenicecunhawilke.com.br/post/intoxica%C3%A7%C3%A3o-por-chumbo-na-hist%C3%B3ria-saturnismo-post-medicina-integrativa>. Acesso em: 9 out. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Public health and environment**. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/public-health-and-environment/GHO/public-health-and-environment>. Acesso em: 5 set. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **10 chemicals of public health concern**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/photo-story/photo-story-detail/10-chemicals-of-public-health-concern>. Acesso em: 6 set. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chemical safety**. International Organization. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/chemicals>. Acesso em: 5 set. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors**. 2002. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-PSC-EDC-02.2>. Acesso em: 03 nov. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **ICD-11 for mortality and morbidity statistics**. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f274880002>. Acesso em: 25 fev. 2023.

YOUNG JR, W. F. **Visão geral da endocrinologia - distúrbios endócrinos e metabólicos**. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%B3rbios-end%C3%B3crinos-e-metab%C3%B3licos/princ%C3%ADpios-de-endocrinologia/vis%C3%A3o-geral-da-endocrinologia>. Acesso em: 5 jul. 2023.

ZENG, X. *et al.* Alterations of serum hormone levels in male workers occupationally exposed to cadmium. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 65, n. 7, p. 513–521, 1 abr. 2002.

ANEXO A – QUESTIONÁRIOS

ANEXO I

QUESTIONÁRIO CLÍNICO A SER APLICADO EM VOLTA GRANDE IV

Nome da Unidade

deSaúde: _____

Endereço de Email:

Nome Completo:

Data nascimento ____/____/____ Contato Telefônico:

Identificação/Código: _____

Data da Entrevista: ____/____/____

MÓDULO 1: ANAMNESE CLÍNICA

HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

(1) Doenças Cardiovasculares: Sim Não NS/NR

Qual(is):

(1.2) Quando? Ano: _____

(2) Doenças Infeciosas: Sim Não NS/NR

(2.1)

Qual(is):

(2.2) Quando? Ano: _____

(3) Doenças Neurológicas: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR	
(3.1)	Qual(is): _____
—	
(3.2)	Quando? Ano: _____
(4) Doenças Respiratórias: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR	
(4.1)	Qual(is): _____
(4.2)	Quando? Ano: _____
(5) Doenças Gastrointestinais: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR	
(5.1)	Qual(is): _____
(5.2)	Quando? Ano: _____
(6) Doenças Hepáticas: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR	
(6.1)	Qual(is): _____
(6.2)	Quando? Ano: _____
(7) Doenças Renais: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR	
(7.1)	Qual(is): _____
(7.2)	Quando? Ano: _____
(8) Doenças Hematológicas: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR	
(8.1)	Qual(is): _____
—	
(8.2)	Quando? Ano: _____
(9) Doenças Endócrinas: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR	
(9.1)	Qual(is): _____
(9.2)	Quando? Ano: _____

(10) Doenças Psíquicas: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR	
(10.1)	Qual(is): _____
—	
(10.2)	Quando? Ano: _____
(11) Doenças Osteoarticulares: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR	
(11.1)	Qual(is): _____
—	
(11.2)	Quando? Ano: _____
(12) Doenças Uro/ginecológicas: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR	
(12.1)	Qual(is): _____
—	
(12.2)	Quando? Ano: _____
(13) Doenças Otorrinolaringológicas: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR	
(13.1)	Qual(is): _____
—	
(13.2)	Quando? Ano: _____
(14) Doenças da Visão: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR	
(14.1)	Qual(is): _____
—	
(14.2)	Quando? Ano: _____
(15) Doenças da Pele: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR	
(15.1)	Qual(is): _____
—	
(15.2)	Quando? Ano: _____

(16) Neoplasias: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR	
(16.1)	Qual(is): _____ —
(16.2)	Quando? Ano: _____
(17) Internações: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
(17.1)	Motivo(s): _____ —
(17.2)	Quando? Ano: _____
(18) Cirurgias: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
(18.1)	Motivo(s): _____ —
(18.2)	Quando? Ano: _____
(19) Transfusão de sangue ou derivados: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
(19.1)	Motivo(s): _____ —
(19.2)	Ano da transfusão: _____

HISTÓRIA PATOLÓGICA ATUAL	
(20) Diagnóstico de Hipertensão Arterial: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR	
(20.1)	Faz uso de remédios para controle da pressão arterial? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR
(20.2)	Caso afirmativo, faz uso de forma regular? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR
(20.3)	Quais os remédios que usa para controle da pressão arterial? _____
(20.4)	Há quanto tempo utiliza esses remédios : __ __ <input type="checkbox"/> D -Dia; M -Mês; A -Ano; I -Ignorado

(21) Diagnóstico de Diabete Mellitus:		<input type="checkbox"/> Sim Tipo: 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
Não <input type="checkbox"/> NS/NR				
(21.1)	Faz uso regular de qual(is) medicações:	_____		
(21.2)	Há quanto tempo: :	_____		
(22) Tem outro(s) problema(s) de saúde diagnosticado(s) por médico? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				
<input type="checkbox"/> NS/NR				
(22.1)	Qual:	_____		(22.1.1)
Início: ___/___/___				
(22.2)	Usa alguma medicação regularmente:	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NS/NR
(22.3)	Qual(is)	medicamento(s):		

(22.3.1)	Início:	___/___/___		

HISTÓRIA REPRODUTIVA	
MULHERES	
(23) Possui filhos:	<input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/>	Não. Motivo: _____
(24) Número de Gestações: __ __ Gestações (NO CASO DE NENHUMA GESTAÇÃO, MARCAR "00" E PASSAR PARA A QUESTÃO 25)	
(24.1) Número de Partos:	__ __
(24.1.1) Número de Natimortos:	__ __
(24.1.2.1) Nascidos Vivos Sadios:	__ __
(24.1.2.2) Nascidos Vivos Não Sadios:	__ __
Qual doença (inclusive má formação)?	_____
(24.2) Número de Abortos:	__ __ <input type="checkbox"/> Provocados __ __ <input type="checkbox"/> Espontâneos

(24.2.1) Período em que ocorreu (ram) a(s) perda(s) gestacional (is): Não houve perda gestacional

1.º Trimestre Quantos: _____

2.º Trimestre Quantos: _____

3.º Trimestre Quantos: _____

(25) Idade em que ocorreu a primeira menstruação: |__|__| Anos

(26) Idade em que parou de menstruar: |__|__| Anos Ainda menstrua (**PASSE PARA QUESTÃO 28**)

(26.1) Há quanto tempo parou de menstruar? _____

(26.2) Por que sr(a) não menstrua mais? 1:Menopausa natural; 2 :Cirurgia para retirada de útero ou

ovários; 3: Outros tratamentos (hormônios, quimioterapia ou radiação);

4: Outra razão – especificar: _____

HOMENS

(27) Possui filhos:

Sim

Não. Motivo: _____

(27.1) Caso afirmativo, quantos? _____

(27.2) Todos são saudáveis? Sim Não NS/NR

(27.3) Caso negativo, qual ou quais doenças?

MÓDULO 2:ESTILOS DE VIDA

TABAGISMO

(28) Sr(a) é:

Tabagista Ex-tabagista (**Passe para a questão 30**) Nunca fumou (**PASSE PARA A QUESTÃO 33**)

<p>(29) Quantos cigarros sr(a) fuma por dia?</p> <p><input type="checkbox"/> menos de 10 <input type="checkbox"/> de 11 a 20 <input type="checkbox"/> 21 a 30 <input type="checkbox"/> mais de 30</p> <p style="text-align: center;">(PASSE QUESTÃO 33)</p>	
<p>(30) Há quanto tempo sr(a) parou de fumar:</p> <p>_____</p>	<p>(31) Durante quanto tempo sr(a) fumou:</p> <p>_____</p>
<p>(32) Quando sr(a) fumava, quantos cigarros sr(a) fumava, em média, por dia:</p> <p><input type="checkbox"/> menos de 10 <input type="checkbox"/> de 11 a 20 <input type="checkbox"/> 21 a 30 <input type="checkbox"/> mais de 30</p>	
<p>CONSUMO DE ALCOOL</p>	
<p>(33) Sr(a) costuma ingerir bebidas alcoólicas? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (PASSE PARA 40)</p> <p><input type="checkbox"/> Parei de beber (PASSE PARA QUESTÃO 37) <input type="checkbox"/> Nunca bebi</p> <p>(PASSE PARA QUESTÃO 40)</p>	
<p>(34) Que tipo de bebida alcoólica o sr (a) bebe com maior frequência?</p> <p><input type="checkbox"/> cerveja <input type="checkbox"/> cachaça <input type="checkbox"/> vodka <input type="checkbox"/> vinho <input type="checkbox"/> outras</p>	
<p>(35) Qual frequência do seu consumo de bebidas alcoólicas?</p> <p><input type="checkbox"/> Diariamente <input type="checkbox"/> 1 a 2 x semana <input type="checkbox"/> 3 a 4x semana <input type="checkbox"/> 5 a 6 x por semana</p> <p><input type="checkbox"/> 5 a 6 x por semana <input type="checkbox"/></p> <p>Outra: _____</p>	
<p>(36) Em média, quantas doses o sr (a) consome?</p> <p><input type="checkbox"/> 1 dose por dia <input type="checkbox"/> 2 - 3 doses por dia <input type="checkbox"/> 4 - 5 doses por dia <input type="checkbox"/> Mais de 6 doses por dia</p> <p><input type="checkbox"/> Outra: especifique: _____ <input type="checkbox"/> NS/NR</p> <p style="text-align: center;">(PASSE PARA QUESTÃO 40)</p>	
<p>(37) Há quanto tempo o sr(a) parou de beber:</p> <p>_____</p>	<p>(38) Durante quanto tempo sr(a) bebeu:</p> <p>_____</p>
<p>(39) Quando sr(a) bebia, quantos doses o sr(a) bebia, em média, por dia:</p> <p>Dose/Bebida:-</p> <p>_____</p>	

CONSUMO DE OUTRAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS	
(40) O sr(a) já usou ou usa algum tipo de droga:	
<input type="checkbox"/> Sim (PASSE 40.1) <input type="checkbox"/> Não (PASSE PARA A QUESTÃO 46)	
(40.1) Continua usando? <input type="checkbox"/> Sim (PASSE PARA 41) <input type="checkbox"/> Não (PASSE PARA 45) <input type="checkbox"/> NS/NR	
(41) Quais? _____	
(42) Frequência do uso de drogas:	
<input type="checkbox"/> 1 a 2 vezes por semana <input type="checkbox"/> 3 a 4 vezes por semana <input type="checkbox"/> 5 a 6 vezes por semana <input type="checkbox"/> Diariamente <input type="checkbox"/> Outra: _____	
(PASSE PARA QUESTÃO 45)	
(43)	Por quanto tempo usou drogas:

(44)	Há quanto tempo deixou de usar drogas:

MÓDULO 3: HISTÓRIA FAMILIAR	
(45) Alguém da sua família já teve câncer: <input type="checkbox"/> Sim	
<input type="checkbox"/> Não (PASSE PARA A QUESTÃO 46)	

(45.1) Quem da sua família ou do seu convívio teve câncer:			
<input type="checkbox"/>	Pai.	Qual(is)	tipo(s)?

<input type="checkbox"/>	Mãe.	Qual(is)	tipo(s)?

<input type="checkbox"/>	Avô.	Qual(is)	tipo(s)?

<input type="checkbox"/>	Avó.	Qual(is)	tipo(s)?

<input type="checkbox"/>	Irmão(ã).	Qual(is)	tipo(s)?

<input type="checkbox"/>	Filho(a).	Qual(is)	tipo(s)?

<input type="checkbox"/>	Esposo(a).	Qual(is)	tipo(s)?

<input type="checkbox"/>	Outro: _____.	Qual(is)	tipo(s)?

(45.2) Outras doenças familiares :			

MODULO 4: SINAIS E SINTOMAS

(46) Emagrecimento Sim Quantos kg: _____

Por quanto tempo: _____

Qual motivo: _____

De forma inexplicada Não NS/NR

(47) Fraqueza Sim Por quanto tempo: _____

Qual motivo: _____

De forma inexplicada Não NS/NR

(48) Tontura Sim Por quanto tempo: _____

Qual motivo: _____

De forma inexplicada Não NS/NR

(49) Sonolência <input type="checkbox"/> Sim Por quanto tempo: _____		
Qual motivo: _____		
<input type="checkbox"/> De forma inexplicada	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NS/NR
SISTEMA NERVOSO CENTRAL E PERIFÉRICO		
(50) Dificuldade para enxergar <input type="checkbox"/> Sim Por quanto tempo: _____		
Qual motivo: _____		
<input type="checkbox"/> De forma inexplicada	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NS/NR
(51) Alteração da Humor / Depressão <input type="checkbox"/> Sim Por quanto tempo: _____		
Qual motivo: _____		
<input type="checkbox"/> De forma inexplicada	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NS/NR
(52) Alteração da atenção <input type="checkbox"/> Sim Por quanto tempo: _____		
Qual motivo: _____		
<input type="checkbox"/> De forma inexplicada	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NS/NR
(53) Alteração da memória <input type="checkbox"/> Sim Por quanto tempo: _____		
Qual motivo: _____		
<input type="checkbox"/> De forma inexplicada	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NS/NR
(54) Sudorese Noturno <input type="checkbox"/> Sim Por quanto tempo: _____		
Qual motivo: _____		
<input type="checkbox"/> De forma inexplicada	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NS/NR
(55) Formigamentos <input type="checkbox"/> Sim Por quanto tempo: _____ <input type="checkbox"/> MMSS <input type="checkbox"/>		
MMII		
Qual motivo: _____		
<input type="checkbox"/> De forma inexplicada	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NS/NR
(56) Movimentos Involuntários <input type="checkbox"/> Sim Por quanto tempo: _____		
Qual motivo: _____		
<input type="checkbox"/> De forma inexplicada	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NS/NR
(57) Tremores <input type="checkbox"/> Sim Por quanto tempo: _____ <input type="checkbox"/> MMSS <input type="checkbox"/>		
MMII		
Qual motivo: _____		
<input type="checkbox"/> De forma inexplicada	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NS/NR

(58) Câibras <input type="checkbox"/> Sim Por quanto tempo:_____ <input type="checkbox"/> MMSS <input type="checkbox"/> MMII			
Qual motivo:_____			
<input type="checkbox"/> De forma inexplicada	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NS/NR	
(59) Diminuição da força muscular <input type="checkbox"/> Sim Por quanto tempo:_____			
<input type="checkbox"/> MMSS	<input type="checkbox"/> MMII	Qual motivo:_____	
<input type="checkbox"/> De forma inexplicada	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NS/NR	
(60) Convulsões	<input type="checkbox"/> Sim	Por	quanto
tempo:_____ Tipo:_____			
<input type="checkbox"/> MMSS	<input type="checkbox"/> MMII	Qual motivo:_____	
<input type="checkbox"/> De forma inexplicada	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NS/NR	
SISTEMA HEMATOLÓGICO E SISTEMA IMUNOLÓGICO			
(61) Petéquias:	<input type="checkbox"/> Sim	Há	quanto
tempo:_____			
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NS/NR		
(62) Hematomas	<input type="checkbox"/> Sim	Há	quanto
tempo:_____			
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NS/NR		
(63) Epistaxe	<input type="checkbox"/> Sim	Há	quanto
tempo:_____			
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NS/NR		
ECTOSCOPIA			
(64) Irritação Ocular	<input type="checkbox"/> Sim	Há	quanto
tempo:_____			
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> NS/NR		
(65) Orientado: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	(74) Lúcido: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		
(66) Fácies: <input type="checkbox"/> atípico <input type="checkbox"/> inexpressivo <input type="checkbox"/> indiferente <input type="checkbox"/> tristeza <input type="checkbox"/> euforia <input type="checkbox"/> ansiedade			
<input type="checkbox"/> outra:_____			
(67) Marcha: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> alterada			

(68) Deformidades: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não → Qual: _____		
(69) Equilíbrio: Dinâmico: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> alterado Estático: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> alterado		
(70) Tremores: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não → Onde: <input type="checkbox"/> facial <input type="checkbox"/> membro superior <input type="checkbox"/> membro inferior <input type="checkbox"/> outro(s): _____		
(71) Pupilas isocóricas: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		
(72) Nistagmus: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	(73) Diplopia: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	(74) Acomodação: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
(75) Disfonia: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		
(76) Mucosas: <input type="checkbox"/> coradas <input type="checkbox"/> descoradas	(77) Icterícia: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
(78) Gânglios palpáveis: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não → Quais: <input type="checkbox"/> submandibular <input type="checkbox"/> pescoço <input type="checkbox"/> outro(s): _____		
(79) Lesões de pele: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não → Quais: <input type="checkbox"/> manchas <input type="checkbox"/> furúnculos <input type="checkbox"/> pruridos <input type="checkbox"/> dermatite irritativa <input type="checkbox"/> eritema <input type="checkbox"/> outra(s): _____		
(79.1) Localização: _____ —		
(79.2) Descrição: _____ —		
(80) Acne: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (80.1) Localização: _____ (80.2) Extensão: _____		
(81) Edemas <input type="checkbox"/> Sim →Onde: _____ <input type="checkbox"/> Não		
(82) Fâneros: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado → Qual: _____		
(83) Tireóide: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado → Qual: _____		

APARELHO CARDIOVASCULAR (ACV)	
(84) Pressão Arterial: __ __ __ x __ __ __ mmHg	
(85) Frequência Cardíaca: __ __ __ bpm	
(86) Ritmo cardíaco <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado: _____	
(87) Bulhas normofonéticas <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	(88) Pulso Radial Esquerdo: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado
APARELHO RESPIRATÓRIO (AR)	
(89) Deformidade torácica: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não → Qual: _____	
(90) <input type="checkbox"/> Eupnéico <input type="checkbox"/> Taquipnéico ipm _____	
(91) Murmúrio Vesicular bem distribuído: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não → Por que? _____	

ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO				
(92) Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite? Hora usual de deitar: ____ h ____ min				
(93) Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite? _____ min				
(94) Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã? Hora usual de levantar: ____ h ____ min				
(95) Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama). Horas de sono por noite: ____ h ____ min				
(96) Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade de dormir porque você...				
	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/ semana	1 ou 2 vezes/ semana	3 ou mais vezes/ semana

a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos				
b) Acordou no meio da noite ou de manhã cedo				
c) Precisou levantar para ir ao banheiro				
d) Não conseguiu respirar confortavelmente				
e) Tossiu ou roncou forte				
f) Sentiu muito frio				
g) Sentiu muito calor				
h) Teve sonhos ruins				
i) Teve dor				
j) Outra(s) razão(ões), por favor descreva:				
Teve dificuldade para dormir devido a essa razão?				
<p>(97) Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?</p> <p> <input type="checkbox"/> Muito boa <input type="checkbox"/> Boa <input type="checkbox"/> Ruim <input type="checkbox"/> Muito ruim </p>				
<p>(98) Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?</p> <p> <input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês <input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/ semana <input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/ semana <input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana </p>				
<p>(99) No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?</p> <p> <input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês <input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/ semana <input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/ semana <input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana </p>				
<p>(100) Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?</p>				

<input type="checkbox"/> Nenhuma dificuldade	<input type="checkbox"/> Um problema leve
<input type="checkbox"/> Um problema razoável	<input type="checkbox"/> Um grande problema

(101) Você tem um(a) parceiro [esposo(a)] ou colega de quarto?

Não Parceiro ou colega, mas em outro quarto

Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama Parceiro na mesma cama

(102) Se você tem um parceiro ou colega de quarto, pergunte a ele/ela com que frequência, no último mês, você teve ...

	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/ semana	1 ou 2 vezes/ semana	3 ou mais vezes/ semana
(a) Ronco forte				
(b) Longas paradas na respiração enquanto dormia				
(c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia				
(d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono				
(e) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor, descreva				

Matutinidad-Vespertinidade

(103) Considerando que você tem que trabalhar por 8 horas seguidas e está totalmente livre para organizar o seu tempo, que

Antes da 6:30

6:30-7:29

7:30-8:29

8:30 ou mais

	horário você preferiria se levantar?	
(104)	Considerando que você tem que trabalhar 8 horas seguidas e está totalmente livre para organizar seu tempo, quando você preferiria ir para a cama?	<input type="checkbox"/> Antes da 21:00 <input type="checkbox"/> 21:00-21:59 <input type="checkbox"/> 22:00-22:59 <input type="checkbox"/> 23:00 ou mais
(105)	Qual seria a sua dificuldade caso tivesse que ir para a cama às 21:00 horas?	<input type="checkbox"/> Muito difícil - ficaria acordado por um longo tempo <input type="checkbox"/> Pouco difícil - ficaria acordado por algum tempo <input type="checkbox"/> Pouco fácil – ficaria acordado por pouco tempo <input type="checkbox"/> Fácil – adormeceria praticamente no mesmo instante
(106)	Se você sempre tivesse que levantar às 6:00h, como você acha que seria?	<input type="checkbox"/> Muito difícil e desagradável <input type="checkbox"/> Pouco difícil e desagradável <input type="checkbox"/> Um pouco desagradável mas não um grande problema <input type="checkbox"/> Fácil – nenhum problema
(107)	Quando você começa a sentir os primeiros sinais de cansaço e necessidade de dormir?	<input type="checkbox"/> Antes da 21:00 <input type="checkbox"/> 21:00-21:59 <input type="checkbox"/> 22:00-22:59 <input type="checkbox"/> 23:00 ou mais
(108)	Quanto tempo você costuma levar para "recuperar suas energias" de manhã após levantar de uma noite de sono?	<input type="checkbox"/> 0-10 min <input type="checkbox"/> 10-20 min <input type="checkbox"/> 20-40 min <input type="checkbox"/> Mais de 40 min

(109)	Por favor, indique até que ponto você é um indivíduo ativamente matutino ou vespertino!	<input type="checkbox"/> Definitivamente ativo de manhã (alerta de manhã e cansado à tarde) <input type="checkbox"/> Um pouco ativo de manhã. <input type="checkbox"/> Um pouco ativo à noite (manhã cansado e alerta à tarde) <input type="checkbox"/> Definitivamente ativo à noite (Cansado pelo manhã e alerta à tarde)
--------------	---	--

ANEXO II – COMPLEMENTAÇÃO FICHA ESUS

<p>(1) Local de atendimento preferencial: <input type="checkbox"/> consultório medico <input type="checkbox"/> ambulatório <input type="checkbox"/> clinica <input type="checkbox"/> hospital <input type="checkbox"/> Pronto Socorro</p> <p><input type="checkbox"/> Unidade de Saúde. Qual (is) _____</p>
--

ANEXO III - INFORMAÇÕES SOBRE EXPOSIÇÃO AMBIENTAL

INFORMAÇÕES SOBRE MORADIA

(2) Há quanto tempo reside em Volta Grande IV? : _ _ _ <input type="checkbox"/> D-Dia; M-Mês; A-Ano; I-Ignorado	
(3) Há quanto tempo reside no endereço atual? : _ _ _ <input type="checkbox"/> D-Dia; M-Mês; A-Ano; I-Ignorado	
(4) Houve obra com escavação em sua residência? <input type="checkbox"/> Sim Tipo de obra: _____ <input type="checkbox"/> Não	
(5) Antes morou em outros locais no Complexo Santo Agostinho (Volta Grande I, II, III, IV, Santo Agostinho, Parque das Ilhas, Ilha Parque, Parque São Jorge, Jardim das Américas e Vila Harmonia)? Sim Não	
(5.1) Endereço (Rua, Avenida, N.º, Apto.): _____	(5.1.1) Tempo de moradia: _ _ _ D-Dia; M-Mês; A-Ano; I-Ignorado
Bairro ou localidade: _____	
Município: _____ UF:	
CEP: -	
(5.2) Endereço (Rua, Avenida, N.º, Apto.): _____	(5.1.2) Tempo de moradia: _ _ D-Dia; M-Mês; A-Ano; I-Ignorado
Bairro ou localidade: _____	
Município: _____ UF:	
CEP: -	
(5.3) Endereço (Rua, Avenida, N.º, Apto.): _____	(5.1.3) Tempo de moradia: _ _ D-Dia; M-Mês; A-Ano; I-Ignorado
Bairro ou localidade: _____	

INFORMAÇÕES SOBRE CONTATO COM SOLO

SOLO	(6) TEM, atualmente, contato direto com o solo em Volta Grande IV? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (Passar para a questão 7)
	(6.1) Desde quando TEM contato direto com solo em Volta Grande IV? Desde:
	(6.2) Qual o tipo de contato com o solo? <input type="checkbox"/> Mãos <input type="checkbox"/> Pés
	(6.3) Como TEM contato com o solo? <input type="checkbox"/> Plantação para consumo próprio <input type="checkbox"/> Recreação <input type="checkbox"/> Trabalhando <input type="checkbox"/> Plantação comercial <input type="checkbox"/> Jardinagem <input type="checkbox"/> Abertura de poços (artesiano/escavado) <input type="checkbox"/> Revolvimento de solo/terra Outros: _____
	(7) TEVE contato direto com o solo em Volta Grande IV? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (Passar para a questão 8)
	(7.1) Durante quanto tempo TEVE contato direto com solo em Volta Grande IV? D-Dia; M-Mês; A-Ano; I-Ignorado
	(7.2) Há quanto tempo DEIXOU DE TER contato direto com solo em Volta Grande IV? D-Dia; M-Mês; A-Ano; I-Ignorado
	(7.3) Qual o tipo de contato que TEVE com o solo? Mãos Pés
(7.4) Como TEVE contato com o solo? Plantação para consumo próprio Recreação Trabalhando Plantação comercial Jardinagem Abertura de poços (artesiano/escavado) Revolvimento de solo/terra Outros: _____	
(8) Como é o solo do quintal e entorno de sua casa? Cimento Gramado Terra Misto Outros	

INFORMAÇÕES SOBRE CONTATO COM ÁGUA E SANEAMENTO

ÁG	(9) Qual a procedência da água consumida para beber atualmente?
	Poço <input type="checkbox"/> SAAE <input type="checkbox"/> Água mineral <input type="checkbox"/> Outros: _____

(10) Utiliza, atualmente, água de poço de Volta Grande IV para outros fins?	
Sim (<i>Responder às questões de 10.1 a 10.7</i>)	
Não (<i>Passar para a questão 11</i>)	
(10.1) Banho <input type="checkbox"/> Sim	Não
(10.2) Utilização na cozinha <input type="checkbox"/>	Sim
(10.3) Irrigação (horta, jardim etc.) <input type="checkbox"/>	Não Sim Não Não
(10.4) Banho de Animais <input type="checkbox"/>	Sim
(10.5) Criação de Peixes <input type="checkbox"/>	Sim
(10.6) Piscina <input type="checkbox"/> Sim	Não
(10.7) Limpeza <input type="checkbox"/> Sim	Não
(11) Quando foi a última vez que bebeu água de poço em Volta Grande IV?	
<input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/>	D-Dia; M-Mês; A-Ano; I-Ignorado
Nunca bebeu	
(12) Por quanto tempo bebeu água de poço em Volta Grande IV? <input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/> __ <input type="checkbox"/>	
D-Dia; M-Mês; A-Ano; I-Ign.	

(13) Utilizou água de poço de Volta Grande IV para outros fins?

Sim (*Responder às questões de 13.1 a 13.7*)

Não (*Passar para a questão 14*)

(13.1) Banho Sim Não

(13.2) Utilização na cozinha Sim Não

(13.3) Irrigação (horta, jardim etc.)

Sim Não (13.4)

Banho de Animais Sim Não

(13.5) Criação de Peixes

Sim Não (13.6)

Piscina Sim Não

(13.7) Limpeza Sim Não

(14) Utiliza, atualmente, água do SAAE para outros fins?

Sim (*Responder às questões de 14.1 a 14.7*)

Não (*Passar para a questão 15*)

(14.1) Banho Sim Não

(14.2) Utilização na cozinha Sim Não

(14.3) Irrigação (horta, jardim etc.)

Sim Não (14.4)

Banho de Animais Sim Não

(14.5) Criação de Peixes

Sim Não (14.6)

Piscina Sim Não

(14.7) Limpeza Sim Não

(15) Utilizou água do SAAE – Serviço de Abastecimento de Água para outros fins?

Sim (*Responder às questões de 15.1 a 15.7*)

Não (*Passar para a questão 16*)

(15.1) Banho Sim Não

(15.2) Utilização na cozinha Sim Não

(15.3) Irrigação (horta, jardim etc.)

Sim Não (15.4)

Banho de Animais Sim Não

(15.5) Criação de Peixes

Sim Não (15.6)

Piscina Sim Não

(15.7) Limpeza Sim Não

	<p>16) Utiliza, atualmente, água de outras fontes para outros fins?</p> <p style="text-align: center;">Sim (<i>Responder às questões de 16.1 a 16.7</i>)</p> <p style="text-align: center;">Não (<i>Passar para a questão 17</i>)</p> <p>(16.1) Banho <input type="checkbox"/> Sim Não</p> <p>(16.2) Utilização na cozinha <input type="checkbox"/> Sim Não</p> <p>(16.3) Irrigação (horta, jardim etc.) <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">Sim Não (16.4)</p> <p>Banho de Animais <input type="checkbox"/> Sim Não</p> <p>(16.5) Criação de Peixes <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">Sim Não (16.6)</p> <p>Piscina <input type="checkbox"/> Sim Não</p> <p>(16.7) Limpeza <input type="checkbox"/> Sim Não</p>
	<p>(17) Utilizou água de outras fontes para outros fins?</p> <p style="text-align: center;">Sim (<i>Responder às questões de 17.1 a 17.7</i>)</p> <p style="text-align: center;">Não (<i>Passar para a questão 18</i>)</p> <p>(17.1) Banho <input type="checkbox"/> Sim Não</p> <p>(17.2) Utilização na cozinha <input type="checkbox"/> Sim Não</p> <p>(17.3) Irrigação (horta, jardim etc.) <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">Sim Não (17.4)</p> <p>Banho de Animais <input type="checkbox"/> Sim Não</p> <p>(17.5) Criação de Peixes <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">Sim Não (17.6)</p> <p>Piscina <input type="checkbox"/> Sim Não</p> <p>(17.7) Limpeza <input type="checkbox"/> Sim Não</p>
	<p>(18) Ocorre alagamento no terreno do quintal e entorno de sua casa?</p> <p>Sim Não</p>
	<p>(19) Já teve contato com a água da referida Lagoa Branca?</p> <p>Sim Não</p>

INFORMAÇÕES SOBRE CONSUMO DE ALIMENTOS

ALIMENTOS	<p>(20) Atualmente consome <u>carnes</u> provenientes de Volta Grande IV?</p> <p style="text-align: center;">Sim</p> <p style="text-align: center;">Não (<i>Passar para a questão 21</i>)</p> <p>(20.1) Qual tipo de carne? Aves Suína Bovina Peixe Outro</p> <p>tipo: _____</p> <p>(20.2) Há quanto tempo consome? <input type="checkbox"/>__<input type="checkbox"/>__<input type="checkbox"/> D-Dia; M-Mês; A-Ano; I-Ign.</p>
	<p>(21) Atualmente consome <u>ovos</u> provenientes de Volta Grande IV?</p> <p style="text-align: center;">Sim</p> <p style="text-align: center;">Não Sim</p> <p style="text-align: center;">Não (<i>Passar para a questão 22</i>)</p> <p>(21.1) Há quanto tempo consome? <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> D-Dia; M-Mês; A-Ano; I-Ign.</p>
	<p>(22) Atualmente consome <u>verduras</u> provenientes de Volta Grande IV?</p> <p style="text-align: center;">Sim</p> <p style="text-align: center;">Não Sim</p> <p style="text-align: center;">Não (<i>Passar para a questão 23</i>)</p> <p>(22.1) Há quanto tempo consome? <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> D-Dia; M-Mês; A-Ano; I-Ign.</p>
	<p>(23) Atualmente consome <u>legumes</u> provenientes de Volta Grande IV?</p> <p style="text-align: center;">Sim</p> <p style="text-align: center;">Não Sim</p> <p style="text-align: center;">Não (<i>Passar para a questão 24</i>)</p> <p>(23.1) Há quanto tempo consome? <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> D-Dia; M-Mês; A-Ano; I-Ign..</p>

<p>(24) Atualmente consome <u>frutas</u> provenientes de Volta Grande IV?</p> <p>Sim</p> <p>Não Sim</p> <p>Não (<i>Passar para a questão 25</i>)</p> <p>(24.1) Há quanto tempo consome? <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> D-Dia; M-Mês; A-Ano; I-Ign.</p>

<p>(25) Atualmente consome algum <u>leite, queijo ou outros derivados do leite</u> provenientes de Volta Grande IV?</p> <p>Sim</p> <p>Não (<i>Passar para a questão 26</i>)</p> <p>(25.1) Há quanto tempo consome? <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> D-Dia; M-Mês; A-Ano; I-Ign.</p>
--

<p>(26) Atualmente tem <u>cultivo de verduras, legumes ou frutas</u> em sua propriedade?</p> <p>Sim</p> <p>Não (<i>Passar para a questão 27</i>)</p> <p>(26.1) Há quanto tempo cultiva? <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> D-Dia; M-Mês; A-Ano; I-Ign.</p>

<p>(27) Já consumiu algum tipo de produto (carnes, ovos, legumes, frutas, leite e seus derivados etc.) produzido em Volta Grande IV? Sim Não (<i>Caso nunca tenha consumido passe para a questão 30</i>)</p>

<p>(28) Por quanto tempo consumiu? <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> D-Dia; M-Mês; A-Ano; I-Ign.</p>
--

<p>(29) Há quanto tempo deixou de consumir? <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> D-Dia; M-Mês; A-Ano; I-Ign.</p>

INFORMAÇÕES SOBRE PERCEPÇÃO DE PROBLEMAS AMBIENTAIS

<p>(30) O Sr.(a) sente algum mal-estar relacionado a odor desagradável?</p> <p>Sim (<i>passar para a questão seguinte</i>)</p> <p>Não Sabe Não Não Respondeu</p>
<p>(30.1) O odor relatado é similar a:</p> <p>Gases Lixo esgoto</p>

	Não	Sabe identificar o cheiro	Não respondeu
	(31) Em alguma situação específica? Quando?		
	Chove Está muito seco		
	Em mais de uma situação Faz frio		
	Faz calor constantemente		
	(32) Localização da fonte de emissão do odor relatado:		
	Dentro do domicílio Fora do domicílio Não sabe relatar		

ANEXO IV - INFORMAÇÕES SOBRE A SAÚDE, MORBIDADE E COMPORTAMENTOS

MULHER	(33) VIDA REPRODUTIVA			
	Número de gestações: _____	Número de abortos: _____		
	Número de partos: _____			
	Número de filhos com malformação: ____			
	Número de filhos com retardo no desenvolvimento neuropsicomotor: _____			
	Houve tentativa de ter filhos/engravidar sem sucesso:	Sim	Não	Não
	Respondeu			
MULHER	(34) A senhora já sofreu algum aborto espontâneo desde sua vinda para Volta Grande IV?			
	Sim	Não Sabe		
	Não	Não Respondeu		
MULHER	(35) A senhora já sofreu algum aborto espontâneo antes da sua vinda para Volta Grande IV?			
	Sim	Não Sabe		
	Não	Não Respondeu		

MULHER	<p>(36) Em relação a sua ÚLTIMA gravidez:</p> <p>Com quantos meses seu bebê nasceu? _____</p> <p style="padding-left: 40px;">Não Sabe</p> <p style="padding-left: 40px;">Não Respondeu</p>
MULHER	<p>(37) Com que peso o bebê nasceu?</p> <p>.....Kg egr</p> <p style="padding-left: 40px;">Não Sabe</p> <p style="padding-left: 40px;">Não Respondeu</p>
HOME	<p>(38) Possui Filhos?</p> <p style="padding-left: 40px;">Sim Não. Qual motivo? _____</p> <p style="padding-left: 40px;">Não Respondeu</p>
	<p>(39) Você fuma atualmente? Não Sim diariamente Sim, mas não diariamente.</p> <p>(39.1) Você já fumou (pelo menos 100 cigarros ou 05 maços)? Sim Não</p> <p>(39.2) Quantos cigarros você fuma por dia? _____</p>
	<p>(40) Há quanto tempo você não ingere bebida alcoólica?</p> <p style="padding-left: 40px;">Nunca bebeu</p> <p style="padding-left: 40px;">Não bebe há mais de um ano</p> <p style="padding-left: 40px;">Parou de beber há menos de um ano</p> <p>(40.1) Com que frequência você ingere (ingeria) bebidas alcoólicas?</p> <p style="padding-left: 40px;">Nunca</p> <p style="padding-left: 40px;">Uma vez por mês ou menos de 2-4 vezes por mês</p> <p style="padding-left: 40px;">2-3 vezes por semana</p> <p style="padding-left: 40px;">4 ou mais vezes por semana</p> <p>(40.2) Quantas doses de álcool você ingere (ingeria) em um dia normal?</p>

	<p>0 ou 1</p> <p>2 ou 3</p> <p>4 ou 5</p> <p>6 ou 7</p> <p>8 ou mais</p>
	<p>(41) Droga adição?</p> <p>Sim</p> <p>Não</p> <p>Não se aplica</p> <p>Não respondeu</p>

ANEXO V - INFORMAÇÕES SOBRE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

(42) Qual sua ocupação atual ou mais recente? _____			
(42.1) CBO: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
(43) Há quanto tempo trabalha(ou) nesta ocupação? <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Anos <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Meses <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Dias			
Não se aplica Não sabe informar			
(44) Preencha a tabela a seguir com todos os trabalhos em que esteve envolvido, incluindo os temporários e de meio período. Inicie pelo mais recente ou atual.			
Período (Início e Término)	Ocupação	CBO	Exposição*
		<input type="text"/> _ <input type="text"/> <input type="text"/> _ <input type="text"/> <input type="text"/> _ <input type="text"/>	
		<input type="text"/> _ <input type="text"/> <input type="text"/> _ <input type="text"/> <input type="text"/> _ <input type="text"/>	
		<input type="text"/> _ <input type="text"/> <input type="text"/> _ <input type="text"/> <input type="text"/> _ <input type="text"/>	
		<input type="text"/> _ <input type="text"/> <input type="text"/> _ <input type="text"/> <input type="text"/> _ <input type="text"/>	
		<input type="text"/> _ <input type="text"/> <input type="text"/> _ <input type="text"/> <input type="text"/> _ <input type="text"/>	

		<input type="checkbox"/> _ <input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> _ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _ <input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> _ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _ <input type="checkbox"/>	

*** Liste todas as substâncias químicas, poeiras, fibras, fumos metálicos, radiações, agentes biológicos e agentes físicos (ruído, vibração, calor extremo e frio) que você esteve exposto nas suas atividades de trabalho.**

Assinatura do Agente Comunitário de

Saúde:.....

Data:.....

Observações: relatar no verso.

ANEXO B – PLANILHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS

ID	Autor/Ano	Afiliações dos autores, e-mail do autor correspondente	Título	Journal	País	Objetivos do Estudo	Período do Estudo	Participantes (N)	Participantes (Sexo)	Participantes (Faixa Etária)	População (Sadia ou Doente)	Tipo de Estudo (estudo de caso, ecológico, transversal/seccional, caso-controle, coorte)	Exposição (Ambiental/Ocupacional/Ambas)

Se Trabalhador (N)	Se Trabalhador (Ramo industrial)	Se Trabalhador (CBO - Grandes Grupos)	Valores de referência	Metodologia (sangue / urina/outros)	Metodologia (Espectometria, etc.)	Metais: percentual de exposição - amb/ocup	Metais: tipos e níveis - amb/ocup	Sistema Endócrino (Tipo - órgãos)	Sistema Endócrino (Hormônios: nomes)	Sistema Endócrino (Hormônios: percentuais, níveis, etc.)	Demais alterações laboratoriais	Observações (páginas, figuras, tabelas, anexos, etc.)	Conclusão

Nota: As colunas referentes aos “hidrocarbonetos monoaromáticos”, assim como aquelas referentes aos estudos que apresentassem o desfecho “sono” foram excluídas do anexo B, pois não foram encontrados itens relacionados a estes temas nos estudos incluídos

ANEXO C – CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Informações Gerais		População do Estudo			Informações Específicas				
Identificação (ID) do estudo	Objetivo Principal do Estudo	Número total dos participantes; por sexo	Faixa Etária dos participantes; por sexo	População sadia ou doente	País (ou continente) da população de estudo	Desenho	Período do estudo	Exposição Ambiental/Ocupacional e metais analisados)	Medições ou ocorrências
Baralic 2022	Analisar a relação dose-resposta entre as concentrações de metais tóxicos (Cd, Hg, Ni, Cr)/níveis de metaloides (As) e hormônios séricos (testosterona, FSH e LH)	100% homens; N= 207	20-94 anos; mediana = 46 anos	141 doentes / 66 sadios	Sérvia	Caso-controle	Jan/ 2019 - Maio/2021	Ambiental (Cd, Hg, Cr, Ni e As)	Níveis de hormônios reprodutivos (testosterona, LH e FSH)

Chein 2016	Explorar a associação do nível sanguíneo de Cd com hormônios reprodutivos em adultos chineses	N = 5.690, dos quais, 2.286 homens e 3.404 mulheres	Idade média e desvio-padrão: 53 ± 13 anos	Sadia	China	Seccional	2014	Ambiental (Cd e Pb)	Níveis de testosterona total e globulina de ligação a hormônios sexuais
Davenport 2014	Avaliar associações independentes entre mulheres com histórico de diabetes gestacional com exposição a metais e a produtos químicos industriais	100% mulheres, N total = 4.424; N = 286 mulheres com relato de diabetes gestacional; N = 4.138 sem relato de diabetes gestacional	Faixa etária - Grupo Diabetes Gestacional: SEM/% 45,12 (0,75). Grupo não Diabetes Gestacional: SEM/% 52,49 (0,26).	Doente e sadia	EUA	Seccional	2000-2010	Ambiental (Co, Pb)	Níveis de tiroxina livre e insulina
Dickerson 2011	Avaliar a exposição de longo e curto prazo dos metais mercúrio, zinco	100% mulheres; N = 30	A idade média (DP) foi de 32,7 (4,4) anos	Doente	Reino Unido	Seccional	18 meses	Ambiental (Hg, Zn e Se)	Contagem de folículos ovarianos; produção de oócitos; taxas

e selênio na
resposta gonadal
a
estimulação de
gonadotrofina
durante um
protocolo longo
padrão agonista
de
ciclo de
fertilização in
vitro

de fertilização
e clivagem;
duração da
estimulação da
ovulação;
níveis de FSH

Djordjevic
2021

Analisar dados
obtidos em um
caso-controle
usando o
conceito dose de
referência e
determinar
se há relação
dose-resposta
entre a dose
interna de
Cd no tecido
mamário e o

100% mulheres,
N total = 96, das
quais, 55
mulheres com
diagnóstico de
câncer de mama
e o grupo
controle com 41
mulheres com
alterações
benignas na
mama

Acima de 18 anos

Sadias e
doentes
(câncer de
mama)

Sérvia

Caso-
controle

Janeiro a
setembro de
2019

Ambiental (Cd)

Nível de
estradiol

	nível de estradiol								
Gravel 2020	Relatar as concentrações biológicas de PBDEs e metabólitos de OPE, bem como Hg, Cd e Pb e explorar associações com concentrações de hormônios tireoidianos e reprodutivos em trabalhadores de reciclagem eletrônica e comercial	N=100 (77 Homens e 23 Mulheres)	19-≥60 anos	Sadia	Canadá, América Central, América do Sul, América do Norte, Oriente Médio e África	Transversal	Maior de 2017 - março de 2018	Ocupacional - o tempo de trabalho variou de 1 mês a 22 anos, com média de 3,6 anos. (Metais: Cd, Pb e Hg)	Níveis de T4; T3 livre; Testosterona; estradiol
Hanif 2018	Avaliar a distribuição comparativa, correlação e distribuição multivariada de	N total: 185, dos quais, hipotireoidismo (n = 68), hipertireoidismo (n = 49)	Faixa: hipotireoidismo 10-77 hipertireoidismo 02-65 Controles 07-76; Média:	Sadia e doente	Paquistão	Seccional	Não informado	Ambiental (Fe, Zn, Cu, Co, Mn, Ni, Cr, Cd e Pb)	Níveis de TSH e T4

	metais traço selecionados (Fe, Zn, Cu, Co, Mn, Ni, Cr, Cd e Pb) juntamente com TSH e T4 no soro de pacientes com doenças da tireoide e seus controles homólogos	pacientes e controles (n = 68)	(39), hipertireoidismo (60), controles (40).						
Li 2016	Analisar os possíveis efeitos do Cd na qualidade do sêmen entre homens sem exposição ocupacional ao Cd	100% homens; N = 587	Homens adultos de 20 a 59 anos de idade	Sadia	China	Transversal	2001-2004	Cd	Qualidade do sêmen
Mendola 2013	Examinar a associação de Pb no sangue e menopausa	100% mulheres. N total = 1.782 A menopausa foi dicotomizada:	Mulheres com idades entre 45 e 55 anos	Sadia	EUA	Seccional	1999-2010	Ambiental (Pb)	Menopausa

mulheres com pelo menos um ciclo menstrual nos últimos 12 meses foram categorizadas como “Não” (n=1144) e aquelas com menopausa natural foram “Sim” (n=638). Mulheres que relataram ausência de menstruação por razões médicas, cirúrgicas ou outras (n = 787) foram excluídas.

Neslund-Dudas 2018	Avaliar a associação entre o teor de Cd no tecido prostático e a expressão da proteína AR	100% homens, dos quais: 52 Homens afro-americanos (n = 22) e europeus-	Média e DP Afro-americano (n = 22) - 57,7 (7,5) - / Europeu-	Doente	EUA	Transversal	1999-2004	Ambiental (Cd)	Teor de Cd no tecido tumoral
--------------------	---	--	--	--------	-----	-------------	-----------	----------------	------------------------------

	medida diretamente em tumores de homens afro-americanos e europeus submetidos à prostatectomia para tratamento do câncer de próstata. (AR - receptor de androgênio)	americanos (n = 30).	Americano (n = 30) - 60,7 (7,2)						
Rivera-Nuñez 2021	Examinar as associações entre metais(oides) e hormônios maternos, incluindo CRH, esteroides sexuais e hormônios da tireoide durante a gravidez	100% mulheres; N = 815	18-40 anos	Sadia	Porto Rico	Coorte	2011-2017	Ambiental [(As, Ba, Be, Cd, Co, Cr, Cs, Cu, Hg, Mn, Ni, Pb, Ti, U, V e Zn; outros 6 metais (lóides) foram medidos apenas na urina: Mo, Pt, Sb, Se, Sn e W]	Níveis de progesterona, globulina de ligação a hormônios sexuais, testosterona, T3 total, T4 total, T4 livre, TSH, Estriol [E3], CRH

Silberstein 2006	Determinar as concentrações de Pb no fluido folicular de pacientes submetidas à fertilização in vitro e como os níveis de chumbo no fluido folicular se comparam aos níveis de chumbo no plasma sanguíneo.	100% mulheres; N = 9	Não informada	Pacientes submetidas a fertilização in vitro	EUA	Transversal	Não informado	Ambiental (Pb)	Ocorrência de fertilização in vitro
Stojavljevic 2019	Comparar o conteúdo de metais entre tecidos tireoidianos malignos e saudáveis	n = 66 homens e mulheres, dos quais, 46 mulheres e 20 homens	Idade média: 54 ± 14 anos)	Tecidos saudios x doentes	Sérvia	Transversal	Não informado	Ambiental (Mn, Co, Ni, Cu, Zn, As, Se, Cd, Pb, Th, U)	Conteúdo de metais entre tecidos tireoidianos malignos e saudáveis

Stojsavljevic 2021	Verificar se há alterações no conteúdo de oligoelementos essenciais e tóxicos no sangue de pacientes com bócio multinodular (MNG), adenoma de tireoide e câncer de tireoide.	Indivíduos (sexo não informado) saudáveis (n = 65; bem como de pacientes diagnosticados com MNG (n = 66	Indivíduos saudáveis (n = 65; idade média: 40 ± 6 anos), bem como de pacientes diagnosticados com MNG (n = 66; idade média : 41 ± 3 anos)	Sadias e doentes	Sérvia	Transversal	Não informado	Ambiental (elementos essenciais (Mn, Co, Cu, Zn, Se) e tóxicos (Ni, As, Cd, Pb, U)	Conteúdo de metais em amostras patológicas
Ursinyova 2012	Estudar a relação entre a exposição da mãe e de seu filho a formas selecionadas de Hg em níveis subtóxicos e seu estado hormonal tireoidiano	100% mulheres; n = 75	18-31 anos; $23,3 \pm 3,6$ anos	Sadia	Eslováquia	Seccional	Não informado	Ambiental (Hg total e metilmercúrio (MeHg)	Níveis de TSH, T3, T3, T4 durante os períodos pré-natal e pós-natal.

Vu 2019	Avaliar a associação entre as emissões atmosféricas de metais e a incidência de câncer de mama feminino nos Estados Unidos.	200 municípios de 9 regiões	Não informada	Pacientes com ER-positivo (ER: receptor estrogênio)	EUA	Ecológico	A incidência anual média para todos os cânceres de mama foi analisada nos anos de 1973 a 2014, enquanto o câncer de mama ER-positivo foi analisado nos anos de 1990 a 2014, uma vez que os dados sobre o status do receptor hormonal estavam disponíveis apenas a	Ambiental (As, Cd, Cr VI, Pb e Hg)	Câncer de mama
---------	---	-----------------------------	---------------	---	-----	-----------	---	------------------------------------	----------------

partir do
ano de
1990.

Wei & Zhu 2019	Avaliar a associação entre os níveis sanguíneos de Cd, Pb e Hg e o câncer de mama prevalente entre as mulheres americanas que participaram da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição de 2003–2012	100% mulheres. De 9.260 participantes, 284 mulheres relataram ter câncer de mama durante 2003– 2012	A idade foi categorizada em três grupos (20 a 59 anos, 60 a 74 anos e ≥ 75 anos)	Sadia e doente (câncer de mama)	EUA	Seccional	2003-2012	Ambiental (Cd, Pb e Hg)	Câncer de mama
White 2019	Avaliar a associação entre tóxicos do ar e	100% mulheres; N = 222.581	Extratos ≤ 45 anos a ≥ 70 anos	Sadia	EUA	Transversal	Ambiental	Ambiental (As, Cd, Co, Cr, Pb, Mn, Hg, Ni, Se)	Densidade da mama

	densidade da mama na menopausa e uso de terapia hormonal								
Zeng 2002	Avaliar a relação entre a exposição ocupacional ao Cd com a função endócrina reprodutiva em trabalhadores do sexo masculino.	100% homens: 166 homens saudáveis de diferentes oficinas em uma fundição.	21-78 anos	Sadia	China	Transversal	Não informado	Ocupacional (dentre os 166 homens, 80 sem exposição ocupacional ao Cd foram escolhidas como sujeitos de referência. Houve 38 indivíduos com exposição ocupacional leve a moderada (0,61 mg/m ³) ao Cd, e 48 fortemente (3,55 mg/m ³) expostos ao Cd.	Níveis de testosterona, FH e FSH
