

**Avaliação da exposição a organoclorados nos moradores de Cidade dos Meninos,
município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro**

Relatório de Trabalho Técnico

Outubro de 2019

Rio de Janeiro

Equipe Técnica:

Coordenadora

Ana Cristina Simões Rosa

Pesquisadores envolvidos

Ana Cristina Simões Rosa

Antônio Sergio Fonseca

Cristiane Barata da Silva

Daniela Buosi Rohlf

Guilherme Franco Netto

Juliana Wotzasek Rulli Villardi

Marcia da Silva Pereira

Paula de Novaes Sarcinelli

Sergio Rabello Alves

Simone Mitri Nogueira

Tatyane Pereira dos Santos

Marco Antônio Carneiro de Menezes

Equipe de campo

Fernanda Lattario Ribeiro

Marco Antônio Gomes Ribeiro Filho

Selma Caetano Barbosa

Márcia da Silva Pereira

Motoristas da Fiocruz

Análises clínicas

Dayse Figueira de Oliveira

Marta Luiza de Souza Pereira

Profissionais da UBS da Cidade dos Meninos

Gilvânia Correa de Lima

André de Brito Barros

Luiz K. D. da Silva

Andréa de Priccioni

Márcia Cristina Marcolino

Janete da Silva

Ana Paula de Oliveira Martins

Patrícia Nunes P. da Silva

Rosemery Martins Barbosa

Simone Rodrigues Ribeiro

Resumo

Este relatório apresenta os resultados da intervenção realizada em Cidade dos Meninos, município de Duque de Caxias, RJ, com recursos do Ministério da Saúde para a Fiocruz através de TED nº 193, cujo título foi “Estudo e pesquisa sobre saúde ambiental - Avaliação dos níveis de organoclorados na população de cidade dos meninos-RJ”, como parte do cumprimento do Plano de Ação elaborado pelo Ministério da Saúde para ação de monitoramento contínuo da atenção à saúde da população, fruto da Ação Civil Pública nº 97.0104992-6, da 7ª Vara Federal da Seção Judiciária do Estado do Rio de Janeiro, quando a União, por meio do MS, foi condenada a monitorar a saúde da população afetada. O presente estudo objetivou a avaliação censitária dos níveis de organoclorados e acompanhamento da atenção à saúde do grupo populacional exposto aos agrotóxicos organoclorados, moradores ou ex-moradores da Cidade dos Meninos de todas as faixas etárias, através da avaliação da exposição por meio de indicadores de dose interna de organoclorados, de exames de análises clínicas (hemograma, hormônios tireoidianos e sexuais, glicose e marcadores hepáticos), e de indicadores de suscetibilidade genética. O estudo também visou o fortalecimento do SUS local, através do treinamento de natureza teórico-prática das equipes do Programa de Saúde da Família (PSF). Para se avaliar o perfil da população de Cidade dos Meninos, seus hábitos de vida, histórico de saúde, dentre outros fatores, foi utilizado um questionário estruturado em seis grandes grupos de variáveis dependentes. Os compostos DDT e seus metabólitos e HCH e seus isômeros foram os mais prevalentes nesta população, com 73,5% detecção para Σ DDT, com mediana de 0,98 ng mL⁻¹, e 38,1% de detecção para Σ HCH, com mediana de 0,66 ng mL⁻¹. Os marcadores utilizados neste estudo estão compatíveis com a realidade da exposição, bem como refletem o cenário de exposição ubíqua a baixas doses dos compostos organoclorados. Foi possível estabelecer alguma associação dos níveis com os efeitos à saúde, para a maioria dos agravos que foram perguntados. Entretanto, foi priorizado neste estudo a comparação dos níveis de organoclorados com os marcadores clínicos que foram realizados, ainda que de forma insuficiente, pois seriam necessários muitos outros marcadores clínicos. Ainda assim, foi possível comprovar a correlação entre a exposição e o aumento de glicose e estradiol, que são marcadores para diabetes e desregulação hormonal, nesse caso do sistema endócrino feminino. Assim, o monitoramento desta população e acompanhamento do estudo de saúde é absolutamente necessário, pois poderia sugerir novos dados e novos caminhos a serem pesquisados. Os efeitos tóxicos mais citados continuam sendo a carcinogenicidade, distúrbios neurológicos, hematológicos, endócrinos, reprodutivos, dentre outros.

Lista de figuras

Figura 1	Área do estudo – Cidade dos Meninos, Distrito de Campos Elíseos, município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil	27
Figura 2	Método de extração em fase sólida para análise de organoclorados em plasma	31
Figura 3	Cromatografia de íons totais e espectro de massas em fullscan do β -HCH	39
Figura 4	MRM com transições de quantificação e 2 de qualificação do β -HCH	40
Figura 5	Cromatografia de íons totais e espectro de massas em fullscan do p,p'-DDE	40
Figura 6	MRM com transições de quantificação e 2 de qualificação do p,p'-DDE	40
Figura 7	Pirâmide etária de Duque de Caxias, Censo de 2010 (IBGE, 2019)	51
Figura 8	Pirâmide etária de Cidade dos Meninos, dos participantes deste estudo	52
Figura 9	Ocupações dos participantes do estudo em percentual	53
Figura 10	Gráfico de doenças autorrelatadas	59
Figura 11	Componente 1 (variáveis de exposição) e Componente 2 (Σ DDT e Σ HCH positivo ou negativo)	81
Figura 12	Componente 4 (alterações de T4, estradiol e testosterona) e Componente 2 (Σ DDT e Σ HCH positivo ou negativo)	81
Figura 13	Componente 3 (alteração da glicose e tempo de residência) e Componente 2 (Σ DDT e Σ HCH positivo ou negativo)	82
Figura 14	Componente 5 (alteração da TGP e TSH) e Componente 2 (Σ DDT e Σ HCH positivo ou negativo)	82

Lista de tabelas

Tabela 1	Concentrações dos organoclorados em cada ponto da curva de calibração	23
Tabela 2	Transições de Monitoramento Seletivo de Reação (MRM)	34
Tabela 3	Coeficientes angular e linear e R da curva de calibração	41
Tabela 4	Limites de quantificação e detecção do método	43
Tabela 5	Recuperações nos pontos 2, 5 e 8	44
Tabela 6	Repetibilidade e precisão intermediária	45
Tabela 7	Grupos de variáveis do estudo	50
Tabela 8	Variáveis socioeconômicas (n = 716)	54
Tabela 9	Variáveis sobre hábitos de vida (n = 716)	55
Tabela 10	Prevalência de doenças e sintomas autorrelatados em mulheres e homens moradores de Cidade dos Meninos	57
Tabela 11	Casos de cânceres familiares dos participantes do estudo	60
Tabela 12	Morbidade nos atendimentos ambulatoriais do município de Duque de Caxias no período de jul2018-jun2019	61
Tabela 13	Morbidade autorrelatada em Cidade dos Meninos no período de nov2017-jun2018	61
Tabela 14	Tempo de amamentação e menarca das mulheres de estudo	62
Tabela 15	Variáveis de saúde no nascimento	63
Tabela 16	Distribuição dos participantes pelas faixas de peso e estatura	63
Tabela 17	Variáveis de exposição pelo contato ambiental	65
Tabela 18	Concentrações dos organoclorados em amostras de plasma da população de Cidade dos Meninos, coletadas entre novembro de 2017 a junho de 2018	67
Tabela 19	Descrição dos estudos de avaliação de DDT e HCH e seus respectivos isômeros, população geral, em ng mL^{-1} , expressa nos percentis 50 e 75	69
Tabela 20	Somatório de DDT e HCH por faixas de concentração, entre mulheres e homens	70
Tabela 21	Presença ou ausência de DDT e HCH por faixas etárias	71

Tabela 22	Análises clínicas de todos os participantes	72
Tabela 23	Análises clínicas entre mulheres e homens	73
Tabela 24	Correlações entre os níveis de organoclorados e exames de análises clínicas	76
Tabela 25	Correlações entre os níveis de organoclorados e outras variáveis	77
Tabela 26	Comunalidades com a matriz de extração	79
Tabela 27	Matriz da análise de componentes principais	80

Lista de Abreviaturas e Siglas

DDD	Diclorodifenildicloroetano
DDE	Diclorodifenildicloroetileno
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
AVC	Acidente vascular cerebral
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CDM	Cidade dos Meninos
CEDAE	Companhia Estadual de Águas e Esgotos do Rio de Janeiro
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CESTEH	Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana
CHCM	Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média
CID	Código Internacional de Doenças
CYP	Sistema Enzimático
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GC-MS/MS	Cromatografia em fase gasosa acoplada a triplo quadrupolo
GST	Glutathione S-transferase
HCH	Hexaclorociclohexano
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
HPA	Hidrocarboneto Policíclico Aromático
IARC	International Agency of Research on Cancer
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IMC	Índice de Massa Corpórea
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia
LBA	Legião Brasileira de Assistência
LD	Limite de detecção
LQ	Limite de quantificação
MMA	Ministério do Meio Ambiente
MPAS	Ministério da Previdência e Assistência Social
MS	Ministério da Saúde
NASF	Núcleo de Apoio à Saúde da Família
OCs	Organoclorados
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PIB	Produto Interno Bruto
PNUMA	Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente
POPs	Poluentes Orgânicos Persistentes
PSF	Programa de Saúde da Família

RDW	Amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SUS	Sistema Único de Saúde
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TED	Termo de Execução Descentralizada
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
UBS	Unidade Básica de Saúde
VCM	Volume corpuscular médio

Sumário

	Equipe técnica	2
	Resumo	3
	Lista de figuras	4
	Lista de tabelas	4
	Lista de abreviaturas e siglas	5
1	Introdução	8
1.1	Contextualização do problema da contaminação em Cidade dos Meninos	8
1.2	Toxicologia dos organoclorados	11
1.3	Suscetibilidade genética	14
1.4	Métodos analíticos para a avaliação de organoclorados em plasma	17
2	Justificativa para o estudo	17
3	Objetivos	19
3.1	Objetivo geral	19
3.2	Objetivos específicos	19
4	Metodologia	20
4.1	Otimização do método de extração	20
4.2	Otimização das condições espectrométricas e cromatográficas	20
4.3	Parâmetros para avaliação qualitativa e quantitativa	21
4.4	Parâmetros de validação	22
4.5	Desenho do Estudo	26
4.6	Área do estudo	26
4.7	População do estudo	27
4.8	O trabalho de campo	28
4.8.1	Aspectos éticos da pesquisa	28
4.8.2	Capacitação das Equipes do Programa de Saúde da Família e Núcleo de Apoio à Saúde da Família	28
4.8.3	Apresentação do estudo à comunidade	29
4.8.4	Coleta de sangue, aplicação do questionário e TCLE	29
4.9	Avaliação dos níveis de organoclorados	30
4.10	Avaliação de análises clínicas	36
4.11	Avaliação dos polimorfismos genéticos	37
4.12	Análise estatística dos resultados	38
5	Resultados e Discussão	39
5.1	Parâmetros de validação	39
5.2	Resultados do trabalho de campo	46
5.2.1	Caracterização do inquérito populacional	46

5.2.2	Capacitação das Equipes do Programa de Saúde da Família e Núcleo de Apoio à Saúde da Família	47
5.2.3	Apresentação do estudo à comunidade	47
5.2.4	Coleta de sangue, aplicação do questionário e TCLE	48
5.3	Variáveis socioeconômicas, de hábitos de vida, saúde materna e de saúde	51
5.4	Variáveis de exposição	63
5.5	Avaliação dos níveis de organoclorados	66
5.6	Avaliação das análises clínicas	71
5.7	Análises estatísticas entre os níveis de organoclorados e outras variáveis de exposição e de saúde	75
6	Conclusões	84
7	Recomendações	86
8	Orçamento	88
9	Cronograma previsto e executado	88
10	Referências bibliográficas	89
	Anexos	
I	Fotos e lista de presença da capacitação dos profissionais de saúde – 1º dia	96
II	Fotos, lista de presença e certificado de participação da capacitação dos profissionais de saúde – 2º dia	99
III	Fotos da reunião com a população de Cidade dos Meninos - Apresentação	103
IV	Coletas de material biológico – UBS Cidade dos Meninos	104
V	Trabalho de Campo em Capivari	105
VI	Cartazes para divulgação da coleta de material biológico	106
VII	Questionário	108
VIII	TCLE dos responsáveis dos menores, TALE pra menores de 14 a 17 anos, TALE para menores de 10 a 13 anos, TALE para menores de 6 a 9 anos, TCLE para adultos.	112
IX	Gráfico ampliado das doenças autorrelatadas em Cidade dos Meninos	119

1 - Introdução

1.1 – Contextualização do problema da contaminação em Cidade dos Meninos

Este relatório apresenta os resultados da intervenção realizada em Cidade dos Meninos, município de Duque de Caxias, RJ, com recursos disponibilizados pelo Ministério da Saúde à Fiocruz através de Termo de Execução Descentralizada nº 193 de 29/12/2014, com vigência administrativa encerrada em 14/07/18, cujo título foi “Estudo e pesquisa sobre saúde ambiental - Avaliação dos níveis de organoclorados na população de cidade dos meninos-RJ”. O processo deste TED apresentou nº25000.237838/2014-91, com coordenação geral de Guilherme Franco Netto, Especialista em Saúde, Ambiente e Sustentabilidade. O valor total deste TED foi de R\$ 697.170,00 (seiscentos e noventa e sete mil, cento e setenta reais) e os valores alocados para as atividades deste estudo estão descritas no capítulo 8 deste relatório. O TED referente à compra do equipamento foi o nº 193/2014, intitulado “Aquisição de equipamentos e material permanente para avaliação dos níveis de organoclorados na população de Cidade dos Meninos, processo 25000.237841/2014-13, no valor de R\$ 767.500,00.

A contextualização deste problema está detalhada no documento do Ministério da Saúde intitulado “Exposição humana a resíduos organoclorados na Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro” (BRASIL, 2003) e será feita uma breve descrição do problema.

O território denominado “Cidade dos Meninos” está localizado na cidade de Duque de Caxias, no Estado do Rio de Janeiro. Esta localidade compreende uma área de aproximadamente 19,4 milhões m², cortada por uma estrada principal de terra, a Estrada da Camboaba.

Desde a década de 40, funcionava nesse território o Centro de Promoção Social Abrigo Cristo Redentor, que era mantido pela Legião Brasileira de Assistência Social (LBA), onde eram realizadas ações educacionais e profissionalizantes em um complexo de internatos voltados para menores carentes de 3 a 18 anos de idade.

Além do Centro, a partir de 1947, a área passou a albergar o Instituto de Malariologia, vinculado ao então Ministério da Educação e Saúde, que coordenava a produção para uso nacional de agrotóxicos organoclorados (principalmente o hexaclorociclohexano – HCH), usados no controle de endemias transmitidas por vetores da malária, febre amarela e doença de Chagas, e também para exportação.

Em 1961, teve início o processo de desativação gradual da fábrica, que culminou no encerramento total das atividades em 1965. A produção fabril remanescente (passivo), estimada em cerca de 300 a 400 toneladas destes agrotóxicos, porém sem documentação comprobatória até a presente data, foi deixada no local.

O período de 1965 a 1989 foi marcado por uma carência de informação acerca da utilização das instalações da antiga fábrica, a manipulação e a destinação dos agrotóxicos que permaneceram no local, quando do encerramento das atividades oficiais do referido Instituto. Por outro lado, as atividades do Centro de Promoção Social mantiveram-se durante o período. Até 1994, nessa área situava-se um abrigo para crianças abandonadas, com cerca de 800 crianças.

Neste ano, a pedido do Ministério Público, foi realizado um estudo pelo CESTE/FOCRUZ avaliando a contaminação dos alunos residentes no Abrigo Cristo Redentor, da LBA, expostos ao HCH. Para isto foram analisados os isômeros presentes no sangue de 184 escolares. Os isômeros alfa, beta e gama foram detectados em uma parcela significativa da população estudada e esses valores correlacionavam-se positivamente com o tempo de exposição. Em decorrência desse estudo, todos os alunos residentes no Abrigo foram transferidos para outros locais (BRAGA, 1996).

Com o encerramento das atividades da LBA, em 1995, a área e as atividades sociais do território passaram a ser geridas pela Secretaria de Estado de Assistência Social, vinculada ao Ministério da Previdência e Assistência Social (SEAS/MPAS).

Na atualidade, a área tem uma população total de residentes de aproximadamente 1.400 famílias, sendo que, destas, cerca de 1.000 correspondem a assentamentos de tamanho e histórico diversos, além de configurarem-se áreas de invasão em vários pontos das margens do terreno. O restante das famílias, cerca de 370, corresponde principalmente aos servidores ativos e aposentados do MPAS (ou de órgãos já extintos) e seus familiares, que residem ao longo da estrada da Camboaba. Até agora, os estudos realizados consideraram esta última como a população-alvo de investigações porque ela está mais próxima, fisicamente, dos depósitos dos compostos químicos.

O local onde funcionou a fábrica ocupava, até setembro de 2001, uma área isolada de aproximadamente 40.000 m². Com os achados dos estudos contratados pelo Ministério da Saúde e realizados durante o ano de 2001, a cerca de isolamento foi aumentada para incluir terrenos adjacentes à antiga fábrica, com níveis aumentados de resíduos organoclorados. Essa área foi considerada o foco principal de contaminação e,

com os achados posteriores, passou para 70.000 m². Os resíduos desse foco principal de contaminação foram disseminados por via aérea, águas pluviais e, principalmente, por meio do carregamento mecânico para utilização em aterros e aplicação como agrotóxicos, segundo relatos de moradores. Essas foram consideradas fontes secundárias de contaminação e foram distribuídas aleatoriamente pela região, sendo também objeto de estudos realizados.

O problema da contaminação ambiental e o seu potencial risco à saúde humana ganharam evidência a partir de 1989, quando a imprensa noticiou a venda destes agrotóxicos em feiras livres de Duque de Caxias.

Como exemplo de contaminação ambiental e humana por estes compostos, uma estimativa da concentração de dioxinas presentes no solo da Cidade dos Meninos, no Município de Duque de Caxias (RJ), feita pelo Laboratório de Toxicologia do Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana (CESTEH) com base no teor de dioxinas normalmente encontrado em resíduos de HCH, revelou um valor de 800 ng I-Teq/kg de solo. Concentrações bastante elevadas de alguns isômeros de HCH (principalmente do isômero beta) foram detectadas em todos os segmentos humanos e ambientais nessa região (OLIVEIRA et al., 1995), (BRAGA, 1996).

Em estudo realizado com a população residente nos arredores da fábrica de agrotóxicos – contaminada com resíduos de HCH, DDT e pentaclorofenol, foi observado, ao longo das décadas de 80 e 90, um aumento da mortalidade por câncer de pâncreas, fígado, laringe, bexiga, tumores hematológicos em homens, de câncer de pâncreas e tumores hematológicos em mulheres. Não foi observado padrão similar de elevação na distribuição de câncer em grupos populacionais vivendo nas áreas afastadas com mais de 12 km da área em foco (KOIFMAN; KOIFMAN; MEYER, 2002).

Um amplo estudo de avaliação de risco foi conduzido na região, tendo sido realizadas avaliações nos vários compartimentos ambientais, e foi estimado um risco aumentado em 2,3% para novos casos de câncer e um risco muito aumentado para o aparecimento de efeitos não-carcinogênicos (ASMUS et al., 2008) (BRILHANTE; FRANCO, 2007).

Em 2005, uma avaliação clínica e toxicológica desta população foi conduzida pela Fiocruz e INCA. Foram avaliados cerca de 20 organoclorados, entre eles o DDT e seus metabólitos, e o HCH e seus isômeros, com o objetivo de relacionar a exposição a efeitos clínicos e subclínicos através de marcadores bioquímicos, hormônios e hematológicos. Quanto aos hormônios sexuais, 604 pessoas foram avaliadas, tendo sido

relacionados os níveis de alguns organoclorados (heptaclor e DDT) à diminuição da testosterona em homens desta população, bem como a diminuição do hormônio luteinizante em mulheres. Houve um aumento da quantidade de estradiol observada em mulheres no período de peri e pós menopausa, para maiores níveis deste agrotóxico, com significativa correlação estatística no teste de regressão linear (FREIRE et al., 2014).

Na avaliação desta população para os hormônios tireoidianos TSH, T3 e T4 foi demonstrado neste estudo que o aumento dos níveis de organoclorados está relacionado ao aumento das quantidades do hormônio T3, para crianças e jovens na faixa de 0 a 15 anos. Para dos adultos, foi observada a correlação entre o aumento dos níveis dos referidos hormônios com o aumento dos níveis de organoclorados. Os fatores idade, anos de residência no local e obesidade foram controlados no modelo de regressão. Foi observada uma prevalência de hipertireoidismo subclínico aumentada na população de adultos deste local (FREIRE et al., 2013a) (FREIRE et al., 2012).

Na avaliação de alterações hematológicas e hepáticas, foi observado o aumento de beta-HCH e o aumento de casos de eosinofilia e níveis de bilirrubina, tanto em homens quanto em mulheres (FREIRE; KOIFMAN; KOIFMAN, 2015).

Considerando os achados citados anteriormente, existe uma evidência sobre a necessidade de acompanhamento da atenção à saúde do grupo populacional exposto aos agrotóxicos organoclorados, no território da Cidade dos Meninos, tomando por base um olhar mais personalizado/individualizado, através da avaliação da exposição dos indicadores de dose interna, de susceptibilidade genética, de biomarcadores de análises clínicas (hemograma, hormônios tireoidianos e marcadores hepáticos), bem como o fortalecimento do SUS local, através do treinamento de natureza teórico-prática das equipes do Programa de Saúde da Família (PSF) e na adoção de protocolos de diagnósticos e cuidados afetos a exposição.

1.2 – Toxicologia dos organoclorados

Os agrotóxicos organoclorados (OCs) foram amplamente utilizados na agricultura nas décadas de 50 e 60, e no controle de vetores transmissores de doenças endêmicas. A partir da década de 70 os OCs começaram a ser banidos na maioria dos países desenvolvidos ou ter seu uso restrito a campanhas de Saúde Pública, como é o caso da

Índia até a atualidade. No Brasil, seu uso foi proibido na agricultura em 1985, e no combate a vetores perdurou até a década de 90 (GOÑI et al., 2007).

Os OCs são classificados como poluentes orgânicos persistentes (POPs), e podem ser encontrados em todos os compartimentos do meio ambiente, como águas superficiais e subterrâneas, sedimentos, solo, ar e até nas calotas polares. Também podem estar presentes nos alimentos, vegetais, animais e no homem. Em humanos, podem ser analisados no plasma, soro, leite materno, tecido adiposo e em outras matrizes biológicas menos comuns (SINGH, 2016).

A persistência destes compostos em todos os compartimentos ambientais e biológicos se deve basicamente à sua alta estabilidade química e alta solubilidade em solventes orgânicos e lipídeos. Assim, eles tendem a se bioconcentrar e biomagnificar mais de 70.000 vezes ao longo de toda cadeia alimentar, e no homem, que se encontra no topo da cadeia, observa-se um acúmulo nos tecidos e fluidos com alto teor lipídico (BARR et al., 2003) (GOÑI et al., 2007) (ČONKA et al., 2005). Os OCs têm sido bastante investigados por possuírem propriedades estrogênicas e anti-estrogênicas, responsáveis pela ação desreguladora dos sistemas endócrino e reprodutor, e terem grande possibilidade de atuarem, direta ou indiretamente, na carcinogênese. Efeitos imuno e hepatotóxicos também são associados aos OCs. Os organoclorados são classificados na IARC (International Agency of Research on Cancer) como possivelmente carcinogênicos, no grupo 2B.

Na Conferência de Estocolmo em 2001, foi preconizado que ações globais devam ser tomadas a fim de reduzir e eliminar esses compostos. Por esta razão, o monitoramento biológico de OC é importante do ponto de vista da Saúde Pública, já que uma parcela importante da população está ambiental e cronicamente exposta a baixas doses destes compostos (LÓPEZ et al., 2007) (GOÑI et al., 2007). Os estudos epidemiológicos baseados em métodos indiretos utilizam questionários e outros registros para avaliar a exposição retrospectiva. Uma abordagem mais precisa é a determinação da presença do agente ou seus metabólitos diretamente em amostras biológicas de populações expostas. Técnicas analíticas sofisticadas e sensíveis permitem a avaliação deste tipo de exposição, através do uso de indicadores biológicos de exposição (WOODRUFF et al., 1994).

Após cerca de 30 anos de uso extensivo dos OCs em todo mundo, somente no início da década de 70 intensificaram-se os estudos clínico-epidemiológicos para investigar a associação entre exposição e patologias humanas, principalmente os cânceres. Cabe

ressaltar que geralmente há um período muito longo entre a exposição a uma substância carcinogênica e o surgimento de câncer, o que dificulta o estabelecimento de uma associação de causa e efeito. Nesse aspecto é importante lembrar que os cânceres são doenças de origem multifatorial e que o próprio organismo dispõe de mecanismos de reparo de algumas etapas consideradas pré-cancerígenas. Essa dificuldade aumenta quando se leva em conta a multiplicidade de produtos químicos com os quais as populações entram em contato, sendo praticamente impossível isolar um único agente químico em estudos feitos após décadas de exposição. Um dos grandes desafios dos estudos epidemiológicos é a realização de uma estimativa correta de exposições passadas a OCs (FLORES et al., 2004) (SUNYER et al., 2002).

Coté e colaboradores relataram, em 2006, os efeitos dos OC sobre o sistema endócrino e a relação com a redução do nível de hormônios esteróides e osteoporose. Este estudo objetivou a investigação de uma possível associação entre níveis de OCs e osteoporose. Embora não tenha sido demonstrada nenhuma evidência desta correlação, os autores recomendaram a continuidade da pesquisa com alguns compostos OCs, visto que a deficiência hormonal é um fator de risco bem conhecido para a doença (CÔTÉ et al., 2006).

Rylander e colaboradores, em 2005, observaram evidências de que OCs podem causar diabetes mellitus tipo 2 em população de pescadores que fazem alto consumo de peixes gordurosos, de origem do mar Báltico. Lee et al fazem indicação de que a exposição basal e ubíqua a OC está relacionada ao aumento de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, seguindo uma disfunção da mitocôndria e a desregulação do sistema endócrino (LEE et al., 2014).

Vários estudos fazem correlação negativa entre o aumento dos níveis de organoclorados e os níveis de TSH, T3 e T4, que modulam ou indicam o funcionamento da tireoide. Na Coreia, um estudo conduzido com parturientes demonstrou que apesar dos níveis de T3 e T4 estarem dentro das faixas de normalidade, foi evidenciado que o aumento dos níveis dos organoclorados estava relacionado ao decréscimo dos marcadores da tireoide (KIM et al., 2013). Já um estudo espanhol relacionou o aumento de OC ao aumento de TSH, mas à redução apenas de T4 (LOPEZ-ESPINOSA et al., 2009).

A carga corpórea destes compostos pode ser influenciada pelo padrão de exposição na infância e adolescência, como relataram outros autores (RYLANDER; RIGNELL-HYDBOM; HAGMAR, 2005). Na Alemanha, Hong et al. (2002) mostraram que p,p-

DDE foi detectado em níveis consideráveis em mecônio de recém-nascidos, o que comprova a transferência da mãe para o feto, através da placenta. O mecônio é o primeiro material fecal excretado pelo recém-nascido e as concentrações de OCs nesta matriz refletem a exposição ao feto durante a gravidez. Os efeitos decorrentes das exposições intrauterinas devem ser melhor investigados, visto que os sistemas nervoso, imunológico e endócrino estão em desenvolvimento e, portanto, mais vulneráveis à ação destes compostos (HONG; GÜNTER; RANDOW, 2002).

Recentemente, centenas de estudos epidemiológicos investigam o impacto da exposição aos OC, em doses baixas em sua grande maioria, buscando correlacionar esta exposição ambiental a doenças relacionadas principalmente à tireoide, sistema reprodutor, diabetes, doenças neurológicas. A grande maioria dos estudos buscam respostas e alterações provocadas do desenvolvimento intrauterino, e posteriormente neonato.(ARAKI et al., 2018),(ARONSON et al., 2010),(BAE et al., 2018), (BAPAYEVA et al., 2016), (VRIJHEID et al., 2016), (ROBLEDO et al., 2015).

Os organoclorados podem causar efeitos celulares e moleculares especialmente no metabolismo da glicose e lipídios, além de interagirem com receptores nucleares que alteram a expressão de genes envolvidos no metabolismo lipídico e na desintoxicação xenobiótica (ANDROUTSOPOULOS et al., 2013).

Existem evidências sobre o efeito dos organoclorados sobre o sistema reprodutor, tanto masculino quanto feminino. Foram avaliados os efeitos dos níveis de organoclorados no atraso da puberdade de meninas do Cazaquistão, em região agrícola que ainda faz uso destes compostos, sendo correlacionado o nível encontrado com o atraso avaliado (BAPAYEVA et al., 2016).

A maioria dos estudos fazem associações de organoclorados a agravos à saúde, utilizando como indicadores de exposição o DDT e seus metabólitos, o HCH, na forma de seus isômeros, e PCB, que são as bifenilas policloradas, não utilizadas como agrotóxico no passado, mas que guardam características físico-químicas semelhantes aos agrotóxicos organoclorados.

1.3 – Suscetibilidade genética

Reconhecidamente, a resposta individual frente à exposição a poluentes ambientais é variável e personalizada. Dentre os determinantes desta variabilidade, os polimorfismos em genes de enzimas que metabolizam drogas e xenobióticos têm sido

os mais considerados. Ainda que a função deste sistema enzimático seja a detoxificação, em alguns casos sua ação sobre o xenobióticos pode levar à formação de metabólitos intermediários mais tóxicos que as moléculas originais (ativação metabólica).

O sistema enzimático CYP tem sido extensivamente estudado devido a sua participação no metabolismo de um grande número xenobióticos (TANG et al., 2010). Em humanos, a família CYP é mais expressada no fígado e possui alto grau de variabilidade (PAVANELLO; CLONFERO, 2000).

O genoma humano possui mais de 50 genes diferentes para o CYP, divididos em 17 famílias, as quais são subdivididas em subfamílias e estas, por sua vez, em isoformas (AUTRUP, 2000).

O gene CYP1A1 é um gene importante metabolismo de substâncias como hidrocarbonetos aromáticos e organoclorados persistentes estando localizado no cromossomo 15 e expresso em vários órgãos do corpo incluindo fígado, placenta, rim, dentre outros órgãos (FRANASIAK et al., 2016).

Diversos estudos epidemiológicos sugerem que os polimorfismos no gene CYP1A1 estão relacionados a suscetibilidade aos desfechos relacionados com a exposição aos organoclorados (FRANASIAK et al., 2016).

A enzima CYP1B1 desempenha o papel importante na oxidação de diversos carcinógeno como HPAs e agrotóxicos. Por exemplo, o polimorfo resultante da troca do aminoácido leucina por valina no códon 432 (CYP1B1 Leu 432 Val) tem sido associado com níveis elevados de adutos de DNA nas células brancas do sangue (MOULY; TOMS, 2016).

Além disso, outros estudos comprovam que os 5 diferentes polimorfismos presente no gene da CYP1B1 interferem no metabolismo hormonal quando o indivíduo é exposto a agrotóxicos, principalmente da classe dos organoclorados (KUMAR et al., 2014).

As GSTs constituem outro importante grupo de enzimas de detoxificação do organismo. Cada GST apresenta propriedades catalíticas distintas em relação à conjugação com glutathione, peroxidação ou isomerização. Cinco diferentes classes de GSTs citossólicas são conhecidas até o momento, sendo codificadas por no mínimo cinco famílias distintas de genes, A, M, P, S e U (PAVANELLO; CLONFERO, 2000).

Vários polimorfismos funcionais foram identificados nas GSTs (STRANGE; JONES; FRYER, 2000). As GSTT1 e GSTM1 são duas isoformas com participação importante no processo de metabolização de xenobióticos que apresentam

polimorfismos genéticos, cujas variantes resultantes da deleções dos genes promotores, perdem totalmente a atividade enzimática (BAGRYANTSEVA et al., 2010).

A distribuição dos genótipos nulos de GSTM1 e GSTT1 na população varia de acordo com a etnia. Estudos reportaram uma faixa de prevalência de 47 a 58% para GSTM1 e de 13 a 27,6% para GSTT1 (HATAGIMA, 2002). Na população brasileira, frequências de 45% e 21% para GSTM1 e GSTT1, respectivamente, foram observadas em mulheres (AGUIAR et al., 2012). Strange e colaboradores (2000), reportaram uma frequência 20% de homozigotos nulos da GSTT1 em caucasianos. O estudo de Pavanello et al. (2000) apresentou frequências de 16% para caucasianos e 38% em negros (AGUIAR et al., 2012) (STRANGE; JONES; FRYER, 2000) (PAVANELLO; CLONFERO, 2000).

Já a enzima GSTP1 contém vários polimorfismos cujos alelos variantes estão associados com a menor efetividade de detoxificação de potenciais carcinógenos que podem conferir aumento da suscetibilidade ao câncer. Esta enzima é expressa em diferentes tecidos, sendo que a sua prevalência é maior no pulmão. Desta forma, a GSTP1 tem grande importância no processo de detoxificação de xenobióticos que são introduzidos por via inalatória, como os organoclorados, benzo[a]pireno e carcinógenos presentes no tabaco (GULERIA, 2014).

Estudos epidemiológicos têm associado o risco de câncer com polimorfismos genéticos que alteram a capacidade de detoxificação das isoformas da GST. (GULERIA, 2014).

A abordagem genética torna-se importante para a identificação de grupos mais vulneráveis aos desfechos em saúde relacionados com a contaminação local existente, contribuindo para o melhor acompanhamento dos potenciais efeitos à saúde da população da Cidade dos Meninos.

O conhecimento dos efeitos dos polimorfismos genéticos de enzimas relacionados à interação dos agrotóxicos com o organismo pode esclarecer a pré-disposição genética ao desenvolvimento de agravos (biomarcadores de suscetibilidade) colaborando para acompanhamento do estado de saúde desta população.

1.4 – Métodos analíticos para a avaliação de organoclorados em plasma

Existe uma ampla variedade de métodos analíticos disponíveis para a avaliação de organoclorados em matrizes biológicas (ROSA; SARCINELLI, 2008), que vão desde extração líquido-líquido a métodos mais elaborados, com a utilização de discos e cartuchos para extração em fase sólida, seguidos de limpeza do extrato. Os métodos normalmente consistem em três etapas: desnaturação de proteínas, extração dos organoclorados e limpeza do extrato. Os métodos analíticos típicos para análise de soro recomendados pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) são seguidos, com pequenas modificações (CDC, 2003).

A análise é usualmente feita por cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas, com seus diferentes tipos de analisadores.

2 – Justificativa

De acordo com a Ação Civil Pública nº 97.0104992-6, da 7ª Vara Federal da Seção Judiciária do Estado do Rio de Janeiro, a União, por meio do MS, foi condenada a monitorar a saúde da população afetada. O Plano de Ação elaborado pelo Ministério da Saúde consiste em um conjunto de ações que incluem: 1) a retirada da população do local; 2) o monitoramento contínuo da atenção à saúde da população, considerando a especificidade da exposição química; 3) a remediação ambiental por meio da técnica de “encapsulamento”; e 4) a destinação final do imóvel.

Posterior decisão judicial determina ao MS, sob pena de multa diária, o estabelecimento de um cronograma de execução das ações acima mencionadas. Considerando a missão e a expertise da Fiocruz, o MS decidiu por descentralizar a este órgão a coordenação da execução das ações de monitoramento da atenção à saúde da população, objeto deste estudo.

Para dar o devido cumprimento a esta demanda, fez-se necessária a avaliação censitária dos níveis de organoclorados na população de Cidade dos Meninos, para que se compreenda, de forma mais precisa, como cada indivíduo está absorvendo (tomando por base o passivo ambiental em questão) e biotransformando este grupo de substâncias.

Passados mais de cinquenta anos acerca deste passivo ambiental, não se conhece a real e atual situação de exposição humana e dos possíveis impactos sobre a saúde dos indivíduos que residem neste território, tomando por base o princípio da avaliação de

risco químico, bem como a efetividade de medidas mitigadoras deste (manejo ou gerenciamento do risco).

O acompanhamento do estado de saúde da população da Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, requer um protocolo diferenciado, quanto à atenção básica e especializada, que leve em conta e relacione os achados clínicos à exposição aos organoclorados. São necessários um olhar e uma ação mais atentos com essa população, através de acompanhamento dos desfechos que possam estar relacionados com a referida exposição.

Do ponto de vista da vulnerabilidade, as variações interindividuais de resposta orgânica à exposição têm limitado o alcance das medidas de prevenção e de controle. Aspectos relevantes desta variabilidade estão associados a fatores genéticos, que devem ser levados em conta na execução dos estudos de avaliação de populações expostas. A determinação dos polimorfismos propostos no estudo pode identificar os portadores de genótipos associados à maior susceptibilidade aos organoclorados e ao desenvolvimento das doenças relacionadas. Este tipo de análise pode tornar o estudo mais amplo e abrangente, uma vez que é capaz de identificar os subgrupos geneticamente mais sensíveis, orientando-os para um tratamento mais eficaz e precoce ao agravamento da doença.

A maior parte do recurso que foi solicitado se destina à aquisição de equipamento sofisticado (cromatógrafo em fase gasosa acoplado a triplo quadrupolo) que permite a identificação e quantificação inequívocas destes compostos. O custo das análises se torna alto inicialmente, mas se for considerado o investimento na ampliação da capacidade de resposta a casos de exposições ambientais a substâncias químicas, esse valor compensa. A realização deste estudo também colaborou para aumentar a expertise institucional na realização deste tipo de avaliação nesta ou em outras populações afetadas por substâncias químicas com características semelhantes a estas, aumentando portanto, a capacidade de resposta diagnóstica e de tomada de decisão em casos de exposições ambientais a substâncias químicas.

3 – Objetivos

3.1 - Objetivo Geral

O presente estudo objetivou a avaliação censitária dos níveis de organoclorados e, parcialmente, o acompanhamento da atenção à saúde do grupo populacional exposto aos agrotóxicos organoclorados, moradores ou ex-moradores da Cidade dos Meninos de todas as faixas etárias, município de Duque de Caxias, estado do Rio de Janeiro, através da avaliação da exposição por meio de indicadores de dose interna de organoclorados, de exames de análises clínicas (hemograma, hormônios tireoidianos e sexuais, glicose e marcadores hepáticos), e de indicadores de suscetibilidade genética.

O estudo também visou o fortalecimento do SUS local, através do treinamento de natureza teórico-prática das equipes do Programa de Saúde da Família (PSF) e na tentativa de adoção de protocolos de diagnósticos e cuidados afetos a exposição daquele território.

3.2 - Objetivos específicos

- Avaliar a exposição a organoclorados através da identificação e quantificação de 26 (vinte e seis) agrotóxicos na população do estudo: alfa-HCH, beta-HCH, gama-HCH, delta-HCH, 2,4'-DDD, 2,4'-DDE, 2,4'-DDT, 4,4'-DDD, 4,4'-DDE, 4,4'-DDT, Aldrin, Dieldrin, Endrin, alfa-Clordano, gama-Clordano, alfa-Endosulfan, beta-Endosulfan, Endosulfan sulfato, Dicofol, Heptaclor, Heptaclor epoxido, Hexaclorobenzeno, Metoxiclor, Mirex, Pentacloroanisol, trans-Nonaclor.
- Realizar exames de análises clínicas na população do estudo através de hemograma completo, glicose, prova de função hepática (TGP), dosagem dos níveis dos hormônios TSH, T4, testosterona e estradiol;
- Avaliar as características sociodemográficas e o histórico de saúde e doença da população do estudo através da aplicação de questionário;
- Determinar os polimorfismos dos genes CYP1A1, CYP1B1, GSTM1, GSTT1 E GSTP1 na população do estudo e avaliar sua utilização como indicadores de suscetibilidade genética aos OC;

- Realizar o treinamento de natureza teórico-prática, para a equipe multiprofissional do PSF da Cidade dos Meninos, com vistas ao reconhecimento dos possíveis agravos decorrentes da exposição ambiental aos OC, e encaminhamento às instâncias do SUS.

4 – Metodologia

4.1 – Otimização do método de extração

O método utilizado pelo Laboratório de Toxicologia do Cesteh era validado para a análise em cromatógrafo em fase gasosa com detecção por captura de elétrons. Com a aquisição do equipamento novo, muito mais específico, seletivo, porém menos sensível, precisou-se fazer algumas otimizações na etapa de preparo das amostras.

Na tentativa de remoção de proteínas e melhorar o aspecto do plasma, foram feitos dois procedimentos de precipitação de proteínas, com ácido fórmico e metanol. O tratamento com o metanol foi o escolhido em função da aplicabilidade e do menor custo.

Foram feitos alguns experimentos para se reduzir os volumes de solventes orgânicos para condicionamento dos cartuchos de extração e cleanup, bem como os solventes utilizados para eluição dos organoclorados do cartucho.

4.2 – Otimização das condições espectrométricas e cromatográficas

As condições espectrométricas foram otimizadas pelo próprio software do equipamento e pelos ajustes manuais como o tempo e temperatura de programação do forno, temperatura do injetor, fluxo do gás de arraste, que foram determinadas como as melhores para obtenção de sinais mais abundantes para todos os analitos, simultaneamente. Os resultados foram satisfatórios em relação a abundância dos sinais observados e foram compatíveis com outros trabalhos que descrevem métodos para análise de organoclorados por CG-MS/MS (ARREBOLA et al., 2012), (ASTDR, 2002), (ASTDR, 2005), (BURNS et al., 2012).

4.3 – Parâmetros para avaliação qualitativa e quantitativa

Os resultados, tanto dos experimentos durante a otimização do método analítico e a validação, quanto das análises das amostras reais, foram avaliados pela utilização de critérios da União Europeia. A qualificação foi feita mediante a identificação das transições selecionadas em MRM no espectrômetro de massas e a razão entre os íons quantificador (a transição de maior abundância) e qualificador (uma transição de menor abundância), identificada pelo próprio software do equipamento, após a definição de tais íons pela comparação entre a biblioteca do software e os padrões de alto grau de pureza adquiridos pelo laboratório (European Commission Directorate, 2016); (Fang et al., 2017). A quantificação foi feita através da utilização do íon quantificador (a transição de maior abundância) a ser aplicado na curva de calibração.

De maneira prática, foi construída uma planilha em Excel®, onde ao serem introduzidas as contagens de cada transição de maior abundância, já era calculada a concentração de cada organoclorado. A razão dos íons e o critério de aceitação desta razão foram modulados pelo próprio software Tracefinder®.

Controles fortificados em duplicata de 1 ponto da curva de calibração foram injetados no mesmo dia de cada experimento para análise das amostras, quando foram comparadas as abundâncias para efeito checagem da qualificação. Para a quantificação das amostras foi utilizado o coeficiente angular da curva de validação na matriz (European Commission Directorate, 2016).

Como a integração das áreas foi verificada uma a uma, de todos os experimentos, a relação sinal-ruído observada era a que o software de aquisição e tratamento dos resultados Tracefinder® calculava. Se fosse menor que 100, a área era descartada. Apesar das normas recomendarem que a relação sinal-ruído fosse maior ou igual 3, foi observado durante o processo de integração das áreas, que para o algoritmo utilizado pelo software do equipamento, uma relação menor que 100 representava um sinal muito baixo, da mesma intensidade ou menor ainda que os sinais gerados no ruído.

O tempo de retenção utilizado como critério de qualificação era sempre o tempo observado na mistura padrão injetada no mesmo dia do experimento. Nos experimentos de validação e na análise das amostras reais, também foram observadas variações de até 0,1 minutos no tempo de retenção, ao longo de uma mesma sequência de injeção.

A avaliação da área do padrão interno direcionou para a aceitação ou necessidade de reinjeção ou reanálise da amostra (European Commission Directorate, 2016).

4.4 – Parâmetros de validação

Os parâmetros de validação utilizados neste trabalho foram aqueles descritos na normativa do Inmetro DOQ-CGCRE-008 Revisão 7, de julho de 2017, que orienta a validação de métodos analíticos. Foram realizados testes de seletividade, linearidade, sensibilidade, faixa de trabalho, limites de detecção e de quantificação, recuperação, repetibilidade e precisão intermediária. A linearidade não foi avaliada além da faixa de trabalho. Os parâmetros de reprodutibilidade, robustez e comparações interlaboratoriais não puderam ser executados pela dificuldade de estabelecimento de cooperação com algum laboratório que dispusesse de equipamento e método validado semelhante, durante o período de execução deste trabalho.

Foram coletados 100 mL de plasma de 10 voluntários profissionais do laboratório e após a fortificação com mix de padrões de organoclorados, os plasmas foram congelados e mantidos em freezer à $-20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ até o momento da realização dos experimentos de validação.

Seletividade

Para a demonstração da seletividade do método foram feitas fortificações nas concentrações de 0,5 e 1 ng ml⁻¹ em dois *pools* compostos por 10 plasmas diferentes, com aspectos visuais distintos, e também uma análise em água tipo 1, nas mesmas concentrações. As fortificações foram feitas antes e depois do método analítico, a fim de se determinar o percentual de recuperação dos analitos no método.

Os valores de porcentagem de recuperação foram comparados e foi aplicado o teste t de student para comparação das médias (Brito et al., 2003) (Taverniers; de Loose; Van Bockstaele, 2004).

Para a avaliação do efeito matriz, foram comparados os resultados obtidos no experimento de seletividade (os de fortificação depois do método) com os resultados dos pontos das curvas de calibração equivalentes aos pontos de fortificação em água a fim de se avaliar o percentual da perda ou ganho de sinal, o que acaba sendo uma forma de expressar o efeito matriz do método.

Para a quantificação específica do efeito matriz, utilizou-se a equação abaixo:

$$\% \text{ efeito matriz} = \left(\frac{\text{Resposta pós - extração da amostra fortificada}}{\text{Resposta da Solução padrão}} \right) \times 100$$

A porcentagem aceitável foi de $\pm 15\%$ ($85\% < EM < 115\%$), como descrito na literatura (PERIAT et al., 2016).

Linearidade

A faixa da curva de calibração foi escolhida em função da concentração que se esperava encontrar nos plasmas, considerando estudos anteriores, levando em conta o fator de concentração das amostras de 10 vezes, partindo de 1 mL de plasma para o volume de 100 μL de extrato concentrado a ser injetado no cromatógrafo. A curva de calibração tem seus valores demonstrados na tabela 1.

Tabela 1: Concentrações dos organoclorados em cada ponto da curva de calibração

Organoclorados	Ponto 1 ng mL ⁻¹	Ponto 2 ng mL ⁻¹	Ponto 3 ng mL ⁻¹	Ponto 4 ng mL ⁻¹	Ponto 5 ng mL ⁻¹	Ponto 6 ng mL ⁻¹	Ponto 7 ng mL ⁻¹	Ponto 8 ng mL ⁻¹
2,4'-DDD	0,20	0,51	1,02	2,05	5,12	7,31	12,79	15,35
2,4'-DDE	0,20	0,50	1,00	2,01	5,02	7,17	12,55	15,06
2,4'-DDT	0,20	0,50	1,00	2,00	5,01	7,16	12,53	15,03
4,4'-DDD	0,20	0,49	0,98	1,96	4,90	6,99	12,24	14,68
4,4'-DDE	0,20	0,50	1,00	1,99	4,99	7,12	12,47	14,95
4,4'-DDT	0,21	0,51	1,03	2,06	5,14	7,34	12,85	15,42
Aldrin	0,20	0,51	1,02	2,04	5,10	7,29	12,75	15,30
alfa-Clordano	0,19	0,48	0,97	1,94	4,84	6,91	12,10	14,52
alfa-Endosulfan	0,21	0,53	1,07	2,14	5,34	7,63	13,35	16,01
alfa-HCH	0,20	0,50	1,00	2,00	4,99	7,13	12,48	14,97
beta-Endosulfan	0,20	0,50	1,00	2,01	5,02	7,17	12,56	15,06
beta-HCH	0,21	0,52	1,04	2,08	5,20	7,43	13,00	15,60
delta-HCH	0,20	0,50	1,00	2,00	5,01	7,16	12,53	15,03
Dicofol	0,21	0,52	1,05	2,09	5,24	7,48	13,09	15,70
Dieldrin	0,20	0,51	1,01	2,02	5,06	7,23	12,65	15,18
Endosulfan sulfato	0,20	0,50	1,00	2,01	5,02	7,17	12,56	15,06
Endrin	0,20	0,51	1,02	2,05	5,12	7,31	12,80	15,36
gama-Clordano	0,22	0,55	1,10	2,20	5,51	7,87	13,77	16,52
gama-HCH	0,20	0,49	0,99	1,97	4,93	7,04	12,33	14,79
Heptaclor	0,20	0,50	1,00	2,01	5,02	7,17	12,55	15,06
Heptaclor epoxido	0,20	0,50	1,00	2,00	5,01	7,16	12,53	15,03
Hexaclorobenzeno	0,04	0,10	0,20	0,40	1,00	1,43	2,50	3,00
Metoxiclor	0,21	0,51	1,03	2,06	5,14	7,34	12,85	15,42
Mirex	0,21	0,52	1,05	2,09	5,23	7,47	13,08	15,69
Pentacloroanisol	0,20	0,50	1,00	2,00	5,01	7,16	12,53	15,03
trans-Nonaclor	0,20	0,49	0,98	1,96	4,89	6,99	12,23	14,61

Foram feitas 3 replicatas para cada ponto da curva, de todo o preparo, já que pela orientação do Inmetro, o número de replicatas deve estar de acordo com o que é executado na rotina do laboratório e, em função dos custos dos cartuchos de extração em fase sólida, só é feita uma análise para cada amostra.

A transição de maior intensidade foi considerada para a quantificação dos metabólitos e, partir dela, com a utilização da equação da reta $y = ax + b$ foi possível fazer a determinação dos coeficientes linear (**b**) e angular (**a**), sendo **y** a resposta medida, e **x** a concentração.

A construção da curva de calibração foi feita através de regressão linear, e os valores aberrantes foram desconsiderados através da aplicação do teste de Grubbs (INMETRO, 2018).

A homocedasticidade da curva de calibração também foi testada com a utilização do teste de Cochran (INMETRO, 2018).

A sensibilidade do método é a razão da variação da resposta, por concentração, e é calculada por $S = dx / dc$, sendo $S =$ sensibilidade, $dx =$ variação da resposta do íon alvo e $dc =$ variação da concentração ($ng\ mL^{-1}$). A sensibilidade foi expressa pelo coeficiente angular da reta de calibração, em unidades arbitrárias (TAVERNIERS; DE LOOSE; VAN BOCKSTAELE, 2004).

Faixa de trabalho

A faixa de trabalho foi determinada a partir da curva de calibração que foi produzida para a avaliação do parâmetro de linearidade, e levou em consideração a recuperação média obtida em cada ponto de fortificação (INMETRO, 2018b).

Não foi avaliada toda a faixa linear, com a inclusão de pontos de maiores valores de concentração na curva elaborada.

Limite de detecção do método

O limite de detecção foi determinado a partir de 7 replicatas do ponto 1 da curva de calibração, feitas em dois dias diferentes. Esse ponto correspondeu à concentração de $0,2\ ng\ mL^{-1}$, sendo utilizada a equação abaixo para o cálculo do limite de detecção.

$$LD = t(n-1, 1-\alpha) \cdot s$$

Onde t é a distribuição de *Student*, para $n-1$ graus de liberdade, e grau de confiança de $1-\alpha$, e s é o desvio padrão do menor ponto de fortificação da faixa linear de trabalho (INMETRO, 2018b).

O valor de t tabelado para 6 graus de liberdade com um intervalo de confiança de 95% é de 1,943, que foi usado para o cálculo do LD.

Limite de quantificação do método

O limite de quantificação foi determinado a partir de 7 replicatas do ponto 1 da curva de calibração, feitas em dois dias diferentes. Esse ponto corresponde à concentração de 0,2 ng mL⁻¹. A partir dos resultados, o limite de quantificação foi calculado a partir da expressão: $LQ = 10 \times s$, onde s é o desvio padrão das 7 replicatas no ponto 1 da curva, com plasma fortificado, que corresponde ao menor ponto da curva de calibração, por conseguinte, ao limite inferior da faixa de trabalho (INMETRO, 2018b).

Recuperação

A recuperação foi avaliada através das fortificações de 3 replicatas em 3 pontos da curva de calibração, um baixo, um intermediário e um alto (pontos 2, 5 e 8). A primeira fortificação foi feita antes da execução do método analítico, correspondendo à concentração obtida e a segunda fortificação foi feita depois da execução do método, correspondendo a 100% de recuperação. Foram calculados o desvio padrão e coeficiente de variação para cada ponto da curva. O critério utilizado para que o método fosse considerado aceitável foi a recuperação média de todos os pontos compreendida na faixa de 70 a 120% (INMETRO, 2018b).

Precisão

A precisão do método analítico foi avaliada em termos de sua repetibilidade e precisão intermediária. Não foi avaliada a reprodutibilidade e robustez em toda sua extensão, nem foram feitas comparações interlaboratoriais.

Repetibilidade

A repetibilidade foi avaliada para o mesmo analista em ensaios realizados em um mesmo dia (intradia), através do desvio padrão e coeficiente de variação entre as replicatas. Também foi avaliada pela comparação com ensaios realizados pelo mesmo analista em dias seguidos (interdia). Para todos os resultados foi aplicado o teste de Grubbs, descrito anteriormente, e o ponto da curva de calibração só foi incluído quando não apresentava valores aberrantes.

Precisão intermediária

A precisão intermediária foi avaliada pela repetição do método analítico por dois analistas diferentes no mesmo dia. Foram feitas 2 replicatas em 2 pontos da curva de calibração e o resultado expresso através do desvio padrão e do coeficiente de variação entre as medidas observadas. No total foram comparadas 8 medidas.

4.5 – Desenho do Estudo

O desenho do estudo foi transversal de base populacional, com a descrição da população residente na Cidade dos Meninos, Duque de Caxias- RJ. O tipo de amostragem adotada para a realização deste trabalho foi a amostragem censitária. O estudo tentou mensurar uma possível associação da exposição ambiental com os diferentes biomarcadores mensurados que foram quantificados.

O trabalho de campo teve início com a fase exploratória do estudo, onde se deu o ingresso no campo pela equipe de pesquisadores, com o objetivo de compreender as especificidades/limitações do território e ajustar as etapas posteriores, compreendidas nos objetivos específicos (ex.: avaliação da infraestrutura de logística para mensuração da exposição química – indicadores de dose interna, dos indicadores de suscetibilidade genética e fortalecimento do SUS). Essa etapa se caracterizou pela observação participante no território, com registro das informações. Foram necessárias duas reuniões com a equipe do PSF para conclusão dessa etapa.

4.6 – Área do estudo

A Cidade dos Meninos é uma área de 1900 hectares (19 km²), de propriedade federal, hoje sob a responsabilidade patrimonial do Ministério de Previdência Social, atual Ministério da Economia. Fica situada na localidade de Pilar, Distrito de Campos Elíseos, Município de Duque de Caxias, na Baixada Fluminense, Estado do Rio de Janeiro (no km 12 da antiga estrada Rio-Petrópolis) (Figura 1).

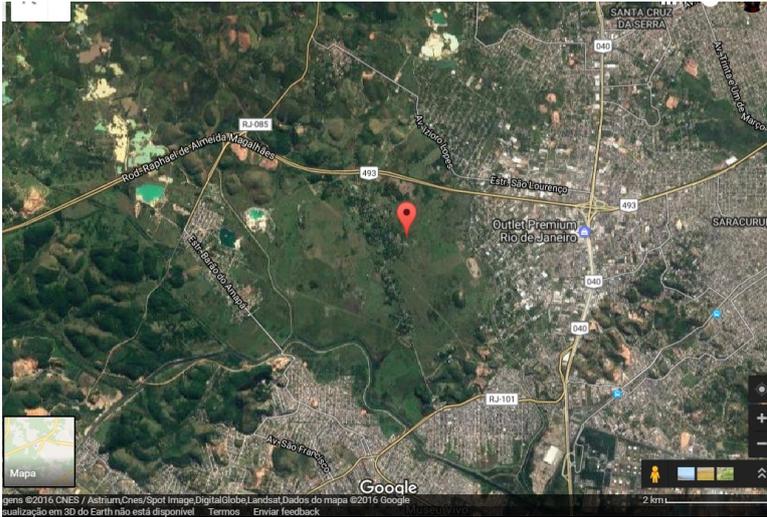


Figura 1 - Área do estudo – Cidade dos Meninos, Distrito de Campos Elíseos, município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil.

4.7 – População do estudo

A população deste estudo foi formada por residentes da área de estudo delimitada anteriormente. Todos os participantes foram informados sobre os procedimentos da pesquisa, bem como seus riscos e benefícios.

Os critérios de inclusão adotados foram: residentes de ambos os sexos que aceitaram participar do estudo, através da assinatura do TCLE. Por conseguinte, os critérios de exclusão para a avaliação da exposição e indicadores de suscetibilidade estiveram associados aos sujeitos da pesquisa que não residem na área de estudo, bem como não assinaram o TCLE. As crianças de todas as idades foram convidadas a participarem do projeto através de seus responsáveis.

Os ex-moradores de Cidade dos Meninos também puderam participar do estudo, na medida em que foram avisados pelo PSF e pelos próprios moradores da região.

4.8 - O trabalho de campo

4.8.1 - Aspectos éticos da pesquisa

A pesquisa foi iniciada somente após aprovação pelo Comitê de Ética em pesquisa (CEP) da ENSP/FIOCRUZ, sob parecer de número 2.176.122, de 17/07/2017.

Todos os participantes foram informados dos termos da pesquisa e, após livre concordância, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), no caso de participantes adultos ou responsáveis pelos menores de idade. Os menores assinaram os Termos de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), de acordo com sua faixa etária.

Estes termos continham informações sobre os objetivos do estudo, a não obrigatoriedade na participação, esclarecendo-se aos participantes que nenhum prejuízo seria imputado aos que não desejassem participar, seja em relação à pesquisa ou às instituições envolvidas, a garantia de recebimento dos resultados das análises que seriam feitas, os parâmetros que foram avaliados, os riscos da coleta de sangue, que não foram maiores do que aqueles proporcionados por uma coleta de sangue normalmente realizada em qualquer outro laboratório de análises clínicas, a garantia de sigilo, os benefícios em participar do estudo, os contatos do CEP-ENSP e pesquisadora responsável. Os procedimentos seguiram as Resoluções CNS 446/12 e 441/11, sobre ética na pesquisa. Os termos estão descritos e disponíveis no Anexo VIII.

4.8.2 - Capacitação das Equipes do Programa de Saúde da Família e Núcleo de Apoio à Saúde da Família

Esta etapa de execução do estudo visou a estruturação de equipe de profissionais que atuam em Cidade dos Meninos para que estivessem melhor capacitados e treinados, para o atendimento da população. A capacitação da equipe de atenção básica (PSF) foi realizada a partir de exposições dialogadas acerca das possíveis alterações clínicas e intercorrências.

O fortalecimento do SUS local se deu através de: 1) reconhecimento da força de trabalho local; 2) treinamento de natureza teórico-prática.

A terceira etapa que tinha sido prevista inicialmente, a de implantação de protocolos clínicos, desde o acolhimento até os fluxos de encaminhamento

(referência/contra-referência) não foi feita por falta de recurso disponível para contratação de profissionais da área médica que dessem conta desse processo.

4.8.3 - Apresentação do estudo à comunidade

A convocação de forma ampliada foi feita a partir de cartazes colados nos ônibus, posto de saúde, entrada de CDM e grupos de redes sociais (Anexo VI).

Foi realizada a apresentação deste estudo à população, através de uma reunião com os moradores de Cidade dos Meninos ocorrida no pátio da administração na Cidade dos Meninos no dia 11 de novembro de 2017.

4.8.4 - Coleta de sangue, aplicação do questionário e TCLE

A população do estudo respondeu a questionário para obtenção de dados sociodemográficos, histórico de saúde e doença, estilo de vida e também para identificação de possíveis fatores de confundimento no estudo. O tempo de aplicação de cada questionário foi de, aproximadamente, 30 minutos. O questionário encontra-se disponível no Anexo VII. Antes da aplicação desse questionário, foi lido para cada morador o TCLE, ao final do qual ele precisou concordar expressamente, via assinatura, com sua participação nessa etapa da pesquisa.

As coletas das amostras foram realizadas por profissional flebotomista na unidade básica de saúde local, pertencente ao PSF. De todos os participantes foram coletadas amostras de sangue venoso periférico. Ao todo foram coletados 7 tubos de cada pessoa, em tubos a vácuo contendo os anticoagulantes EDTA (3 tubos, para organoclorados, hemograma e polimorfismos) e fluoreto de sódio (1 tubo, para glicose) e sem anticoagulante (3 tubos, para hormônios sexuais, tireoidianos e marcador hepático). Os tubos foram direcionados para cada análise realizada neste estudo. Após a coleta, as amostras foram transportadas, sob refrigeração, ao Laboratório de Toxicologia do CESTE, FIOCRUZ, quando foram aliqüotadas e encaminhadas aos laboratórios do CSEGSF, onde foram feitas as análises clínicas, e ao setor de toxicogenética, onde foi feita a extração de DNA. Até o momento da análise, as amostras foram mantidas em temperatura de -20° C e humidade controladas, no Laboratório de Toxicologia do CESTE, considerado biorrepositório.

As amostras de sangue foram utilizadas única e exclusivamente para as análises do estudo aqui descrito, e serão guardadas por cinco anos após o término da pesquisa. Depois deste tempo, as amostras serão descartadas conforme a Resolução 441/11. Ao final da pesquisa, todos os dados gerados serão mantidos em arquivo por pelo menos 5 anos, conforme Resolução 466/12 e orientações do CEP/ENSP, ao final dos quais serão descartados (conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes), ou a qualquer tempo, sem ônus ou prejuízo, caso o participante da pesquisa queira retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico, conforme orientação da resolução CNS nº 441/11.

4.9 - Avaliação dos níveis de organoclorados

Foram avaliados os níveis de organoclorados através da identificação e quantificação de 26 (vinte e seis) agrotóxicos na população do estudo: alfa-HCH, beta-HCH, gama-HCH, delta-HCH, 2,4'-DDD, 2,4'-DDE, 2,4'-DDT, 4,4'-DDD, 4,4'-DDE, 4,4'-DDT, Aldrin, Dieldrin, Endrin, alfa-Clordano, gama-Clordano, alfa-Endosulfan, beta-Endosulfan, Endosulfan sulfato, Dicofol, Heptaclor, Heptaclor epóxido, Hexaclorobenzeno, Metoxiclor, Mirex, Pentacloroanisol, trans-Nonaclor.

Os níveis de organoclorados foram determinados utilizando o método de extração em fase sólida com identificação e quantificação por cromatografia em fase gasosa com detecção por espectrometria de massas com triplo quadrupolo.

O método foi otimizado conforme descrito nos capítulos 4.1 e 4.2, e a condição final, otimizada e validada, que ainda será transformada em Procedimento Operacional Padrão do Cesteh, está descrito no fluxograma de método analítico, ilustrado na Figura 2.

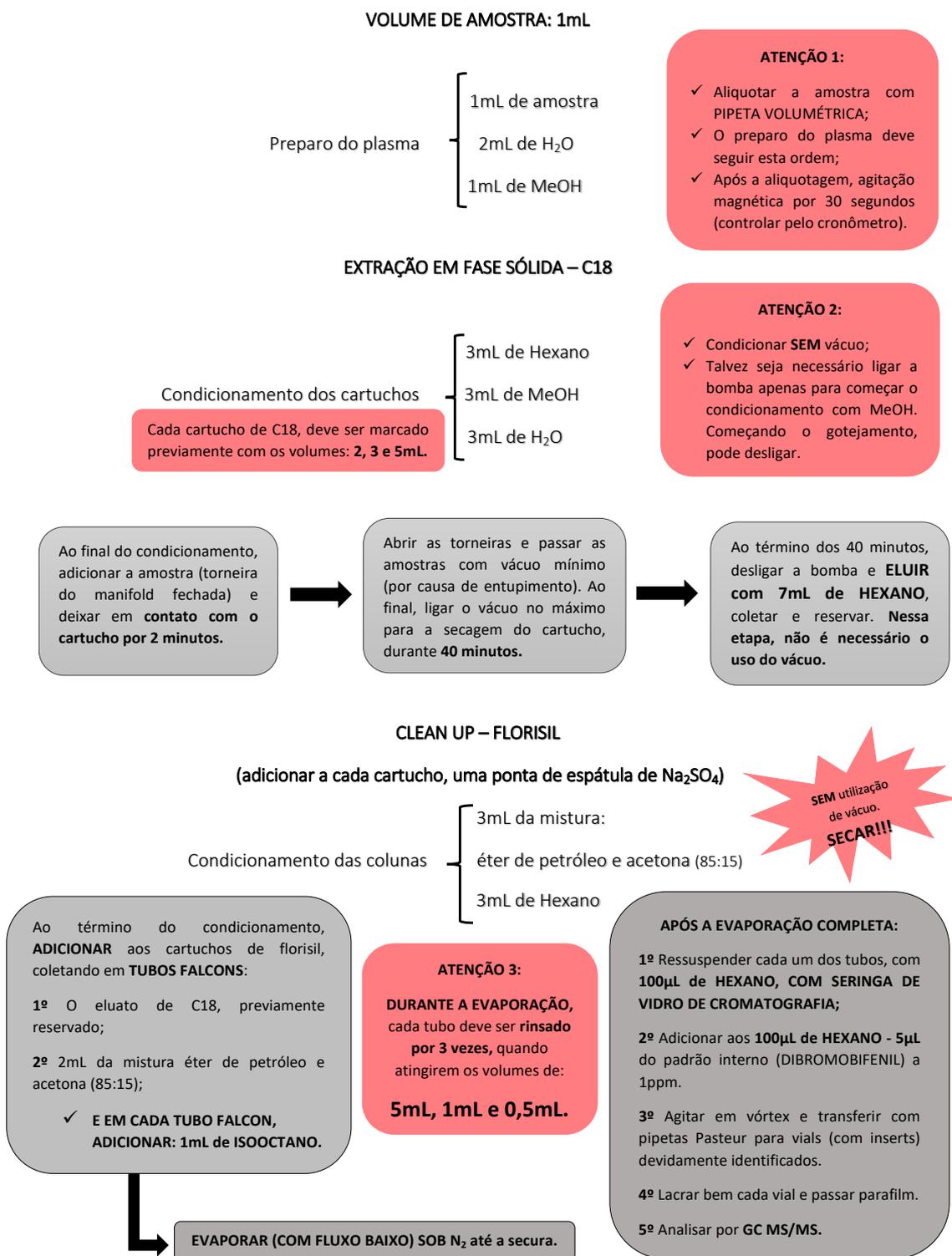


Figura 2 – Método de extração em fase sólida para análise de organoclorados em plasma.

Resumidamente, para a etapa de desproteinização, a 1 mL de plasma foram adicionados 2mL de água e 1mL de metanol, seguidos de 30 segundos de agitação por vórtex. Para o condicionamento das colunas de C18, foi utilizada câmara de extração em fase sólida, num vácuo de - 2,5 pol de Hg, com adição de 3mL de cada um dos solventes hexano, metanol e água tipo I. A coluna não ficou seca em nenhuma hipótese, para que não fossem criados caminhos preferenciais através da fase sólida. Sem vácuo, as amostras foram adicionadas nos cartuchos e ficaram em contato com a fase sólida por 2 minutos antes de prosseguir a extração. As amostras foram passadas pela coluna sem utilizar vácuo. Quando houve algum entupimento ou muita demora na passagem da amostra, foi utilizado vácuo de -2,5 pol de Hg, o suficiente para desentupir o cartucho. Foi feita a lavagem das colunas com 5mL de água tipo I, desprezando a água. As colunas foram secas por 40 minutos com vácuo de -15 pol de Hg. Os cartuchos foram eluídos com 7 mL de hexano, coletando o eluato em tubos de 10 mL.

O procedimento de cleanup foi feito em cartuchos de extração em fase sólida de florisil, também em câmara de vácuo, pré-condicionados com 3 mL de éter de petróleo:hexano (85:15) e 3 mL de hexano. Foi adicionada uma ponta de espátula (aproximadamente 1 cm de altura) de sulfato de sódio anidro previamente seco em estufa por 2 horas a 120°C. O eluato da coluna de C18 foi então adicionado aos cartuchos de florisil, usando vácuo a -2,5 pol de Hg, recolhendo o novo eluato em tubo cônico de 15 mL, previamente identificado. Foram adicionados 2 mL da mistura éter de petróleo:hexano (85:15), sendo o volume final recolhido em torno de 9mL, contendo os resíduos de agrotóxicos. Foi adicionado 1mL de isooctano para evitar perda dos analitos na etapa de evaporação. A evaporação foi feita à secura, sob atmosfera de nitrogênio comercial, rinsando as paredes do tubo com menos de 1mL de hexano, em 5mL, 1mL e 0,5mL.

O volume foi ressuspenso em 100 µL de hexano e foram adicionados 5 µL do padrão interno dibromofenil a 1 µg mL⁻¹. Foi feita agitação em vórtex e transferência para os inserts de vials, devidamente identificados. Os vials foram então levados à análise cromatográfica e espectrométrica.

As condições otimizadas do cromatógrafo em fase gasosa compreenderam:

Fluxo de hélio ultrapuro (gás de arraste da coluna): 1 mL min^{-1}

Modo de carregamento: Pressão constante

Tipo de Injeção: sem divisão de fluxo (splitless)

Tempo de splitless: 1 minuto

Fluxo de Purga: 30 mL min^{-1} – tempo até a purga: 0 min

Temperatura do Injetor: 280°

Volume Injetado: $2\mu\text{L}$

Temperatura do Forno:

Rampa 1 começando em 50°C por 2 minutos, aumentando 10°C por minuto até 180°C .

Rampa 2 aumentando 3°C por minuto até 230°C

Rampa 3 aumentando 5°C por minuto até 280°C

Rampa 4 aumentando 15°C por minuto até 310°C , permanecendo por 7 minutos.

Tempo Total da Corrida: 50,68 minutos

Temperatura do Detector: 300°C .

As condições espectrométricas foram definidas em função das bibliotecas NIST® existentes no software Tracefinder®, tendo sido necessárias algumas confirmações através do AutoSRM. Dessa forma, as transições definidas em função de sua boa especificidade aliada à boa abundância, estão listadas na tabela 2.

Tabela 2: Transições de Monitoramento Seletivo de Reação dos organoclorados

Organoclorado	Tempo de retenção	Íon precursor	Íon produto	Energia de colisão
alfa-HCH	17.32	182.8	146.7	12
		218.8	146.6	20
		218.8	183	8
Hexaclorobenzeno	17.46	283.8	213.8	30
		283.8	248.8	18
		285.8	250.8	18
Pentacloroanisol	17.62	264.8	236.9	10
		266.8	238.9	10
		279.9	236.8	22
beta-HCH	18.06	180.9	145	14
		218.7	146.6	18
		218.7	183	8
gama-HCH	18.36	180.9	109	26
		180.9	145	14
		218.7	183	8
delta-HCH	19.26	182.8	146.7	14
		218.8	146.5	20
		218.8	182.9	8
Heptaclor	20.97	100.1	65.1	10
		236.9	119	25
		271.9	237	15
Aldrin	22.40	263	193	30
		263	227.9	15
		293	186.1	35
Heptaclor Epóxido	24.10	262.9	192.9	30
		352.8	262.9	16
		354.7	264.9	12
gama-Clordano	25.18	271.7	236.8	12
		372.7	263.7	20
		374.7	265.9	22
2,4'-DDE	25.37	246	176.1	28
		317.8	246	20
		317.8	248	18
alfa-Edosulfan	25.77	194.7	125	22
		194.7	159.4	8
		240.6	205.9	14
alfa-Clordano	25.80	372.8	265.8	20
		374.7	265.8	20
		376.6	268	20
trans-Nonacloro	25.97	236.8	142.9	24
		262.8	192.9	28
		408.7	300	18
4,4'-DDE	26.98	246	176.1	28
		317.8	246	20
		317.8	248	18

Dieldrin	27.10	262.8	190.9	30
		262.8	192.9	30
		262.8	227.8	16
2,4'-DDD	27.27	235	165.1	20
		235	199	14
		236.8	165	20
Endrin	28.10	245	173	22
		262.8	192.9	30
		280.8	245.3	8
beta-Endosulfan	28.69	158.9	123	12
		194.7	159	8
		240.6	205.8	12
4,4'-DDD	29.08	235	165.1	20
		235	199	14
		236.8	165	20
2,4'-DDT	29.18	235	165.1	22
		235	199.5	10
		236.8	165	22
Endosulfan Sulfato	30.65	238.7	203.9	12
		271.7	234.9	12
		271.7	236.8	12
4,4'-DDT	31.10	235	165	22
		235	199.5	10
		236.8	165	22
Metoxiclor	34.03	227.1	141.1	32
		227.1	169.1	22
		227.1	212.1	12
Dicofol	34.10	111	74.9	12
		139	111	12
		250.9	139	12
Mirex	35.97	236.8	142.9	26
		272	236.8	14
		273.8	238.8	14

O cálculo da concentração dos agrotóxicos foi feito através da padronização externa com equação da reta e a utilização de coeficientes angulares e lineares para cada analito, calculados a partir de uma curva de calibração de plasma fortificado nas concentrações de 0,2; 0,5; 1; 2; 5; 7; 12; 15 ng mL⁻¹.

A cada lote de amostras foram feitos controles de qualidade analíticos através de plasmas fortificados em 1 ponto de concentração (1 ng mL⁻¹) e um branco. O controle dos resultados foi feito a partir do acompanhamento dos valores de abundância nos plasmas fortificados com todos os padrões a 1 ng mL⁻¹. Caso a variação fosse maior que 15%, o lote de amostras era refeito.

O padrão interno foi colocado em todas as amostras e controles para avaliação da injeção e condições cromatográficas do lote no qual a amostra foi analisada, sendo monitorada ao longo do tempo a sua área, bem como de todos os analitos numa mistura de padrões com pureza maior que 99%, na concentração de $1 \mu\text{g mL}^{-1}$. Também eram feitas injeções de solventes de 10 em 10 amostras para avaliação de efeito de memória e limpeza do sistema cromatográfico.

4.10 - Avaliação de análises clínicas

A função dos exames de análises clínicas foi viabilizar análises qualitativas e quantitativas em líquidos biológicos, com a maior exatidão possível, para que esses resultados atuassem como apoio ao diagnóstico clínico e no tratamento de doenças.

No exame de hemograma foram avaliados os parâmetros hemácias, hemoglobina, hematócrito, VCM (volume corpuscular médio), HCM (hemoglobina corpuscular média), CHCM (concentração da hemoglobina corpuscular), RDW (red cell distribution width - amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos), leucócitos, promielócitos, mielócitos, metamielócitos, bastonetes, segmentados, eosinófilos, basófilos, monócitos, linfócitos, blastos e plaquetas. Esses exames foram feitos no equipamento BC 5800 – Mindray, pelo método de impedância + Citometria de Fluxo Automatizado.

Os hormônios tiroidianos TSH (hormônio estimulante da tireoide) e T4 (tiroxina) foram avaliados no equipamento Liaison XL - Diasorin pelo método da quimioluminescência.

Os hormônios sexuais testosterona e estradiol foram avaliados no equipamento Liaison XL - Diasorin pelo método da quimioluminescência.

A glicose foi avaliada no equipamento Respons 920 - Diasys pelo método da oxidase.

A enzima TGP (transaminase glutâmico-pirúvica) também foi avaliada no equipamento Respons 920 – Diasys, pelo método cinético UV-IFCC.

4.11 – Avaliação dos polimorfismos genéticos

A determinação dos polimorfismos dos genes CYP1A1, CYP1B1, GSTM1, GSTT1 e GSTP1 ainda não foi realizada por falta de recursos financeiros para esta etapa.

Como as amostras de sangue foram coletadas para a análise dos organoclorados, foi decidido que também seria feita a coleta para os polimorfismos, para se otimizar os recursos para o trabalho de campo. Entretanto, só houve disponibilidade para a execução da extração do DNA, faltando ainda a etapa da genotipagem. Esta etapa é bastante laboriosa e o setor de toxicogenética conta com apenas uma funcionária para atendimento de todas as demandas do setor.

A etapa de extração foi executada a partir de 500 µL de sangue total por *salting-out*, conforme metodologia de SAMBROOK et al (1989) modificada. Após a extração, foram retiradas alíquotas da solução para quantificação da concentração de DNA por fluorescência, onde a relação de 50µg de DNA por mL foi usada para o cálculo.

A relação da concentração em 260nm/280nm foi usada para aferição da qualidade de DNA extraído. As amostras de DNA extraído foram armazenadas sob refrigeração a -20°C até o momento da análise.

Os polimorfismos serão determinados através de genotipagem dos genes das referidas enzimas. Serão utilizadas amostras de DNA genômico extraído a partir de sangue total como *template* na genotipagem de cada gene.

Genotipagem do gene CYP1A1, CYP1B1 e GSTP1

A genotipagem dos 3 genes será realizada em separado por *PCR-RFLP*, através de amplificação pela técnica de Reação em Cadeia da Polimoerase (PCR). O gene CYP1A1 será genotipado por PCR em Tempo Real no equipamento 7500 Real Time PCR System (Applied Byosystems, Thermofisher), utilizando sondas do tipo *Taqman*. A identificação dos diferentes genótipos será feita através de gráficos gerados pelo software de discriminação alélica QuantStudio (Thermofisher). Para cada SNP serão usados um par de *primers* e três sondas alelo-específicas

Genotipagem dos genes GSTM1 e GSTT1

A genotipagem dos genes GSTM1 e GSTT1 será realizada por PCR multiplex. Para amplificação serão utilizados os seguintes *primers* 5'-

TCCTTACTGGTCCTCACATCTC-3' (senso) e 5'-TCACCGGATCATGGCCAGCA-3' (antisenso) para GSTT1 e 5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3' (senso) e 5'-GTTGGGCTCAAATATACGGTG-3' (antisenso) para GSTM1. O gene da β -globina será usado como controle positivo da reação, utilizando os *primers* 5'-CAACTTCATCCACGTTACCC-3 (senso) e 5'- GAAGAGCCAAGGACAGGTAC-3' (antisenso). A reação será efetuada em 35 ciclos de 94°C por 2 min.; 61°C por 1 min.; 72 °C por 2 min. O resultado será revelado por eletroforese em gel de agarose 3% corado com GelredTM ou brometo e etídeo, visualizado em transiluminador.

4.12 - Análise estatística dos resultados

Todo procedimento de avaliação das amostras e cálculos de concentração foi feito no software Microsoft Excel®, versão 2010.

O cálculo das concentrações de organoclorados foi feito por padronização externa, através da curva de calibração fortificada em plasma. A expressão aplicada para o cálculo da concentração foi a equação da reta.

A análise estatística descritiva de frequências das variáveis nominais e as medidas de tendência central e de dispersão das variáveis contínuas (média, desvio padrão, percentis de distribuição) foram calculadas na caracterização da amostra. A normalidade da distribuição das variáveis contínuas foi avaliada por meio dos testes Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk, com nível de significância de 5%. A diferença das distribuições das variáveis sócio-econômicas, de exposição e de saúde, nos participantes cuja presença de organoclorados foi positiva, foi avaliada utilizando-se o teste não paramétrico do Qui-quadrado de Pearson - χ^2 , adotando-se um nível de significância de 5%. Testes de correlação de Spearman (rho) foram realizados para as variáveis categóricas, em função da distribuição não normal.

Foram feitas regressões logísticas binárias cruas e ajustadas pelo IMC, considerando os níveis de organoclorados em seu primeiro tercil como o valor de menor valor e o os outros dois tercils juntos na outra categoria, relacionados aos marcadores clínicos.

Considerando o grande número de variáveis, foi utilizada uma análise multivariada para avaliar a estrutura do conjunto de variáveis, como estas se agrupavam e estavam relacionadas, a análise fatorial por Componentes Principais. As relações entre cada variável original e os novos fatores gerados na análise por Componentes Principais

foram medidas pelas cargas nos componentes que variaram de -1 a 1. Para a obtenção da estrutura simples foi utilizada a rotação varimax para agregar um menor número de variáveis sobre cada fator. Para seleção dos fatores, obedeceu-se ao critério de Kaiser, priorizando os fatores com autovalor superior a 1. Todas as análises estatísticas foram realizadas com software IBM® SPSS® Statistics, versão 20.

5.1 – Parâmetros de validação

Seletividade

A presença de interferentes altera principalmente a razão dos íons produto nas duas transições selecionadas para cada analito e, para controlar essa relação, foi observada a razão, através de injeções de padrões e amostras fortificadas, e foi estabelecido o critério para aceitar ou não a área do íon encontrado. A partir do software Tracefinder®, as transições de MRM (monitoramento de reações múltiplas) foram definidas em soluções de padrões puros preparados em solvente e confirmadas em amostras preparadas a partir de plasma fortificado com padrões de organoclorados.

A variação do tempo de retenção aceita foi de 0,1 minutos. Cromatogramas de íons totais e espectro de massas em fullscan que foram checados para cada analito, bem como suas transições em MRM, estão exemplificadas nas figuras 3, 4, 5 e 6 para os organoclorados β -HCH e p,p'-DDE.

Foi feita comparação das abundâncias pelo teste f e não foi evidenciada a influência da matriz na recuperação ou não intensidade de íons.

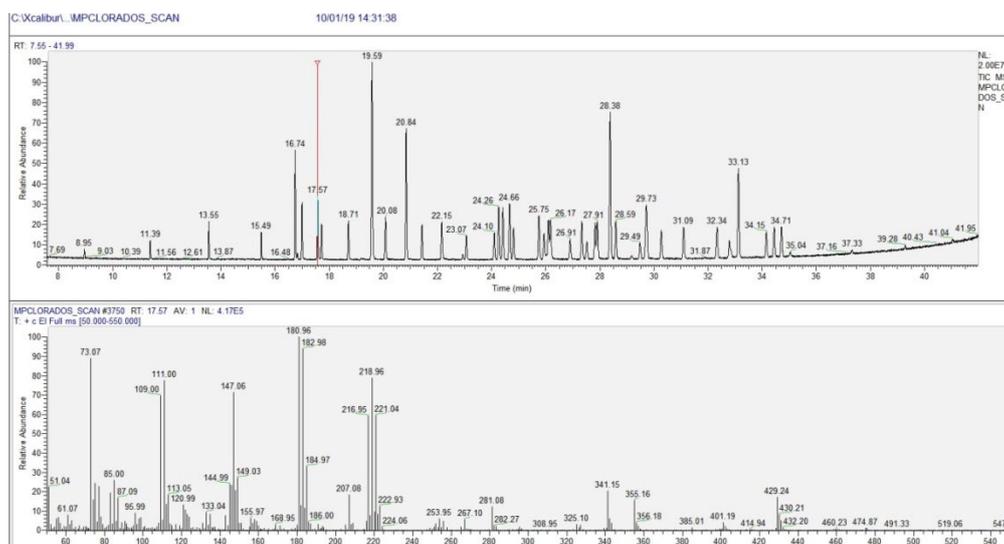


Figura 3 – Cromatografia de íons totais e espectro de massas em fullscan do β -HCH

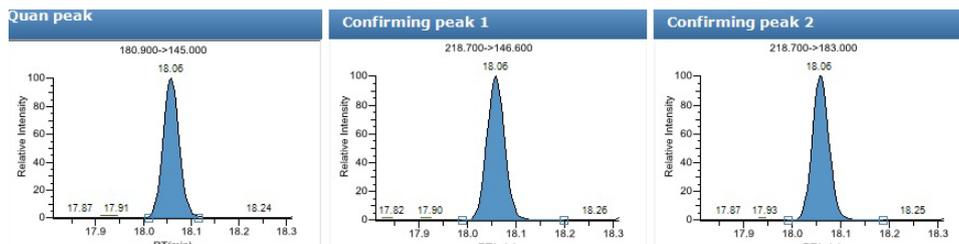


Figura 4 – MRM com a transição de quantificação e as duas de qualificação

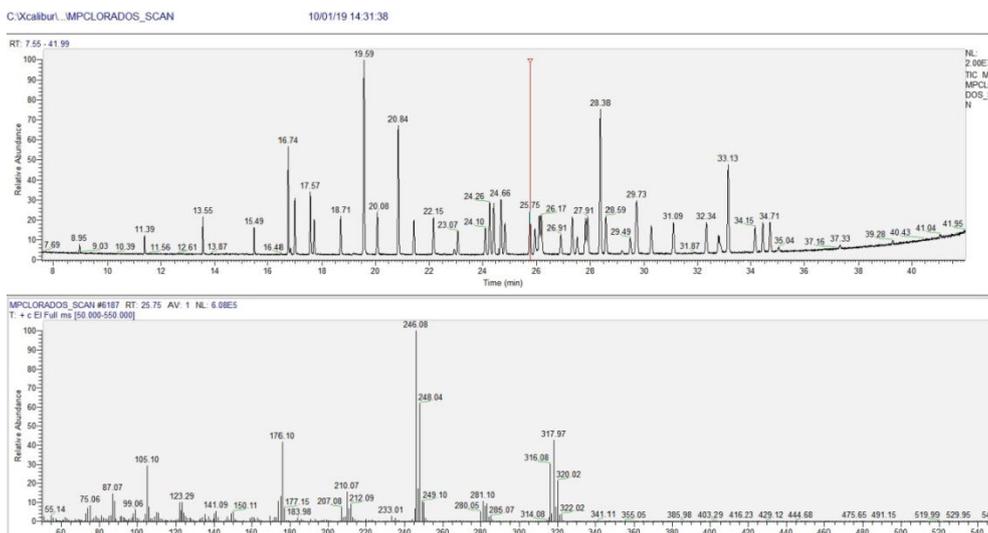


Figura 5 – Cromatografia de íons totais e espectro de massas em fullscan do p,p'-DDE

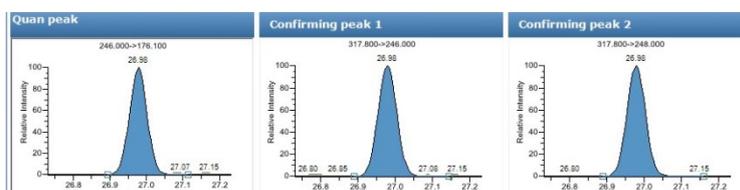


Figura 6 – MRM com a transição de quantificação e as duas de qualificação

Linearidade

A curva de calibração no plasma foi construída como descrita no capítulo 4, e os valores dos coeficientes angulares e lineares, bem como o coeficiente de correlação estão descritos na tabela 3. Os valores gerados a partir das três replicatas foram analisados se eram discrepantes ou não a partir do teste de Grubbs. Todos os resultados não se mostraram discrepantes após a aplicação do teste, tendo sido, portanto, aproveitados para a construção da equação da reta. Os coeficientes de variação da curva de plasma ficaram em sua maioria abaixo de 20%, que é o mais aceito.

Os coeficientes de correlação das curvas de calibração foram entre 0,936 e 0,994, apresentando boa linearidade para todos os organoclorados.

A homocedasticidade, ou homogeneidade da variância dos resíduos, foi testada pelo teste de Cochran. Muitos organoclorados apresentaram resultados heterocedásticos,

mas ainda puderam ser avaliados com a utilização do modelo de regressão linear simples nas amostras reais. O modelo ponderado usualmente é utilizado para resultados heterocedásticos, entretanto, foram testados os dois modelos tendo a correlação ponderada, apresentado coeficientes de correlação muito semelhantes. Desta forma optou-se pelo modelo de regressão linear simples.

A sensibilidade foi expressa pelo coeficiente angular da reta de calibração, em unidades arbitrárias e está demonstrada na tabela 3.

Tabela 3 – Coeficientes angular e linear e R da curva de calibração

Organoclorado	Coeficiente angular	Coeficiente linear	Coeficiente de correlação
2,4'-DDD	164424	-105963	0,9847
2,4'-DDE	133466	-104848	0,9824
2,4'-DDT	206667	-144347	0,9658
4,4'-DDD	212082	6675	0,9360
4,4'-DDE	111655	-33095	0,9736
4,4'-DDT	205722	-229041	0,9562
Aldrin	4576	-8718	0,9854
alfa-Clordano	11662	-14012	0,9787
alfa-Endosulfan	5767	-9126	0,9631
alfa-HCH	92536	-70174	0,9832
beta-Endosulfan	5994	-7198	0,9946
beta-HCH	58035	-39473	0,9865
delta-HCH	30644	-25637	0,9838
Dicofol	89022	-93845	0,9921
Dieldrin	7141	-14131	0,9880
Endosulfan sulfato	29623	-31105	0,9620
Endrin	7571	-13910	0,9906
gama-Clordano	10049	-16507	0,9634
gama-HCH	39580	-27352	0,9833
Heptaclor	32598	-27788	0,9783
Heptaclor epoxido	8442	-14194	0,9808
Hexaclorobenzeno	278528	-48803	0,9830
Metoxiclor	99450	-96189	0,9648
Mirex	74864	-68552	0,9764
Pentacloroanisol	96295	-92860	0,9726
trans-Nonaclor	5848	-7051	0,9825

Faixa de trabalho

Usualmente a faixa de trabalho está compreendida dentro da faixa linear, que é mais ampla. Neste trabalho apenas a faixa de trabalho foi determinada, através da mesma curva de calibração utilizada para a linearidade, considerando a recuperação média nos pontos inferior e superior da curva. Esta faixa compreendeu o intervalo de 0,2 a 15 ng mL⁻¹.

Limites de detecção e de quantificação do método

O limite de detecção do método foi calculado a partir do menor ponto da curva, conforme descrito anteriormente. Os valores variaram entre os analitos em função da diferença de resposta do espectrômetro de massas para cada um e a influência do método de extração.

O limite de quantificação também foi calculado a partir do menor ponto da curva, conforme descrito anteriormente, para os analitos que apresentaram recuperações entre 70 e 120 % na faixa linear de trabalho, como definido no critério de quantificação.

A tabela 4 demonstra dos limites de detecção e quantificação para cada organoclorado investigado, em ng mL⁻¹.

Tabela 4 – Limites de quantificação e de detecção do método

Organoclorado	LQM	LDM
2,4'-DDD	0,189	0,063
2,4'-DDE	0,201	0,066
2,4'-DDT	0,063	0,021
4,4'-DDD	0,090	0,030
4,4'-DDE	0,205	0,068
4,4'-DDT	0,145	0,048
Aldrin*	0,818	0,270
alfa-Clordano*	0,715	0,236
alfa-Endosulfan*	1,125	0,371
alfa-HCH	0,201	0,066
beta-Endosulfan*	0,619	0,204
beta-HCH	0,053	0,017
delta-HCH	0,172	0,057
Dicofol	0,101	0,033
Dieldrin*	0,476	0,157
Endosulfan sulfato	1,009	0,333
Endrin*	0,734	0,242
gama-Clordano*	1,419	0,468
gama-HCH	0,212	0,070
Heptaclor	0,162	0,053
Heptaclor epóxido*	1,189	0,392
Hexaclorobenzeno	0,045	0,015
Metoxiclor	0,159	0,052
Mirex	0,149	0,049
Pentacloroanisol	0,143	0,047
trans-Nonaclor*	0,639	0,211

* foram calculados a partir do ponto de 2 ng mL⁻¹

Recuperação

A recuperação foi avaliada através das fortificações de 3 replicatas em 3 pontos da curva de calibração, um baixo, um intermediário e um alto (pontos 2, 5 e 8). A primeira fortificação foi feita antes da execução do método analítico, correspondendo à concentração obtida e a segunda fortificação foi feita depois da execução do método, correspondendo ao 100% de recuperação. Foram calculados o desvio padrão e coeficiente de variação para cada ponto da curva. O critério utilizado para que o método fosse considerado aceitável foi a recuperação média de todos os pontos compreendida na faixa de 70 a 120% (INMETRO, 2018b). A tabela 5 expressa os valores de recuperação para todos os analitos.

Tabela 5: recuperações nos pontos 2, 5 e 8.

Organoclorado	rec % ponto 2 ng ml⁻¹	rec % ponto 5 ng ml⁻¹	rec % ponto 8 ng ml⁻¹	rec % média média ng ml⁻¹
2,4'-DDD	93	96	117	102
2,4'-DDE	100	105	103	102
2,4'-DDT	119	91	104	105
4,4'-DDD	107	92	104	101
4,4'-DDE	92	106	99	99
4,4'-DDT	104	109	94	102
Aldrin		93	105	99
alfa-Clordano		99	96	97
alfa-Endosulfan		88	122	105
alfa-HCH	86	92	104	94
beta-Endosulfan		91	111	101
beta-HCH	81	116	95	97
delta-HCH	85	110	97	97
Dicofol		86	102	94
Dieldrin		102	104	103
Endosulfan sulfato	99	104	104	102
Endrin		95	96	96
gama-Clordano		85	100	93
gama-HCH	82	106	99	96
Heptaclor	83	99	106	96
Heptaclor epoxido		91	108	99
Hexaclorobenzeno	85	92	103	94
Metoxiclор	99	102	96	99
Mirex	92	103	109	101
Pentacloroanisol	74	96	115	95
trans-Nonaclor		98	107	103

Repetibilidade

A repetibilidade foi avaliada para o mesmo analista através da análise de um ponto da curva de calibração (P4) em ensaios realizados em duplicata em um mesmo dia (intradia), com a avaliação do coeficiente de variação entre as replicatas. Também foi avaliada pela comparação com mesmos ensaios realizados pelo mesmo analista em dias seguidos (interdia). Todos os coeficientes de variação ficaram abaixo de 20%.

Precisão intermediária

A precisão intermediária foi avaliada apenas pela repetição do método analítico por dois analistas no mesmo dia. Foram feitas 2 replicatas em 1 ponto (P5) da curva de calibração e o resultado expresso através do coeficiente de variação entre as medidas observadas. Não houve diferença entre as variâncias das replicatas de cada analista.

Os testes de repetibilidade e precisão intermediária estão demonstrados na tabela 6.

Tabela 6 - Repetibilidade e Precisão intermediária

Organoclorado	Repetibilidade			Precisão Intermediária		Teste F*
	CV Dia 1	CV Dia 2	CV Interdia	CV Analista 1	CV Analista 2	
2,4'-DDD	1,3	8,3	4,8	0,9	6,0	0,2
2,4'-DDE	2,1	8,8	5,4	3,9	6,0	0,8
2,4'-DDT	3,8	1,0	2,4	3,9	2,6	0,8
4,4'-DDD	1,8	11,8	6,8	5,3	8,5	0,7
4,4'-DDE	0,6	2,9	1,7	1,4	8,1	0,2
4,4'-DDT	4,0	6,2	5,1	3,8	4,2	1,0
Aldrin	5,1	10,3	7,7	2,0	5,0	0,5
alfa-Clordano	6,0	6,7	6,3	1,6	0,2	0,1
alfa-Endosulfan	3,9	9,4	6,7	5,0	5,3	1,0
alfa-HCH	11,3	0,1	5,7	14,9	5,8	0,5
beta-Endosulfan	7,0	10,2	8,6	3,4	3,5	1,0
beta-HCH	1,2	1,1	1,1	0,5	11,3	0,0
delta-HCH	0,1	11,8	6,0	2,3	6,0	0,4
Dicofol	3,3	0,6	1,9	0,2	4,4	0,0
Dieldrin	1,2	6,9	4,0	0,5	2,4	0,3
Endosulfan sulfato	6,1	2,0	4,0	0,7	6,9	0,1
Endrin	3,3	1,6	2,5	11,3	0,3	0,0
gama-Clordano	0,4	3,9	2,1	2,7	2,7	1,0
gama-HCH	4,2	0,3	2,2	3,2	5,9	0,6
Heptaclor	4,7	1,1	2,9	4,7	3,5	0,9
Heptaclor epoxido	0,1	1,5	0,8	4,2	4,5	0,9
Hexaclorobenzeno	5,1	2,4	3,8	12,4	9,9	0,9
Metoxiclor	0,5	1,7	1,1	5,2	3,3	0,7
Mirex	0,1	0,1	0,1	6,4	0,6	0,1
Pentacloroanisol	3,0	8,4	5,7	8,1	3,5	0,5
trans-Nonaclor	6,6	0,7	3,7	0,5	4,2	0,2

*F tabelado para gl=1 e 95% de confiança é igual a 18,51

5.2 – Resultados do trabalho de campo

5.2.1 - Caracterização do inquérito populacional

O município de Duque de Caxias, localizado na Baixada Fluminense no Estado do Rio de Janeiro, tem pela estimativa do IBGE de 2019, 919.596 habitantes, sendo moradores de área urbana distribuídos em 467,072 km², atribuindo densidade demográfica de 1.828,51 hab/km² (IBGE, 2019).

Em 2017, o salário médio mensal era de 2,9 salários mínimos e a proporção de pessoas ocupadas em relação à população total era de 18,9%, ocupando a posição 282 e 1469, respectivamente, em relação aos 5570 municípios do país. Apresenta 37,8% dos domicílios com rendimentos mensais de até meio salário mínimo por pessoa, ocupando a posição 3032 de 5570, dentre as cidades do Brasil. O PIB per capita é de R\$ 44.939,65 e o IDHM é de 0,711, apresentando 85,3% de esgotamento sanitário no município e 68,2% de urbanização de vias públicas (IBGE, 2019). Duque de Caxias possui taxa de escolarização de 96,1%, com 432 escolas de ensino fundamental.

O perfil demográfico da população de Cidade dos Meninos fornecido pelo PSF de SMS de Duque de Caxias é de 563 famílias, perfazendo um total de 1730 pessoas, distribuídas nas faixas etárias: 266, de 0 a 11 anos; 233, de 12 a 19 anos; 742, de 20 a 49 anos; 460 acima de 50 anos.

O presente estudo transversal, censitário, com base populacional, foi realizado em Cidade dos Meninos, bairro de Duque de Caxias, com o objetivo de avaliar os níveis de exposição a organoclorados. Foi oportunizado que todos os moradores e ex-moradores contatados pelo PSF de Cidade dos Meninos que residiram próximos a área foco de contaminação por HCH participassem desta avaliação.

Este estudo não teve a pretensão de verificar a incidência de doenças neste bairro, mas verificar a prevalência de alguns efeitos adversos, através do autorrelato, e além disso, proporcionar um atendimento com o cuidado que esta população há tanto tempo em contato com esses resíduos vem necessitando.

5.2.2 - Capacitação das Equipes do Programa de Saúde da Família e Núcleo de Apoio à Saúde da Família

A estrutura da Unidade Básica de Saúde de Cidade dos Meninos compreende os seguintes profissionais: 6 agentes comunitários, 1 médico, 1 enfermeira, 1 técnico de enfermagem, 1 odontólogo, 1 auxiliar de saúde bucal, 1 administrativo, 1 auxiliar de serviços gerais.

Além destes, outros profissionais de apoio do NASF (Núcleo de Apoio à Saúde da Família) também realizam atendimentos à população. Esta equipe é composta pelos seguintes profissionais: fisioterapeuta, assistente social, psicólogo, nutricionista, médico clínico, médico psiquiatra.

A capacitação foi realizada em dois dias por Ana Cristina Simões Rosa (Pesquisadora do Cesteh), Dr. Antônio Sérgio Almeida Fonseca (Médico e Coordenador de Serviços do Cesteh), Fernanda Lattario Ribeiro (Bióloga, bolsista do projeto) e nela foram abordados os seguintes assuntos: classificação e histórico do uso de agrotóxicos, organoclorados (propriedades, impactos na saúde humana), elaboração de instrumento para coleta de dados sociodemográficos, histórico de saúde e doença, estilo de vida. Também foi estabelecido o fluxo de referência e contra referência entre PSF-Cidade dos Meninos e Cesteh, para atendimento desta população, pelo menos durante a vigência deste estudo.

Esta capacitação foi ministrada em 8 horas e ofereceu certificação de participação para os profissionais, conforme demonstrado nos Anexos I e II.

5.2.3 - Apresentação do estudo à comunidade

No dia 11 de novembro de 2017 foi feita a apresentação deste estudo para a população, através de uma reunião com os moradores de Cidade dos Meninos ocorrida no pátio da administração na Cidade dos Meninos. O número de moradores não foi muito expressivo, cerca de 30 pessoas, mas foram participativos e receptivos durante a apresentação. O registro fotográfico está no Anexo III.

A coordenadora do Programa da Saúde da Família de Duque de Caxias, enfermeira do Ministério da Saúde, assegurou a presença dos técnicos da equipe local da UBS e do NASF (Núcleo de Apoio à Saúde da Família), que são os profissionais que cuidam desta população no dia a dia.

A apresentação foi feita pela coordenadora deste estudo, que fez todos os esclarecimentos importantes abordando sobre a importância da participação da comunidade para que pudessem fazer o acompanhamento do estado de saúde e as atribuições da Fiocruz neste processo. Também explicou sobre as exigências do Ministério Público para o cumprimento do acompanhamento da saúde da população pelo SUS. Foi informado que as coletas de sangue e aplicação dos questionários começariam no dia 22/11/17, com previsão de término em abril de 2018, todas as segundas, quartas, sextas e último domingo de cada mês.

O médico do Cesteh, então participante do estudo também fez explicações sobre o suporte ao acompanhamento clínico a ser realizado pela UBS, e a pesquisadora em toxicogenética explicou sobre as avaliações de polimorfismo genético.

5.2.4 - Coleta de sangue, aplicação do questionário e TCLE

A equipe de campo foi composta de 4 profissionais, 3 deles previamente treinados para a atividade de aplicar o questionário, e um dos profissionais explicava o TCLE e o TALE, quando menores. Uma profissional flebotomista ficou dedicada à coleta de sangue.

As coletas foram iniciadas em 22 de novembro de 2017, com recepção dos moradores por demanda espontânea, após divulgação no território. As coletas foram feitas inicialmente às segundas, quartas e sextas, e um domingo por mês. Nos primeiros dias de coleta a adesão foi boa, tendo comparecido de 20 a 25 pessoas por dia. Entretanto, este número foi caindo dia a dia e a partir de 23 de janeiro de 2018, a estratégia foi modificada, e o trabalho foi realizado com a recepção dos moradores por agendamento prévio dos agentes de saúde e equipe da Fiocruz, nos mesmos dias de atendimento do médico de saúde da família no posto de saúde, dias de maior movimento da unidade de saúde, com intensificação da divulgação no território e uso de redes sociais da comunidade. As coletas passaram a ocorrer às terças e quintas e o último domingo do mês.

Ainda em função da baixa adesão da comunidade, a partir do dia 15 de fevereiro de 2018, foi feita a recepção dos moradores por agendamento prévio dos agentes de saúde e equipe da Fiocruz, nos dias de atendimento do médico de saúde da família no posto de saúde e intensificação da divulgação, enfatizando a avaliação clínica através dos exames hematológicos, de enzimas hepáticas, hormônios e glicose. A partir daí as

coletas começaram a ser feitas às terças e quintas, em função do dia de atendimento do médico de saúde da família.

Por fim, a partir de 3 de abril de 2018 até 12 de junho de 2018 (término), ocorreu a recepção dos moradores por agendamento prévio dos agentes de saúde e equipe da Fiocruz, intensificação da divulgação no território, visita e coleta domiciliar para os acamados, busca domiciliar dos agendados que não compareceram no posto, coleta na base do PSF em Capivari para os cadastrados no PSF de Cidade dos Meninos.

Desta forma, no período de 22 de novembro de 2017 a 12 de junho de 2018, a equipe de coleta esteve em Cidade dos Meninos em 59 dias, divididos entre as segundas, terças, quartas, quintas, sextas e domingos. A população total atendida foi de 715 pessoas, entre adultos e crianças. Algumas fotos ilustram as coletas em Cidade dos Meninos e Capivari (área de foco secundário de HCH) estão nos Anexos IV e V.

Para se avaliar o perfil da população de Cidade dos Meninos, seus hábitos de vida, histórico de saúde, dentre outros fatores, foi utilizado um questionário de perguntas fechadas, em sua grande maioria, com perguntas elaboradas em trabalhos realizados anteriormente pelo grupo do Laboratório de Toxicologia do Cesteh, o qual durava cerca de 30 minutos. As perguntas foram feitas em campo através do uso de um *tablet* com o aplicativo Mobile Research®, desenvolvido por uma empresa contratada para esta finalidade. Este procedimento economizou um tempo enorme de digitação de questionários.

O questionário foi estruturado em seis grandes grupos de variáveis dependentes: as sócio-econômicas, as que caracterizavam a exposição, aquelas sobre o estado de saúde, as de hábitos de tabagismo e etilismo, as de gestação e neonatos, e histórico de câncer familiar, melhor descritas na tabela 7 e está disponível na sua íntegra no Anexo VII. Estas variáveis foram relacionadas aos níveis de organoclorados encontrados na população, aos parâmetros de análises clínicas avaliados neste estudo.

A maior parte das variáveis foram categorizadas para facilitar as suas correlações entre os grupos de variáveis que foram investigados.

Tabela 7 – Grupos de variáveis do estudo

Variáveis socioeconômicas	Variáveis de exposição	Variáveis sobre estado de saúde
Idade Sexo Bairro de moradia Etnia Escolaridade Trabalha Ocupação principal Renda Número de pessoas	Tempo que reside em CDM Trabalha em CDM Contato com o solo (descalço, plantando, jogando futebol, trabalhando, queimando lixo, cultivando horta, jardim, outros contatos) Contato com água de poço atual (bebe, toma banho, lava louça, cozinha, rega horta, jardim, animal bebe, outros usos). Contato com água de poço passado (bebe, toma banho, lava louça, cozinha, rega horta, jardim, animal bebe, outros usos). Alimentação de procedência de CDM (carnes, ovos, verduras, legumes, frutas, leite) Plantação de frutas, legumes e verduras. Uso de agrotóxicos e inseticidas, em casa e no trabalho.	Peso e altura (IMC) Doenças crônicas auto relatadas: de pele, diabetes, dos olhos, do fígado, cardiovascular, do trato urinário, do trato gastrointestinal, câncer, do trato respiratório, da tireoide, neurológicas, imunológicas, do aparelho reprodutor, psíquicas e neurológicas. Sintomas auto relatados: infarto, AVC, dor abdominal, náuseas, vômito, diarreia, perda de apetite, sangramento, perda de peso, dor no peito, dificuldade respiratória, coceira no nariz, dores nas pernas, dores nas articulações, tontura, fraqueza, dor de cabeça, tremor, confusão mental, dificuldade de concentração, dificuldade de aprendizagem, depressão, zumbido, redução de memória, irritabilidade, intoxicação aguda com agrotóxicos.
Variáveis de hábitos de vida	Gestação e crianças	Histórico de câncer familiar
Uso de tabaco (atual, frequência e quantidade; passado) Uso de bebidas alcoólicas (atual, frequência).	Se a gestação transcorreu em CDM Amamentação (quantidade e tempo) Idade da menarca Peso ao nascer Altura ao nascer Se foi amamentado (por quanto tempo)	Casos de câncer de pai, mãe, avós e avós, maternos e paternos, irmãos e filhos.

Os resultados das análises clínicas começaram a ser entregues no dia 22/05/2018 no PSF de Cidade dos Meninos. Os moradores que apresentaram médias e grandes alterações nos exames de análises clínicas tiveram recomendação pelo médico clínico do Cesteh para agendamento prioritário com o médico da UBS (Dr. André), e caso o médico julgasse necessário, poderiam ser encaminhados ao Cesteh para suporte diagnóstico. Os demais serão assistidos pelo médico da UBS de Cidade dos Meninos ou na própria rede de Duque de Caxias.

Os laudos com os resultados dos níveis de organoclorados no sangue já foram confeccionados e serão entregues em mãos e em envelope lacrado após a apresentação deste relatório ao PSF e ao Ministério da Saúde, e a publicação dos resultados não citará, em nenhuma hipótese, os nomes dos participantes do estudo. Caso o sujeito da pesquisa tenha apresentado resultados de organoclorados no sangue muito acima de

valores encontrados em outros estudos citados, ou dos encontrados neste estudo, será avisado imediatamente, pessoal e reservadamente, e orientado para ser avaliado por profissionais devidamente capacitados, no ambulatório do Cesteh/Ensp/Fiocruz.

Todos os dados coletados nesta pesquisa foram confidenciais e foi assegurado o sigilo sobre o participante. Após o prazo de cinco anos, todos os registros (questionários e arquivos eletrônicos) da pesquisa, que se encontrarem de posse do pesquisador, serão destruídos.

5.3 – Variáveis socioeconômicas, de hábitos de vida, saúde materna e de saúde

As variáveis com as frequências descritivas dos aspectos socioeconômicos de hábitos de vida, saúde materna e de saúde estão demonstradas nas tabelas 8, 9 e 10.

A amostra foi constituída por mulheres, em sua maioria, com idade média de 38,48, não diferindo muito da mediana, que foi de 38 anos. A distribuição da faixa etária pelo sexo está demonstrada na pirâmide etária que, além de não ter apresentado distribuição normal e a base de menor faixa etária com menor frequência, apresenta aspecto diferente à pirâmide etária do município de Duque de Caxias, de acordo com dados do Censo de 2010 do IBGE, como evidenciado nas figuras 7 e 8 (IBGE, 2019).

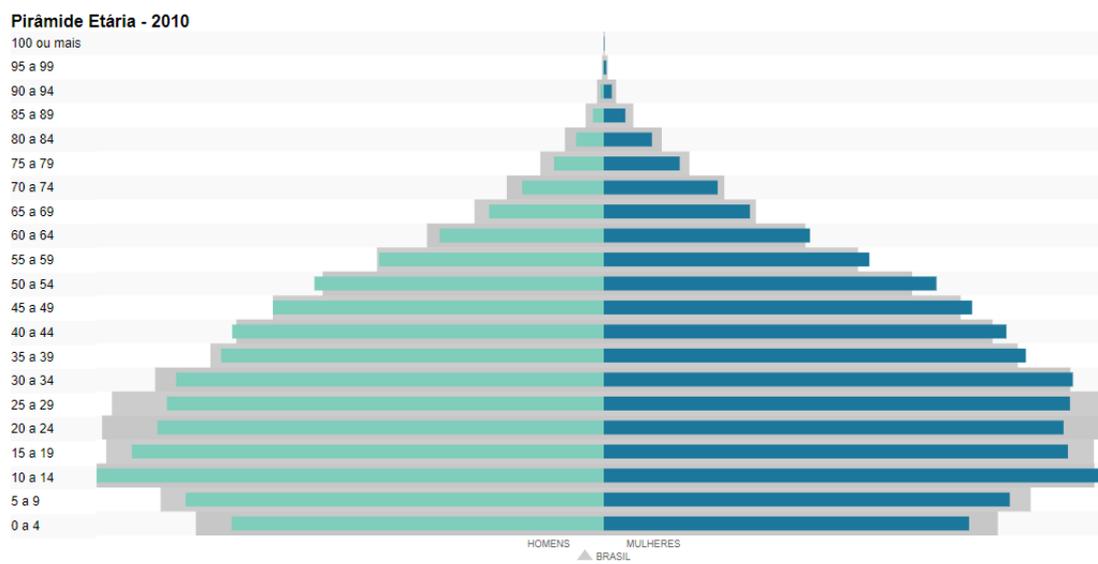


Figura 7 – Pirâmide etária de Duque de Caxias, censo de 2010 (IBGE, 2019).

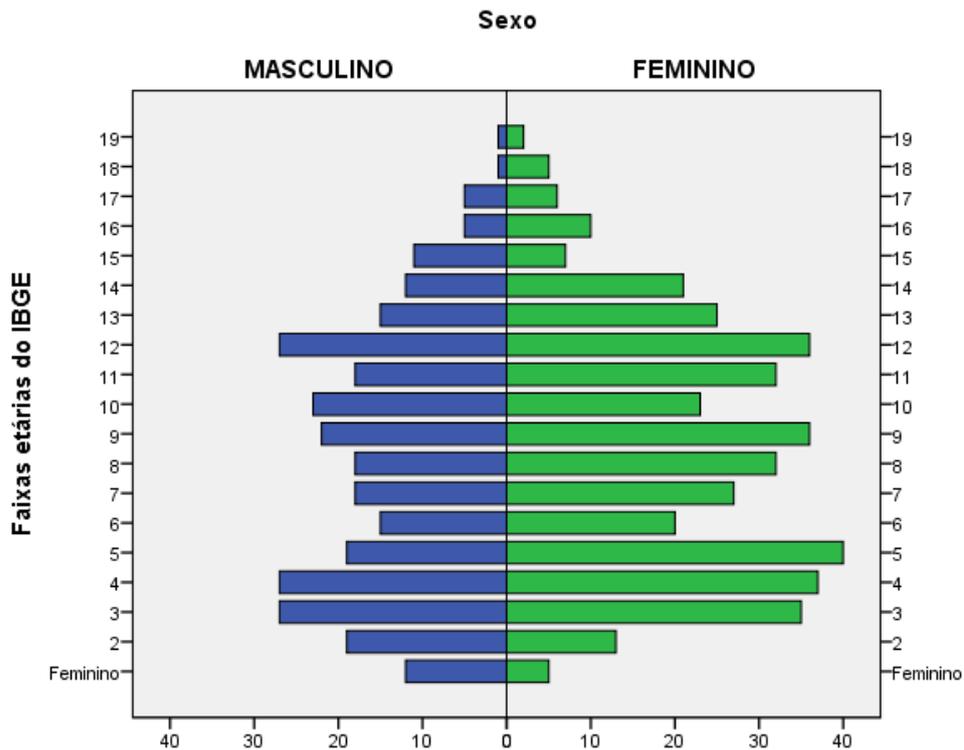


Figura 8 - Pirâmide etária de Cidade dos Meninos, dos participantes deste estudo.

Esta distribuição heterogênea entre os grupos etários deve-se ao fato da adesão ser voluntária, e possivelmente os moradores de mais idade não desejaram participar tanto quanto os mais jovens. Crianças que não têm autonomia para participarem se seus pais não quiserem e, também não estarão com as mesmas chances de participação. As mulheres participaram mais que os homens possivelmente pela maior disponibilidade de tempo em comparecerem ao Posto de Saúde.

A maior parte da população participante era composta por pardos (37,8%), seguida de negros (33,9%) e brancos (26%).

A faixa de renda foi ampla, sendo a faixa de R\$ 1.000,00 a R\$ 5.000,00 com 59,4% da população. As mulheres corresponderam a 48%, e os homens a 52%, dos que trabalhavam e apresentaram menores rendimentos que os homens ($p=0,001$). Os participantes que trabalhavam fora informaram ocupações bastante diversificadas, como está ilustrado na figura 9, em percentual. Verifica-se um grande percentual deste grupo de moradores que fica a maior parte do tempo em casa, pois são estudantes, desempregados, aposentados e donas de casa, totalizando 59% da população, o que favorece a exposição aos organoclorados.

Ocupações dos participantes do estudo

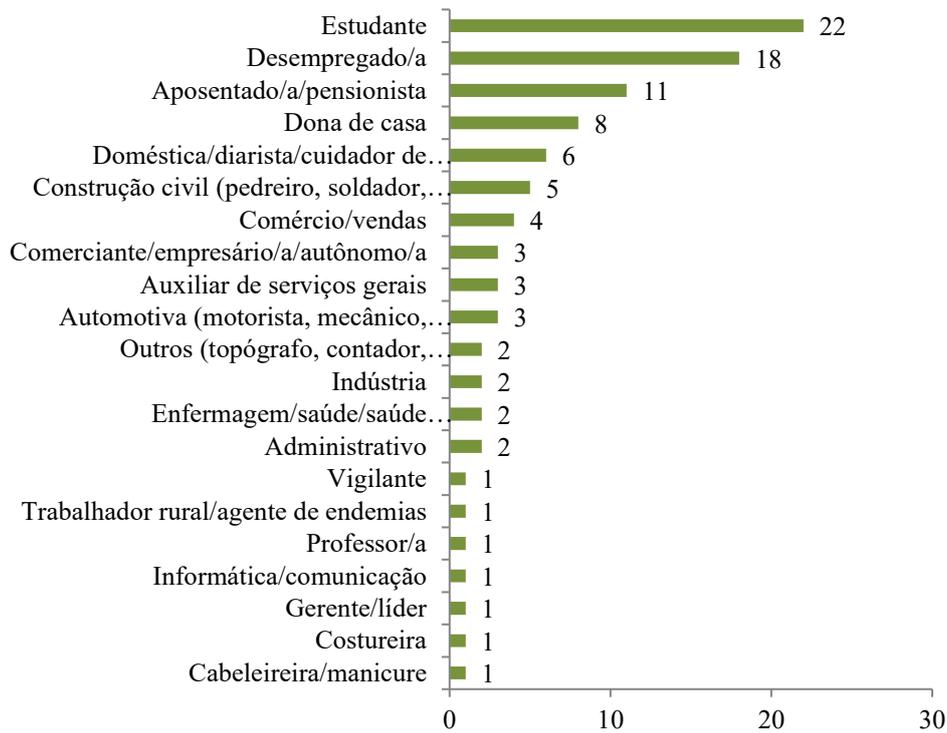


Figura 9 – Ocupações dos participantes do estudo em percentual (%).

O grau de escolaridade da população estudada foi de ensino médio completo em sua maioria, seguido de ensino fundamental, demonstrando que a escolaridade majoritária é do ciclo básico. Esse fato pode ter dificultado a coleta de informações adequada, no momento da aplicação do questionário, quando a comunicação e compreensão das questões podem representar uma importante fonte de incongruências no estudo.

Pelo fato de haver um foco secundário em Capivari, foi possibilitado que os moradores desta localidade também participassem do estudo, os quais corresponderam a 14% da população total.

Quanto às condições sanitárias, de fornecimento de água e coleta de lixo apresentaram respostas bastante divididas, com prevalência da opinião negativa dos participantes, 57% e 61% no espectro de péssimo a razoável, respectivamente.

A procedência da água para uso doméstico revelou grande uso de água de poço, 35,2%, configurando uma possível via de exposição para os participantes.

Tabela 8: Variáveis socioeconômicas (n = 716).

Tabela descritiva	N=716	%
<u>Sexo</u>		
Feminino	412	57,5
Masculino	295	41,2
<u>Idade</u>		
Média	38,48	
Mediana	38	
mínimo - máximo (anos)	2 - 94	
<u>Etnia</u>		
Branco	186	26
Negro	243	33,9
Índio	7	1
Pardo	271	37,8
<u>Renda</u>		
Média	R\$ 1.897,74	
Mediana	R\$ 1.500,00	
mínimo - máximo (reais)	R\$ 0,00 – R\$ 10.000,00	
<u>Renda categorizada</u>		
até R\$ 1.000,00	270	37,7
de R\$ 1.001,00 a R\$ 5.000,00	425	59,4
acima de R\$ 5.001,00	18	2,5
<u>Escolaridade</u>		
Analfabeto	28	3,9
Primeiro Ciclo Fundamental	164	22,9
Segundo Ciclo fundamental	178	24,9
Ensino médio completo	284	39,7
Ensino superior ou mais	44	6,2
<u>Trabalha</u>		
Não	462	64,5
Sim	245	34,2
<u>Moradores por Bairro</u>		
Cidade dos Meninos	559	78,1
Capivari	100	14
Outros bairros de Caxias	19	2,7
Outros municípios	19	2,7
<u>Quantidade de moradores na residência</u>		
Média	3,73	
máximo – mínimo	1 - 9	
<u>Procedência da água</u>		
CEDAE	195	27,2
Poço	252	35,2
Marinha	231	32,3
<u>Fornecimento de água</u>		
Bom	285	39,8
Razoável a ruim	227	31,7
Péssimo ou inexistente	182	25,4
<u>Coleta de Lixo</u>		
Bom	256	35,8
Razoável a ruim	212	29,6
Péssimo ou inexistente	227	31,7

As variáveis de hábitos de vida serviram para compreensão dos hábitos de fumo e consumo de álcool e também para fazer o ajuste das regressões logísticas, já que são variáveis de confundimento para alterações enzimáticas e outros efeitos adversos. De forma geral, a população participante do estudo apresenta percentuais mais baixos para o fumo e semelhante para o consumo álcool que a população do Estado do Rio de Janeiro, segundo dados do IBGE da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 (IBGE, 2013), que são de 11,7% para o tabagismo em maiores de 18 anos e 23,3% para o consumo de álcool em maiores de 18 anos uma vez ou mais por mês.

Para a utilização do fumo e álcool como variáveis que podem estar relacionadas a efeitos adversos, mais ainda que os níveis de organoclorados, foi feita a categorização associando as duas, conforme demonstrado da tabela 9 e essa variável associada foi usada nas correlações de Spearman e qui-quadrado.

Tabela 9: Variáveis sobre hábitos de vida (n = 716).

Tabela descritiva	N=716	%
<u>Fuma atualmente</u>		
Não	649	90,6
Sim	58	8,1
<u>Tempo que fuma diariamente</u>		
0 a 10 anos	15	2,1
11 a 20 anos	10	1,4
21 a 30 anos	8	1,4
mais de 30 anos	22	3,1
<u>Quantos cigarros fuma diariamente</u>		
0 a 10 cigarros	30	4,2
11 a 20 cigarros	15	2,1
mais de 20 cigarros	4	0,6
<u>Fumou no passado</u>		
Nunca fumou	566	79,1
Menos que diariamente	36	5
Diariamente	102	14,2
<u>Consumo de álcool no último mês</u>		
Não	526	73,5
Sim	181	25,3
<u>Dias de consumo de álcool último mês</u>		
0 a 2 dias	149	20,8
3 a 5 dias	22	3,1
6 a 8 dias	5	0,7
9 a 12 dias	2	0,3
<u>Composição de variável fumo + álcool</u>		
Nem fumou, nem bebeu	496	63,3
Ou fumou, ou bebeu	173	24,2
Fumou e bebeu	29	4,1

As variáveis sobre o estado de saúde foram perguntadas aos participantes do estudo com o intuito de auxiliar na compreensão dos achados toxicológicos e dos exames de análises clínicas e orientar futuras intervenções neste território, tanto por parte do Ministério da Saúde, quanto pela Secretaria Municipal de Saúde de Duque de Caxias. Existe uma grande possibilidade das respostas contarem com vieses comuns em estudos de inquéritos populacionais, mas as prevalências apontadas, como já foi dito, podem orientar a gestão da saúde das pessoas que vivem neste território já há tanto tempo impactado pela contaminação ambiental.

A tabela 10 demonstra dois grandes blocos de doenças e sintomas, muitos associados a desfechos sabidos por estarem relacionados à exposição a organoclorados, outros foram indagados para entendimento do estado geral de saúde desta população. A figura 10 ilustra as doenças especificadas pelos participantes deste estudo, a qual encontra-se ampliada no Anexo IX.

Quanto à observação do índice de massa corpórea desta população (IMC), mais mulheres apresentam IMC característico de sobrepeso e obesidade que os homens ($p=0,012$). O IMC é fator de risco para doenças relacionadas com a obesidade, como a hipertensão arterial, AVC e diabetes, por exemplo (DIAS et al., 2017). Segundo dados do IBGE de 2015, o sobrepeso atingiu 56,9% e a obesidade, 20,8% em adultos brasileiros (DIAS et al., 2017). Além disso, por causa da natureza lipofílica dos organoclorados, eles se acumulam no tecido adiposo e, portanto, suas concentrações costumam ser maiores em indivíduos obesos do que em indivíduos magros. No caso de o indivíduo passar por um processo de perda de peso, pode ocorrer aumento da liberação destas substâncias na corrente sanguínea (CHEIKH ROUHOU et al., 2016).

As mulheres de Cidade dos Meninos que participaram deste estudo apresentam, em percentuais, maiores prevalências de todas as doenças, exceto as doenças neurológicas. Comparando-as com os homens de fato há diferença estatística significativa para doenças dos olhos, do fígado, cardiovascular, do trato urinário, do trato gastrointestinal, da tireoide, do aparelho reprodutor e psíquicas.

Quanto aos sintomas, o cenário é o mesmo, as mulheres apresentam maiores prevalências de todos os sintomas, exceto o AVC. Há significância estatística para as associações entre mulheres e sintomas característicos do sistema gastrointestinal (dor abdominal, náuseas, perda de apetite), do sistema respiratório (coceira no nariz, dor no peito, dificuldade para respirar), sistema locomotor (dores nas pernas, dores articulares, fraqueza), sistema nervoso (dor de cabeça, tremor, confusão mental, dificuldade de

concentração, dificuldade de aprendizagem, depressão, zumbido no ouvido, redução de memória e irritabilidade), alguns com elevado risco, em comparação aos homens (tabela 10).

Tabela 10 - Prevalência de doenças e sintomas autorrelatados em mulheres e homens moradores de Cidade dos Meninos.

Tabela descritiva (N=716)	N ♀	%	N ♂	%	p valor*
<u>IMC</u>	Feminino	%	Masculino	%	
<25 (normal)	171	42	158	53	
de 25,1 A 29,9 (sobrepeso)	130	32	78	27	
>30 (obesidade)	107	26	55	19	
<u>Doença de pele</u>					
Não	345	84	254	86	
Sim	66	16	41	14	
<u>Diabetes</u>					
Não	377	92	275	93	
Sim	34	8	20	7	
<u>Doença dos olhos</u>					
Não	296	72	241	82	p=0,03
Sim	113	28	53	18	OR=1,74 1,20 -2,51
<u>Doença do fígado</u>					
Não	390	95	291	99	p=0,003
Sim	21	5	3	1	OR=5,22 1,54 – 17,68
<u>Doença cardiovascular</u>					
Não	305	75	250	85	p=0,001
Sim	103	25	45	15	OR=1,88 1,27 – 2,77
<u>Doença do trato urinário</u>					
Não	369	90	287	97	p=0,000
Sim	42	10	8	3	OR=4,08 1,89 - 8,83
<u>Doença do trato gastrointestinal</u>					
Não	346	84	274	93	p=0,000
Sim	65	16	20	7	OR=2,57 1,52 - 4,35
<u>Câncer</u>					
Não	403	98	289	99	
Sim	8	2	2	1	
<u>Doença do aparelho respiratório</u>					
Não	320	78	245	83	
Sim	92	22	50	17	
<u>Doença da tireoide</u>					
Não	394	96	293	99	p=0,005
Sim	17	4	2	1	OR=6,32 1,45 - 27,57
<u>Doença neurológica</u>					
Não	407	99	287	97	
Sim	5	1	8	3	
<u>Doença imunológica</u>					
Não	405	99	293	99	
Sim	6	1	2	1	

<u>Doença do aparelho reprodutor</u>					p=0,012
Não	399	97	294	99	OR=8,84
Sim	12	3	1	1	1,14 - 68,38
<u>Doença psíquica</u>					p=0,000
Não	294	72	252	85	OR=2,31
Sim	116	28	43	15	1,57 - 3,41
<u>Sintomas autorrelatados</u>					
<u>Infarto</u>					
Não	392	95	281	95	
Sim	20	5	14	5	
<u>AVC</u>					
Não	403	98	286	97	
Sim	9	2	9	3	
<u>Coceira do nariz</u>					p=0,000
Não	277	67	242	82	
Sim	135	33	53	18	
<u>Dor abdominal</u>					p=0,000
Não	331	80	270	92	OR=2,23
Sim	81	20	25	8	1,55 - 3,19
<u>Náuseas</u>					p=0,000
Não	336	82	277	94	OR=2,64
Sim	76	18	18	6	1,64 - 4,26
<u>Perda de apetite</u>					p=0,001
Não	343	84	272	92	OR=2,31
Sim	67	16	23	8	1,40 - 3,81
<u>Sangramento</u>					
Não	387	94	276	94	
Sim	25	6	19	6	
<u>Perda de peso</u>					
Não	372	90	269	91	
Sim	40	10	26	9	
<u>Dor no peito</u>					p=0,000
Não	319	78	260	88	OR=2,17
Sim	93	22	35	12	1,42-3,30
<u>Dificuldade Respiratória</u>					p=0,001
Não	318	77	257	87	OR=2,00
Sim	94	23	38	13	1,33-3,02
<u>Dores nas pernas</u>					p=0,000
Não	235	57	221	75	OR=2,25
Sim	177	43	74	25	1,62-3,12
<u>Dores articulares</u>					p=0,008
Não	258	63	213	72	OR=1,55
Sim	154	37	82	28	1,12-2,14
<u>Fraqueza</u>					p=0,000
Não	311	74	260	88	OR=2,41
Sim	101	26	35	12	1,59-3,67
<u>Dor de cabeça</u>					p=0,000
Não	222	54	225	76	OR=2,75

Sim	190	46	70	24	1,98-3,83
<u>Tremor</u>					p=0,004
Não	351	85	272	92	OR=2,06
Sim	61	15	23	8	1,24-3,41
<u>Confusão mental</u>					p=0,002
Não	344	83	270	92	OR=2,14
Sim	68	17	25	8	1,31-3,47
<u>Dificuldade de concentração</u>					p=0,000
Não	286	69	244	83	OR=2,15
Sim	126	31	50	17	1,49-3,11
<u>Dificuldade de aprendizagem</u>					p=0,000
Não	291	71	246	83	OR=2,09
Sim	121	29	49	17	1,44-3,03
<u>Depressão</u>					p=0,000
Não	341	83	277	94	OR=3,39
Sim	71	17	17	6	1,95-5,89
<u>Zumbido</u>					p=0,013
Não	318	77	250	85	OR=1,64
Sim	94	23	45	15	1,11-2,43
<u>Redução de memória</u>					p=0,047
Não	310	75	241	82	OR=1,45
Sim	101	25	54	18	1,00-2,11
<u>Irritabilidade</u>					p=0,000
Não	197	48	201	68	OR=2,33
Sim	215	52	94	32	1,71-3,19

*pvalor < 0,05, Qui-quadrado de Pearson - χ^2

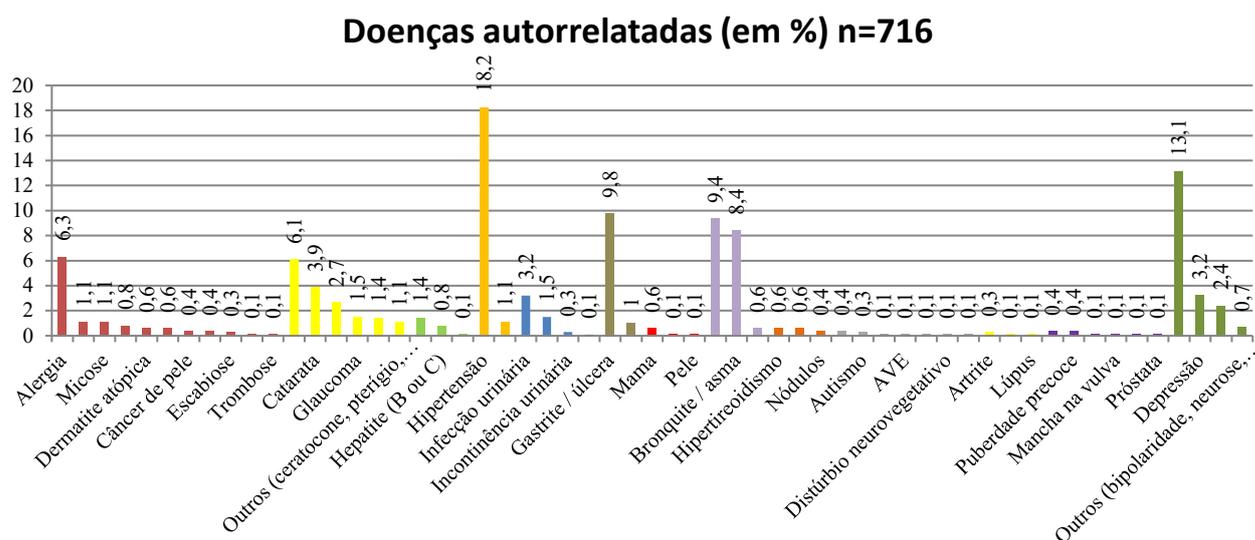


Figura 10 – Doenças autorrelatadas em percentual (n=716) – ampliada no ANEXO IX

Houve o relato de 27 participantes (3,8%) terem passado mal após uso de inseticidas domésticos ou agrotóxicos para uso agrícola, sugerindo quadro de

intoxicação aguda. Desses casos, 12 procuraram atendimento médico depois do episódio de intoxicação. Como o bairro tem características rurais, muitas pessoas plantam e criam animais em suas casas.

A maioria da população relata não ter passado mal, após a aplicação de inseticidas. Os sintomas mais relatados pelos que já passaram mal foram irritação nas vias respiratórias, falta de ar, náuseas e dor de cabeça, sintomas esses relacionados à aspiração de produtos com potencial efeito nocivo à saúde. Em estudos realizados na população geral não houve avaliação do estado de saúde, principalmente pelo fato dos sinais de exposição crônica a agrotóxicos serem inespecíficos (YE et al., 2015). Entretanto, em estudos realizados com trabalhadores cuja exposição também é crônica, mas em doses mais elevadas do que a população geral exposta ambientalmente, há muitos relatos de associação de doenças respiratórias, tanto agudas quanto crônicas, com a exposição a agrotóxicos (HOPPIN et al., 2009), (HOPPIN et al., 2007), (YE et al., 2013).

O histórico de câncer familiar é relatado por 32,8% dos participantes, estratificados entre mulheres e homens, conforme demonstrado na tabela 11. Este histórico foi categorizado em 2 grupos, os sem nenhum caso de caso de câncer familiar e o outro grupo com casos (de 1 a 3 casos). Aplicando-se o teste qui-quadrado para o histórico de câncer familiar e os casos de câncer autorrelatados, observou-se que 6 dos 10 casos de câncer apresentam histórico de câncer familiar, embora sem significância estatística ($p=0,07$).

Tabela 11 – Casos de cânceres familiares dos participantes do estudo

Casos de câncer de familiares	Feminino	%	Masculino	%
Nenhum caso	253	61	219	74
1 caso	126	31	66	22
2 casos	30	7	8	3
3 casos	3	1	2	1

Embora os dados de morbidade (2018-2019), disponíveis no DATASUS, apresentem elevado número de não informação do CID (tabela 12), pode-se comparar qualitativamente às doenças mais relatadas em Cidade dos Meninos (tabela 13). A falta do denominador não permite calcular a prevalência das doenças, tampouco assumir que essas doenças sejam de fato as mais prevalentes, dado o fenômeno da subnotificação (DATASUS, 2019).

Tabela 12 – Morbidade nos atendimentos ambulatoriais do município de Duque de Caxias no período de jul2018-jun2019.

Doença caracterizada pelo CID	Nº de atendimentos
CID Não informado	2.784.173
CID informado Total	111.402
Câncer	31.323
Olhos	26.099
Neurológicas	20.885
Boca	19.811
Psíquicas	3.550
Diabetes	2.267
Vasculares	2.270
Aparelho Respiratório	1.983
Cardiovasculares	1.591
Trato gastrointestinal	984
Pele	171
Urinário	203
Aparelho Reprodutor	180
Tireoide	60
Hematológicas	25

Fonte: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/>, adaptado pela autora.

Tabela 13 – Morbidade autorrelatada em Cidade dos Meninos no período de nov2017-jun2018.

Doenças autorrelatadas	N total
Doença dos olhos	166
Doença psíquica	159
Doença cardiovascular	148
Doença do aparelho respiratório	142
Doença de pele	107
Doença do trato gastrointestinal	85
Diabetes	54
Doença do trato urinário	50
Doença do fígado	24
Doença da tireoide	19
Doença neurológica	13
Doença do aparelho reprodutor	13
Câncer	10
Doença imunológica	8

Sobre o histórico de saúde da mulher e também em relação à maternidade, 36,5% (n=260) das mulheres relataram ter amamentado, num tempo médio de 33,4 meses, tendo 54% dessas 260 mulheres amamentado até 4 vezes. Já a idade média da menarca foi de 12,8 anos, com 75% das mulheres tendo a primeira menstruação até 14 anos (tabela 14). Para os testes de correlação com os níveis de DDT e HCH, o tempo de amamentação foi categorizado em faixas de 6 em 6 meses.

Tabela 14 – Tempo de amamentação e menarca das mulheres de estudo

N total = 716	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
Tempo de amamentação (meses)	260	33,4	24	1	288	6	24	42
Idade da menarca (anos)	378	12,8	13	3	50	11	13	14

Sobre o histórico de saúde neonatal dos participantes do estudo (n=120), média e mediana do peso ao nascer e estatura ao nascer estiveram dentro da faixa de normalidade. A tabela 15 demonstra os resultados observados.

Vale ressaltar que na faixa etária de 0 a 19 anos existem 111 participantes, portanto, o n de 120 refere-se a respondentes de outras faixas etárias. Não foi feita esta estratificação neste relatório.

Embora existam vários estudos que relacionem baixo peso ao nascer e níveis de exposição a organoclorados, neste estudo não foi observada correlação entre essas variáveis. O tempo em que foi amamentado foi categorizado em 3 faixas, mas também não se apresentou como fator de incremento da concentração de organoclorados nas crianças.

A gestação de 40,1% (n=287) dos participantes transcorreu em Cidade dos Meninos e apenas 38,7% de todos os participantes relataram terem sido amamentados. O tempo médio de 16,7 meses foi menor do que o recomendado pela OMS (WHO, 2017).

As tabelas 15 e 16 demonstram média, mediana, valores mínimo e máximo, e quartis para peso, altura e tempo de amamentação, estando todas as medidas dentro da faixa de normalidade estabelecida pela OMS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Tabela 15 – Variáveis de saúde no nascimento

N total = 120	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
Peso ao nascer (g)	120	2997	3150	3	5500	2703	3150	3600
Altura ao nascer (cm)	117	49,3	50	8	73	48	50	52
Tempo que foi amamentado (meses)	204	16,7	12	1	84	5,3	12	24

Tabela 16 – Distribuição dos participantes pelas faixas de peso e estatura

Faixa de peso e classificação do neonato	N
Excesso de peso PN>4000	7
Peso adequado 3000<PN<3999	71
Peso insuficiente 2500<PN<2999	19
Baixo peso ao nascer 1500<PN<2499	10
Peso muito baixo ao nascer 1000<PN<1499	1
Peso extremamente baixo ao nascer PN<999	9

Estatura ao nascer	N	%
<40 cm	5	4,3
41 a 51	80	68,4
> 52	32	27,4

Muitos estudos recentes relacionam a exposição intraútero a organoclorados a diversos efeitos adversos à saúde humana, principalmente relacionados à associação de baixo peso ao nascimento, modificação do padrão de metilação do DNA e efeitos tireoidianos.(SHARMA et al., 2012), (CABRERA-RODRÍGUEZ et al., 2019),(KIM et al., 2015),(LUO et al., 2017),(LI et al., 2018), (FANG et al., 2019), (YU et al., 2018).

5.4 – Variáveis de exposição

As variáveis de exposição foram inseridas no estudo para melhor compreensão sobre o contato do participante do estudo com os compartimentos ambientais que apresentam resíduos de HCH e DDT, predominantemente, e estão descritas na tabela 17.

O tempo médio de residência dos participantes em cidade dos meninos é de 25,1 anos, estratificados em várias categorias para facilitar a correlação com os níveis de exposição. Chama a atenção que cerca de 33%, tanto homens quanto mulheres, moram há mais de 31 anos em cidade dos meninos, evidenciando um longo tempo de

permanência e contato com o ambiente neste território. Já para o consumo de alimentos produzidos em Cidade dos Meninos (verduras, legumes, frutas, carnes, ovos e leite) o tempo variou de 22,2 a 25,3 anos. O tempo médio de uso de água de poço foi de 8 anos e o de contato com o solo foi de 25,5 anos. Observou-se que os homens têm mais usos distintos que as mulheres, apresentando associação estatisticamente significativa para o contato com o solo e consumo de alimentos produzidos em Cidade em Meninos ($p < 0,05$). Atualmente, 89% das mulheres e 93% dos homens relataram contato com o solo, de diversas formas, e 56% de ambos os sexos consomem para beber ou utilizam água de poço na localidade. Já para os alimentos produzidos em Cidade dos Meninos, 76% das mulheres e 84% dos homens relataram consumir carnes de animais criados na região, bem como ovos, frutas, legumes e verduras plantados produzidos.

Já para o uso passado da água de poço, as mulheres apresentaram menos contato (15%) do que os homens (22%) nos diferentes usos, com correlação estatisticamente significativa ($p = 0,033$).

Quanto ao uso de agrotóxicos, 52% das mulheres e 54% dos homens utilizam para controle de vetores e pragas domésticas, ou no seu domicílio ou no trabalho, para uso veterinário, bem como a manipulação de agrotóxicos para uso agrícola. Ainda que os agrotóxicos organoclorados estejam banidos para uso domissanitário ou agrícola, os efeitos à saúde mais inespecíficos, bem como os casos de intoxicação aguda podem ser atribuíveis a outras substâncias. Na cidade do Rio de Janeiro, o uso de inseticidas domésticos ocorre com 75% da população (ROSA, 2017).

Apesar das diferenças climáticas, culturais, socioeconômicas, dentre outras, também é comum observar o uso de inseticidas domésticos por todo mundo. Vários estudos demonstram em seus resultados que a população utiliza inseticida, mas não retratam esse percentual (Fortin et al., 2008), (Ye et al., 2015), (Wielgomas; Nahorski; Czarnowski, 2013), (Handal et al., 2016).

Tabela 17 – Variáveis de exposição pelo contato ambiental

N total = 716	Fem	%	Masc	%	
<u>Tempo de residência em CDM (anos)</u>					
1 a 10 anos	99	24	77	26,1	
11 a 20 anos	109	26,5	78	26,4	
21 a 30 anos	66	16	44	14,9	
acima de 31 anos	138	33,5	96	32,5	
<u>Trabalha em CDM</u>					
Sim	36	8,7	45	15,3	p=0,005
Não	376	91,3	250	84,7	
<u>Uso de água de poço*</u>					
	Fem	%	Masc	%	
Não usa	183	44	129	44	
De 1 a 3 usos distintos	20	5	12	4	
De 4 a 5 usos distintos	33	8	33	11	
De 6 a 7 usos distintos	176	43	121	41	
*bebe, toma banho, lava louça, cozinha, rega horta, jardim, animal bebe, outros usos					
<u>Uso de água de poço no passado</u>					
	Fem	%	Masc	%	
Não usou	350	85	231	78	p=0,033
De 1 a 3 usos distintos	4	1	5	2	
De 4 a 5 usos distintos	4	1	5	2	
De 6 a 7 usos distintos	54	13	54	18	
*bebeu, tomou banho, lavou louça, cozinhou, regou horta, jardim, animal bebeu, outros usos					
<u>Uso do solo em CDM*</u>					
	Fem	%	Masc	%	
Não usou	45	11	20	7	p=0,000
De 1 a 3 usos distintos	155	38	68	23	
De 4 a 6 usos distintos	199	48	171	58	
De 7 a 8 usos distintos	13	3	36	12	
* descalço, plantando, jogando futebol, trabalhando, queimando lixo, cultivando horta, jardim, outros contatos					
<u>Alimentação com produtos de CDM*</u>					
	Fem	%	Masc	%	
Não usa	99	24	47	16	p=0,001
De 1 a 3 usos distintos	101	25	67	23	
De 4 a 5 usos distintos	91	22	58	20	
De 6 a 7 usos distintos	121	29	123	42	
*carnes, ovos, verduras, legumes, frutas, leite					
<u>Uso de agrotóxicos*</u>					
	Fem	%	Masc	%	
Não usa	198	48,1	136	46,1	
1 uso	200	48,5	148	50,2	
2 usos	14	3,4	9	3,1	
3 usos	0	0	2	0,7	
*inseticida doméstico em casa ou no trabalho, ou uso agrícola, manipula agrotóxicos					

5.5 - Avaliação dos níveis de organoclorados

Ocorreram alguns problemas durante o período de execução deste estudo, como a problemas com recursos humanos, necessidade de troca do equipamento, visto que o primeiro equipamento entregue não correspondia ao que foi adquirido, necessidade de treinamento dos técnicos para a utilização do equipamento novo, necessidade de validação do método analítico para o novo equipamento adquirido, atraso na entrega dos insumos para a realização das análises, dentre outros fatores.

As amostras dos participantes de Cidade dos Meninos foram analisadas num período de 6 meses. A cada dia de processamento das amostras era realizado controle de qualidade com um plasma fortificado, em duplicata, e um branco, com o mesmo pool de plasma utilizado para todos os experimentos. O pool de plasma foi produzido com plasmas cedidos por 10 profissionais do laboratório.

Foi realizada diariamente a injeção de uma mistura de padrões em um nível de concentração, de $1 \mu\text{g mL}^{-1}$, com o intuito de avaliar erros durante a injeção, limpeza do sistema, dentre outros problemas. Foram feitas injeções de solventes puros para limpeza e verificação do efeito de memória entre as corridas cromatográficas.

Para a avaliação e acompanhamento dos lotes de amostras e seus respectivos controles de qualidade, foram checadas as abundâncias, avaliação visual no módulo de avaliação qualitativa do software de processamento das amostras do equipamento sobre as áreas do padrão interno, e nas fortificações em um nível de concentração.

Para a avaliação final das amostras, foi utilizada a área do íon quantificador, e as duas transições de íons qualificadores, conforme anteriormente descritas.

O cálculo das concentrações foi feito por padronização externa, utilizando a equação da reta, com os coeficientes angular e linear da curva de calibração produzida em plasma, demonstrada no capítulo 5.1.

Na tabela 18, estão descritos os níveis, expressos em termos da média, mediana, valores máximo e mínimo e os percentis 25, 50, 75.

As concentrações estão expressas em ng mL^{-1} de plasma, por não terem sido inicialmente incluídos no estudo a avaliação dos teores lipídicos da população. A fim de aumentar a comparabilidade dos resultados deste estudo com outros países, será feita a análise de triglicerídeos e colesterol total nas amostras ainda estocadas no laboratório. Entretanto, foi demonstrado por Schisterman et al. (2005) e Porta et al. (2009) que o ajuste do nível de substâncias lipofílicas a partir da divisão da concentração sérica pelo

teor de lipídeos totais pode gerar erros de interpretação dos modelos. Eles sugerem que as frações lipídicas sejam utilizadas como cofatores nos modelos de regressão, ao invés de dividir por este teor.

Para fins de comparação dos resultados constantes neste relatório com aqueles obtidos da literatura, foram tomados por base os valores médios de referência de triglicerídeos em jejum (abaixo de 150 mg dL⁻¹ para adultos e abaixo de 75 mg dL⁻¹ para crianças), e colesterol total em jejum (abaixo de 190 mg dL⁻¹ para adultos e abaixo de 170 mg dL⁻¹ para crianças e adolescentes), estimando os lipídeos totais pela fórmula estabelecida por Phillips et al. (1989), cuja relação é *Lipídeos totais = 2,27 x colesterol total + triglicerídeos + 0,623*.

Dessa forma, o teor de lipídeos totais calculado foi de 2,27 * 180 + 150 + 0,623 mg dL⁻¹, ou 560 mg dL⁻¹. Os valores dos somatórios de DDT e HCH, em suas medianas, corrigidos por este teor lipídico teórico, foram de 166 ng g⁻¹ para o DDT e 105 ng g⁻¹ para o HCH.

Tabela 18: Concentrações dos organoclorados em amostras de plasma da população de Cidade dos Meninos, coletadas entre novembro de 2017 a junho de 2018.

N total = 716	N	%	Média ng mL ⁻¹	Mediana ng mL ⁻¹	Mínimo ng mL ⁻¹	Máximo ng mL ⁻¹	Percentil 25 ng mL ⁻¹	Percentil 50 ng mL ⁻¹	Percentil 75 ng mL ⁻¹
o,p' DDD	12	1,7	0,12	0,085	0,07	0,3	0,08	0,085	0,16
o,p' DDE	0								
o,p' DDT	23	3,2	0,19	0,15	0,13	0,34	0,13	0,15	0,22
p,p' DDD	2	0,3	0,39	0,39	0,38	0,39	0,38	0,39	.
p,p' DDE	521	72,8	2,46	0,93	0,14	30,82	0,35	0,93	2,70
p,p' DDT	157	21,9	0,52	0,28	0,12	4,16	0,18	0,28	0,62
Σ DDT	526	73,5	2,60	0,98	0,07	32,16	0,34	0,98	2,84
α HCH	2	0,3	0,17	0,17	0,14	0,19	0,14	0,17	.
β HCH	242	33,8	1,46	0,59	0,22	70,59	0,34	0,59	1,35
δ HCH	3	0,4	0,21	0,20	0,19	0,24	0,19	0,20	.
γ HCH	111	15,5	0,72	0,41	0,22	5,17	0,28	0,41	0,79
Σ HCH	273	38,1	1,59	0,66	0,22	70,59	0,36	0,66	1,66
Dicofol	25	3,5	0,14	0,12	0,09	0,39	0,10	0,12	0,16
Endosulfan sulfato	1	0,1	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
HCB	3	0,4	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Metoxiclor	4	0,6	0,15	0,15	0,13	0,18	0,13	0,15	0,18
Mirex	1	0,1	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32

Endrin	2	0,3	2,53	2,53	0,91	4,14	0,91	2,53	.
--------	---	-----	------	------	------	------	------	------	---

Os agrotóxicos, aldrin, dieldrin, α clordano, γ clordano, α endossulfan, β endossulfan, heptacloro, heptacloro epóxido, pentacloroanisol (metabólito do pentaclorofenol), trans nonaclor, não foram detectados nas amostras.

Foi demonstrado que 72,8% da população de Cidade dos Meninos apresenta níveis de p,p'- DDE, seguido do p,p' – DDT (21,9%), (beta) β -HCH (33,8%) e (gama) γ -HCH (15,5%), com valores de mediana de 0,93; 0,28; 0,59 e 0,41 ng mL⁻¹, respectivamente. Os valores mínimos e máximos para cada organoclorado variaram numa faixa muito ampla, impactando bastante na média dos níveis da população. Por esta razão, os valores da mediana foram utilizados para comparação. Os valores dos percentis 75 assemelham-se muito aos valores médios.

Os níveis de organoclorados foram testados quanto à normalidade e nenhum apresentou distribuição normal ($p < 0,05$). Para todas as correlações foram utilizados valores de somatório de todos os isômeros de DDT e de todos os isômeros de HCH, tanto como variáveis categorizadas pelos níveis, quanto pela presença ou ausência dos organoclorados.

Os níveis de exposição apresentados neste trabalho não são superiores a resultados de outros estudos, tanto em estudos pontuais como este, quanto nos trabalhos de inquérito populacional para monitoramento da exposição, que na Alemanha e Estados Unidos são feitos sistematicamente. Apenas a Alemanha apresenta valores de referência para população exposta ambientalmente a organoclorados, de 0,1 a 0,3 ng mL⁻¹ para β -HCH e 1,4 ng mL⁻¹ para p,p'-DDE (SCHULZ et al., 2009). Na tabela 19, estão listados alguns dos estudos publicados.

No estudo realizado em Cidade dos Meninos por Koifman em 2004, os níveis encontrados foram cerca de 10 vezes maiores. Esta diferença pode ser devida a alguns aspectos dentre os quais a dificuldade de comparação analítica. Adicionalmente deve-se observar que já passaram 15 anos desde a última avaliação, e como o tempo de meia vida estimado para o DDT é de 4,2 a 5,6 anos em base populacional (ASTDR, 2002), houve tempo para o decréscimo da concentração plasmática, caso a exposição fosse interrompida. Entretanto, esse decréscimo pode ser questionado já que a exposição ainda persiste, pois grande parte da população ainda tem contato com solo, água de poço e consome alimentos produzidos na região.

Tal fato de decréscimo também foi observado num estudo conduzido na Suécia, com redução de 40% em 5 anos na concentração plasmática de vários organoclorados (STUBLESKI et al., 2018), mas neste local a exposição havia cessado de fato, diferentemente de Cidade dos Meninos.

Já para o HCH, o tempo de meia vida é de cerca de 7 anos, também tendo tempo suficiente para o decréscimo da concentração plasmática (ASTDR, 2005).

Pela estimativa do PSF houve a participação de 41% dos moradores locais, o que eventualmente poderia influenciar o valor real das concentrações caso todas as pessoas tivessem participado.

Tabela 19 – Descrição dos estudos de avaliação de DDT e HCH e seus respectivos isômeros, população geral, em ng mL⁻¹, expressa nos percentis 50 e 75.

País	N	%N > LQ	p,p' - DDE		p,p' - DDT		β - HCH		γ - HCH		Ref
			P50	P75	P50	P75	P50	P75	P50	P75	
CDM 2018	716	72,8	0,93	2,70	0,28	0,62	0,59	1,35	0,41	0,79	-
CDM 2018**	716	72,8	166	482	50	110	105	241	73	141	-
CDM 2004	787	99,8	8,32	21,9	3,09	6,96	6,00	15,4	0,95	2,21	1
EUA	2400	-	1,26	3,16	-	0,13*	-	0,09	-	-	2
Alemanha	1079 ⁺	100	0,18	0,9*	-	-	0,10	0,1*	-	-	3
África Sul	252	100	-	-	-	-	0,07	-	0,78	-	4
Bolívia	112	93	1,2	9,5	0,1	0,5	-	-	-	-	5
Espanha	387	100	175 [^]	331 [^]	-	-	-	-	-	-	6

* percentil 95

** corrigido por teor lipídico teórico, na concentração expressa em ng g⁻¹ de lipídios.

⁺ crianças de 7 a 14 anos

[^] concentração em ng g⁻¹ de lipídios

1 - (FREIRE et al., 2013b)

2 - (CDC, 2017)

3 - (BECKER; CONRAD; MUSSIG ZUFIKA, 2008)

4 - (CHANNA et al., 2012)

5 - (ARREBOLA et al., 2012)

6 - (ARREBOLA et al., 2013)

Fazendo-se a estratificação dos somatórios de DDT e HCH e seus respectivos isômeros entre mulheres e homens, observa-se que a distribuição é bastante semelhante

em ambos os sexos, não havendo associação estatisticamente significativa ($p=0,135$ para DDT e $p=0,300$ para HCH) entre as duas variáveis (tabela 20).

Arrebola et al encontraram níveis mais aumentados em mulheres em uma coorte de adultos na Espanha (ARREBOLA et al., 2013).

Tabela 20 – Somatório de DDT e HCH por faixas de concentração, entre mulheres e homens.

Somatório de DDT	Feminino	%	Masculino	%
De 0 a 0,5 ng mL ⁻¹	102	34	73	33
De 0,51 a 1 ng mL ⁻¹	47	16	44	20
De 1,01 a 2 ng mL ⁻¹	52	18	33	15
De 2,01 a 3 ng mL ⁻¹	23	8	18	8
De 3,01 a 4 ng mL ⁻¹	15	5	14	6
De 4,01 a 7 ng mL ⁻¹	22	7	19	8
De 7,01 a 10 ng mL ⁻¹	12	4	17	8
Acima de 10,01 ng mL ⁻¹	23	8	6	3

Somatório de HCH	Feminino	%	Masculino	%
De 0 a 0,5 ng mL ⁻¹	57	35	49	47
De 0,51 a 1 ng mL ⁻¹	39	24	23	22
De 1,01 a 2 ng mL ⁻¹	29	18	19	18
De 2,01 a 3 ng mL ⁻¹	13	8	8	8
De 3,01 a 4 ng mL ⁻¹	9	6	3	3
De 4,01 a 7 ng mL ⁻¹	10	6	1	1
De 7,01 a 10 ng mL ⁻¹	4	2	1	1
Acima de 10,01 ng mL ⁻¹	1	1	1	1

Fazendo-se a estratificação da presença ou ausência dos somatórios dos organoclorados DDT e HCH entre as faixas etárias, observa-se que a distribuição é bastante semelhante em ambas substâncias, havendo associação estatisticamente significativa entre as duas variáveis (tabela 21), com maiores percentuais na faixa etária de 45 a 49 anos, caracterizando maior exposição de moradores desta faixa etária, possivelmente no passado. Quando houve o alerta e início das intervenções na região, as pessoas que hoje têm 45 anos tinham cerca de 15 anos na época, provavelmente com maior contato com o ambiente do que as crianças e jovens que hoje crescem na região.

Tabela 21 – Presença ou ausência de DDT e HCH por faixas etárias

	Com DDT	%	Sem DDT	%
0 a 14 anos	68	13,1	43	23,0
15 a 29 anos	100	19,2	58	31,0
30 a 44 anos	98	18,8	55	29,4
45 a 59 anos	141	27,1	18	9,6
60 a 74 anos	81	15,6	10	5,3
>75 anos	32	6,2	3	1,6

p=0,000

	Com HCH	%	Sem HCH	%
0 a 14 anos	29	10,9	82	18,6
15 a 29 anos	31	11,6	127	28,9
30 a 44 anos	43	16,1	110	25,0
45 a 59 anos	86	32,2	73	16,6
60 a 74 anos	51	19,1	40	9,1
>75 anos	27	10,1	8	1,8

p=0,000

5.6 – Avaliação das análises clínicas

A escolha das análises clínicas foi orientada pelos estudos já publicados sobre os efeitos adversos provocados pelos OCs. Apesar do recurso ter sido direcionado em sua grande maioria para a avaliação toxicológica, como demandado pelo Ministério da Saúde, foi de grande importância aproveitar toda a logística do trabalho de campo, desde a mobilização da população, até a sua adesão para participação no estudo, para investigar possíveis efeitos à saúde desta população, e se os mesmos poderiam ser correlacionar com os níveis de organoclorados encontrados.

Os exames de análises clínicas foram realizados no Laboratório de Diagnóstico, Ensino e Pesquisa (LADEP), no Centro de Saúde Escola Gernano Sinval Faria, posto de saúde de atenção primária que atende a população do entorno da Fiocruz.

Os valores de referência para mulheres são: hemácias: 4,0 a 5,2 milhões/mm³; hemoglobina: 12 a 16 g/dL; hematócrito: 36 a 46 %; V.C.M: 80 a 100 fl; H.C.M: 26 a 34 pg; C.H.C.M: 31 a 37 g/dL; R.D.W: 11,8 a 15 % e para homens são: hemácias: 4,5 a 5,9 milhões/mm³; hemoglobina: 13,5 a 17,5 g/dL; hematócrito: 41 a 53 %; V.C.M: 80 a 100 fl; H.C.M: 26 a 34 pg; C.H.C.M: 31 a 37 g/dL; R.D.W: 11,8 a 15 %. Já para a série

branca, os valores são os mesmos para mulheres e homens, sendo, leucócitos: 5.000 a 10.000 /mm³; promielócitos: 0 /mm³; mielócitos: 0 /mm³; metamielócitos: 0 /mm³; bastonetes: 0 a 1.000 /mm³; segmentados: 1.800 a 7.000 /mm³ (mulheres) e 1.800 a 10.000 /mm³ (homens); eosinófilos: 0 a 600 /mm³; basófilos: 0 a 200 /mm³; monócitos: 80 a 1.200 /mm³; linfócitos: 1.000 a 5.000 /mm³; blastos: 0 /mm³; plaquetas: 150.000 a 450.000 /mm³.

Na tabela 22 pode-se notar que os valores das médias e medianas ficaram dentro das faixas de referência para esses parâmetros.

Tabela 22 – Análises clínicas de todos os participantes

N total = 716	N	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
Hemácias (M/mm ³)	708	4,658	4,650	0,481	2,920	6,640	4,350	4,650	4,950
Hemoglobina (g dl ⁻¹)	709	13,2	13,3	1,3	8,2	17,1	12,4	13,3	14,2
Hematócrito (%)	708	40,0	40,0	3,9	27,6	51,0	37,4	40,0	42,7
VCM (fl)	709	85,9	86,5	6,5	16,9	100,0	82,5	86,5	89,9
HCM (pg)	709	28,5	28,7	2,2	19,2	35,0	27,2	28,7	29,9
CHCM (g dl ⁻¹)	709	33,1	33,1	1,1	29,0	36,1	32,4	33,1	34,0
RDW (%)	709	13,0	12,8	0,9	10,8	18,6	12,4	12,8	13,4
Leucócitos (mm ⁻³)	709	6915,8	6520,0	4991,6	2130,0	128880,0	5415,0	6520,0	7785,0
Promielócitos (mm ⁻³)	708	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Mielócitos (mm ⁻³)	709	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Metamielócitos (mm ⁻³)	707	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Bastonetes (mm ⁻³)	709	0,1	0,0	3,1	0,0	83,0	0,0	0,0	0,0
Segmentados (mm ⁻³)	708	3710,4	3532,0	1558,6	311,0	10012,0	2615,8	3532,0	4522,3
Eosinófilos (mm ⁻³)	709	262,1	179,0	275,5	0,0	2438,0	110,0	179,0	300,0
Basófilos (mm ⁻³)	709	22,9	0,0	32,0	0,0	135,0	0,0	0,0	55,0
Monócitos (mm ⁻³)	709	441,8	422,0	155,2	8,0	1574,0	335,0	422,0	519,0
Linfócitos (mm ⁻³)	709	2326,5	2233,0	795,9	481,0	11150,0	1818,5	2233,0	2743,5
Blastos (mm ⁻³)	708	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Plaquetas (mm ⁻³)	709	268778,6	264000,0	73806,8	105000	803000,0	218000,0	264000,0	312000,0
TGP (u L ⁻¹)	711	22,0	18,0	18,3	5,0	280,0	13,0	18,0	24,0
T4 livre (ng dl ⁻¹)	710	1,3	0,8	6,1	0,1	90,0	0,8	0,8	0,9
TSH (mUI ml ⁻¹)	710	2,2	1,8	3,7	0,3	92,0	1,2	1,8	2,6
Testosterona (ng ml ⁻¹)	302	6,0	3,8	27,8	0,0	344,0	2,5	3,8	5,0
Estradiol (pg ml ⁻¹)	425	150,8	34,0	585,3	0,0	4936,0	17,0	34,0	98,5
Glicose (mg dl ⁻¹)	682	99,6	91,0	51,0	48,0	1023,0	85,0	91,0	98,0

Já na divisão dos estratos entre os gêneros, homens apresentaram mais alterações hematológicas que as mulheres, com diferença estatística significativa para vários

desses parâmetros, tais como hemácias, hemoglobina, hematócrito, leucócitos, segmentados, linfócitos e plaquetas (p-valor indicado na tabela 23).

Estradiol e testosterona têm variações nos valores de referência em função das diferentes faixas etárias, e na tabela 23, os valores estão agrupados em altos e baixos mas não foi feita essa estratificação pela faixa etária ou período gestacional, no caso de T4 e TSH.

Tabela 23 – Parâmetros hematológicos entre mulheres e homens.

Tabela descritiva (N=716)	N ♀	%	N ♂	%	p valor
<u>Hemácias</u>	Feminino	%	Masculino	%	p=0,002
Normal	340	83,5	227	77	
Abaixo do valor de referência	48	11,8	61	20,7	
Acima do valor de referência	19	4,7	7	2,4	
<u>Hemoglobina</u>					p=0,000
Normal	324	79,4	188	63,7	
Abaixo do valor de referência	84	20,6	107	36,3	
<u>Hematócrito</u>					p=0,000
Normal	331	85,8	171	34,1	
Abaixo do valor de referência	53	34,9	99	65,1	
Acima do valor de referência	2	0,5	0	0	
<u>VCM</u>					p=0,090
Normal	366	89,7	254	86,1	
Abaixo do valor de referência	42	10,3	41	13,9	
<u>HCM</u>					p=0,439
Normal	370	90,7	260	88,1	
Abaixo do valor de referência	37	9,1	33	11,2	
Acima do valor de referência	1	0,2	2	0,7	
<u>CHCM</u>					p=0,398
Normal	398	97,5	286	96,9	
Abaixo do valor de referência	10	2,5	9	3,1	
<u>RDW</u>					p=0,336
Normal	379	92,9	281	95,3	
Abaixo do valor de referência	13	3,2	8	2,7	
Acima do valor de referência	16	3,9	6	2	
<u>Leucócitos</u>					p=0,000
Normal	329	80,8	207	70,2	
Abaixo do valor de referência	51	12,5	73	24,7	
Acima do valor de referência	27	6,6	15	5,1	
<u>Promielócitos</u>					p=0,663
Normal	408	99,8	294	99,7	
Acima do valor de referência	1	0,2	1	0,3	
<u>Mielócitos</u>					p=0,581
Normal	408	99,8	295	100	
Acima do valor de referência	1	0,2	0	0	
<u>Mielócitos</u>					p=0,621
Normal	407	99,5	294	99,7	

Acima do valor de referência	2	0,5	1	0,3	
<u>Blastos</u>					p=0,663
Normal	408	99,8	294	99,7	
Acima do valor de referência	1	0,2	1	0,3	
<u>Bastonetes</u>					
Normal	408	100	295	100	
<u>Segmentados</u>					p=0,016
Normal	364	87,7	252	85,7	
Abaixo do valor de referência	26	6,4	35	11,9	
Acima do valor de referência	18	4,4	7	2,4	
<u>Eosinófilos</u>					p=0,091
Normal	379	92,7	264	89,5	
Acima do valor de referência	30	7,3	31	10,5	
<u>Basófilos</u>					p=0,581
Normal	408	99,8	295	100	
Acima do valor de referência	1	0,2	0	0	
<u>Monócitos</u>					p=0,349
Normal	407	99,8	294	99,7	
Abaixo do valor de referência	1	0,2	0	0	
Acima do valor de referência	0	0	1	0,3	
<u>Linfócitos</u>					p=0,026
Normal	406	99,5	286	96,9	
Abaixo do valor de referência	1	0,2	4	1,4	
Acima do valor de referência	1	0,2	5	1,7	
<u>Plaquetas</u>					p=0,049
Normal	393	96,3	277	93,9	
Abaixo do valor de referência	9	2,2	16	5,4	
Acima do valor de referência	6	1,5	2	0,7	
<u>Testosterona</u>					
Normal	-	-	217	81,6	
Abaixo do valor de referência	-	-	38	14,3	
Acima do valor de referência	-	-	11	4,1	
<u>Estradiol</u>					
Normal	254	66,5	-	-	
Abaixo do valor de referência	116	30,4	-	-	
Acima do valor de referência	12	3,1	-	-	
<u>Glicose</u>					p=0,897
Normal	302	77,6	218	76,2	
Abaixo do valor de referência	1	0,3	1	0,3	
Acima do valor de referência	86	22,1	67	23,4	
<u>T4</u>					p=0,816
Normal	388	95,1	278	94,2	
Abaixo do valor de referência	13	3,2	10	3,4	
Acima do valor de referência	7	1,7	7	2,4	
<u>TSH</u>					p=0,919
Normal	395	96,8	285	96,6	
Abaixo do valor de referência	2	0,5	1	0,3	
Acima do valor de referência	11	2,7	9	3,1	

<u>TGP</u>					p=0,080
Normal	360	88	257	87,1	
Abaixo do valor de referência	31	7,6	15	5,1	
Acima do valor de referência	18	4,4	23	7,8	

Os valores de referência para os parâmetros bioquímicos e hormonais estão detalhados neste relatório, a fim de facilitar a consulta e interpretação da tabela dos resultados.

Para a TGP, os valores de referência para homens são: 11 a 45 U/L; mulheres: 10 a 37 U/L e crianças: 19 a 42 U/L.

Para o T4, a faixa de referência geral para normalidade é de 0,61 a 1,12 ng/dL, tendo limites diferenciados para cada trimestre da gestação, sendo: 1º trimestre de gestação: 0,52 a 1,10 ng/dL; 2º trimestre de gestação: 0,45 a 0,99 ng/dL; 3º trimestre de gestação: 0,48 a 0,95 ng/dL.

Para o TSH, a faixa de referência geral para normalidade é de 0,38 a 5,33 mUI/mL, tendo limites diferenciados para cada trimestre da gestação, sendo: 1º trimestre de gestação: 0,05 a 3,70 mUI/mL; 2º trimestre de gestação: 0,31 a 4,35 mUI/mL; 3º trimestre de gestação: 0,41 a 5,18 mUI/mL.

Para a glicose, a faixa de referência geral para normalidade é de 65 a 99 mg/dL.

Para o estradiol, a faixa de referência muda em função do ciclo reprodutivo feminino, a saber: mulheres na pós menopausa: < 20 a 40 pg/mL; fase folicular: 27 a 122 pg/mL; fase luteínica: 49 a 291 pg/mL; fase periovulatória: 95 a 433 pg/mL; homens: < 20 a 47 pg/mL.

Para a testosterona, a faixa de referência muda em função da faixa etária masculina, a saber: homens de 18 - 30 anos: 2,59 a 8,16 ng/mL; 31 - 44 anos: 1,98 a 6,79 ng/mL; 45 - 66 anos: 1,50 a 6,84 ng/mL e mulheres: < 0,1 a 0,75 ng/mL.

5.7 – Análises estatísticas entre os níveis de organoclorados e outras variáveis de exposição e de saúde

Todos os parâmetros medidos no sangue foram categorizados porque não apresentaram distribuição normal dos resultados ($p > 0,05$) pelo teste de Kolmogorov Smirnov, com exceção das plaquetas.

A partir daí foram realizados testes não paramétricos, e as correlações de Spearman demonstraram poucas significâncias estatísticas e fraca correlação entre os

níveis de organoclorados e os resultados dos exames de análises clínicas. Na tabela 24, estão demonstradas algumas dessas correlações.

Tabela 24: Correlações entre os níveis de organoclorados e exames clínicos

Variável independente	Variável dependente	R	p
T4	Somatório de DDT	0,105	0,017
Glicose	Somatório de DDT	0,161	0,000
Leucócitos	Somatório de HCH	-0,214	0,000

R = coeficiente de correlação de Spearman

p = valor de p, estatisticamente significativo para $p < 0,05$

O somatório das concentrações de DDT e HCH foi categorizado em faixas de níveis e, para os testes de regressão logística onde o OC era a variável dependente, foi utilizado o primeiro tercil como valor de referência. Já para os parâmetros clínicos, as categorias foram estabelecidas entre valores normais, acima e abaixo do valor de referência. Em algumas análises foi utilizada a variação dicotômica, quando esses parâmetros foram divididos entre normais ou alterados.

Freire et al mostraram a correlação entre alterações hematológicas e de enzimas hepáticas e níveis mais elevados de organoclorados na população de Cidade dos Meninos, na intervenção que foi realizada em 2004-2005, destacando alta frequência de eosinofilia relacionada a níveis crescentes de β -HCH e p,p'-DDE em homens e mulheres. Para leucócitos e neutrófilos em mulheres foi observada uma relação inversa. Para a enzima hepática GGT, houve correlação positiva com os níveis de β -HCH (FREIRE; KOIFMAN; KOIFMAN, 2015).

Outros autores também evidenciam alterações hematológicas, sobretudo relacionadas com o HCH, em trabalhadores expostos (FAREED et al., 2010). Os agricultores com mais de 5 anos de exposição ao organoclorado tiveram mais alterações que aqueles com menos de 5 anos de exposição.

Para avaliar a correlação das variáveis socioeconômicas e de exposição aos níveis de organoclorados, foram realizados testes de correlação de Spearman, obtendo-se correlações estatisticamente significativas com as variáveis idade, IMC, sexo, escolaridade, algumas doenças e fontes de exposição (tabela 25).

Tabela 25: Correlações entre os níveis de organoclorados e outras variáveis

Variável independente	Variável dependente	R	p
Idade	Somatório de DDT	0,279	0,000
IMC	Somatório de DDT	0,125	0,005
Doença cardiovascular	Somatório de DDT	0,123	0,005
Dor articular	Somatório de DDT	0,141	0,001
Idade	Somatório de HCH	0,247	0,000
Sexo	Somatório de HCH	0,135	0,028
Escolaridade	Somatório de HCH	0,200	0,001
Doença cardiovascular	Somatório de HCH	0,134	0,029
Dificuldade de aprendizagem	Somatório de HCH	0,167	0,006
Redução de memória	Somatório de HCH	0,148	0,016
Gestação em CDM	Somatório de HCH	0,132	0,031

R = coeficiente de correlação de Spearman

p = valor de p, estatisticamente significativo para $p < 0,05$

Ainda para correlacionar exposição e fatores determinantes, observou-se através de testes qui-quadrado, categorizando os níveis de organoclorados em positivo ou negativo, que os níveis de DDT puderam ser relacionados com significância estatística às variáveis glicose ($p=0,003$) e estradiol ($p=0,030$), e que níveis de HCH puderam ser relacionados com significância estatística à variável glicose ($p=0,000$), corroborando o efeito de desregulação endócrina tão relatado na literatura.

As alterações hormonais são relacionadas aos organoclorados em muitos trabalhos, principalmente aos hormônios sexuais e os da tireoide.

Freire et al investigaram a correlação entre alterações hormonais e níveis mais elevados de organoclorados na população de Cidade dos Meninos, também na intervenção que foi realizada em 2004-2005, e concluíram que níveis mais elevados de organoclorados, em especial heptaclor e DDT, estavam associados com o decréscimo de

testosterona nos homens, enquanto para as mulheres ocorreu o contrário, com relação ao hormônio luteinizante e hormônio folicular estimulante (FREIRE et al., 2014).

Vários estudos relacionam exposição a organoclorados e diabetes. Chevalier e Lee, por exemplo, mencionam forte relação entre o desenvolvimento de diabetes tipo 2 e obesidade especialmente após exposições agudas (LEE et al., 2014), (CHEVALIER; FÉNICHEL, 2016).

Doenças da tireoide são amplamente discutidas na literatura científica. (LOPEZ-ESPINOSA et al., 2009),(PICCOLI et al., 2016), (LI et al., 2014). Freire et al demonstraram nesta mesma população correlação positiva entre os níveis de organoclorados e o marcador T4 para mulheres e correlação negativa para homens. Para o TSH, a correlação foi positiva para homens (FREIRE et al., 2013b).

Já em relação às variáveis de exposição, o tempo de moradia em Cidade dos Meninos, o uso da água de poço, uso do solo e consumo de alimentos produzidos na região estão relacionados com significância estatística à presença ou ausência de DDT e HCH nos moradores ($p < 0,05$).

Apesar das doenças serem autorrelatadas, as correlações significativas demonstram que elas não se relacionam de forma aleatória, atribuindo sentido e uma confirmação ao que foi observado empiricamente. Para o somatório de HCH, pode-se observar associação dos níveis a diabetes, doenças dos olhos, fígado, trato urinário, trato gastrointestinal, cardiovascular, tireoide, psíquicas. Já para o somatório de DDT, observou-se associação dos níveis a diabetes, doença de pele, olhos, fígado, trato urinário, trato gastrointestinal, cardiovascular, tireoide.

Pela regressão logística bivariada, observou-se que, categorizando os níveis de organoclorados como variável binária, com ponto de corte no primeiro tercil, e os níveis de estradiol entre normal e alterado, os níveis de DDT puderam ser relacionados com significância estatística ao estradiol ($p=0,029$), ajustado pelo IMC, com inclinação positiva e odds de 1,863, com intervalo de confiança entre 1,065 e 3,260, significando que a presença de DDT aumenta em 86,3% a chance de ter o estradiol alterado. Entre o DDT e a glicose, mantendo a mesma categorização, os níveis de DDT puderam ser relacionados com significância estatística à glicose ($p=0,021$), ajustado pelo IMC, com inclinação positiva e odds de 1,750, com intervalo de confiança entre 1,087 e 2,818, significando que a presença de DDT aumenta em 75% a chance de ter a glicose alterada.

Já para o HCH, não foram observadas correlações.

Entretanto, esperava-se que algumas variáveis estivessem correlacionadas aos níveis de organoclorados encontrados na população. Assim, foram necessárias análises exploratórias multivariadas para atribuição de alguma influência ou determinação de padrão pelas variáveis de exposição e análises clínicas.

Para que as relações entre as variáveis continuassem a ser investigadas, foi feita a análise por componentes principais. Essa análise permitiu evidenciar as comunalidades das variáveis selecionadas, ou seja, a proporção da variância comum explicada por uma variável. As variáveis de maiores comunalidades foram alterações das análises clínicas, somatórios de DDT e HCH, seguidas de alimentação com produtos de CDM, contato com solo e uso de água de poço (tabela 26).

Tabela 26 – Comunalidades com a matriz de extração

Comunalidades	Matriz de extração
Estradiol e Testosterona (normal ou alterado)	0,671
T4 (normal ou alterado)	0,692
Glicose (normal ou alterado)	0,669
Σ HCH (positivo ou negativo)	0,649
Σ DDT (positivo ou negativo)	0,649
Alimentação com produtos de CDM	0,630
Contatos diversificados com solo de CDM	0,615
TSH (normal ou alterado)	0,567
Tempo de residência de CDM	0,557
Uso de água de poço em CDM	0,552
TGP (normal ou alterado)	0,460
Uso passado de água de poço em CDM	0,278

As variáveis foram agrupadas em 5 componentes, que explicavam 58,2% da variância total dos resultados. As variáveis Σ HCH (positivo ou negativo) e Σ DDT (positivo ou negativo) ficaram em um componente separado (componente 2). Na tabela 27 estão relacionadas as cargas calculadas e agregadas na matriz de componente rotativa pelo método da rotação varimax, que limita o número de variáveis com cargas elevadas em um fator, facilitando a sua interpretação (KOIFMAN; KOIFMAN, 1997). Estão marcadas em negrito as variáveis que apresentaram maiores cargas e que, portanto, determinaram maior representatividade e a definição de cada um dos 5 componentes, os quais estão descritos na própria tabela.

Tabela 27 - Matriz de componente rotativa pelo método de rotação varimax

	1	2	3	4	5
Glicose (normal ou alterado)	-0,055	0,127	0,774	-0,020	0,223
TGP (normal ou alterado)	-0,008	0,176	-0,127	0,212	-0,607
T4 (normal ou alterado)	0,056	-0,280	0,426	0,629	-0,183
TSH (normal ou alterado)	-0,004	0,105	-0,024	0,248	0,703
Uso de água de poço em CDM	0,740	-0,026	-0,025	0,051	-0,003
Alimentação com produtos de CDM	0,782	0,100	-0,074	-0,030	-0,041
Uso passado de água de poço em CDM	0,459	-0,004	-0,007	-0,050	0,253
Contatos diversificados com solo de CDM	0,734	0,080	0,204	-0,054	-0,158
Σ DDT (positivo ou negativo)	0,100	0,797	-0,020	0,040	0,035
Σ HCH (positivo ou negativo)	-0,026	0,771	0,224	-0,003	-0,061
Estradiol ou Testosterona (normal ou alterado)	-0,085	0,132	-0,184	0,774	0,117
Tempo de residência em CDM	0,173	0,443	0,531	-0,089	-0,202

Método de extração: análise do componente principal.

Matriz de componente rotativa pelo método de rotação varimax com normalização de Kaiser.

A fim de realizar a análise exploratória para identificar se as variáveis de exposição pudessem justificar a similaridade ou diferenças entre os resultados positivos e negativos de organoclorados, foram determinados os scores dos componentes em cada participante e plotado no plano cartesiano, em função da combinação dos seguintes fatores:

Figura 11 – Componente 1 (variáveis de exposição) e Componente 2 (Σ DDT e Σ HCH positivo ou negativo);

Figura 12 – Componente 4 (alterações de T4, estradiol e testosterona) e Componente 2 (Σ DDT e Σ HCH positivo ou negativo);

Figura 13 - Componente 3 (alteração da glicose e tempo de residência) e Componente 2 (Σ DDT e Σ HCH positivo ou negativo);

Figura 14 - Componente 5 (alteração da TGP e TSH) e Componente 2 (Σ DDT e Σ HCH positivo ou negativo).

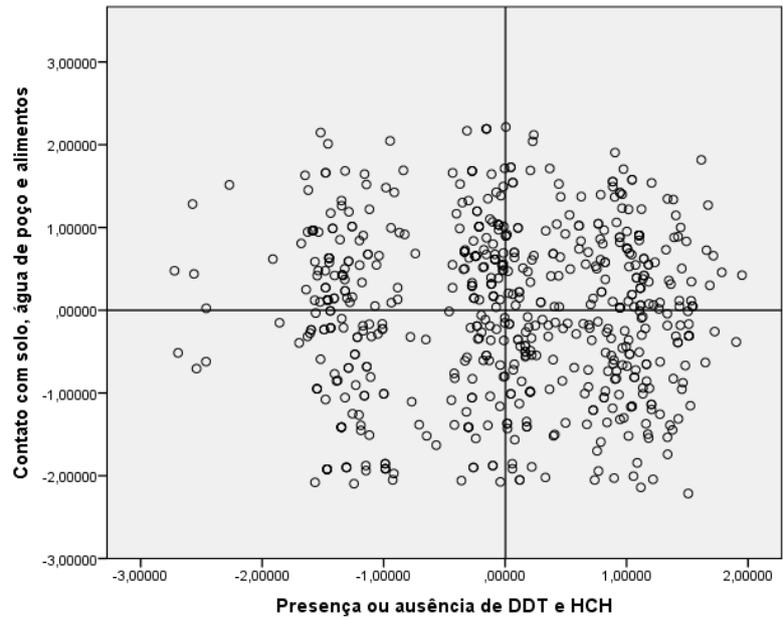


Figura 11 – Componente 1 (variáveis de exposição) e Componente 2 (Σ DDT e Σ HCH)

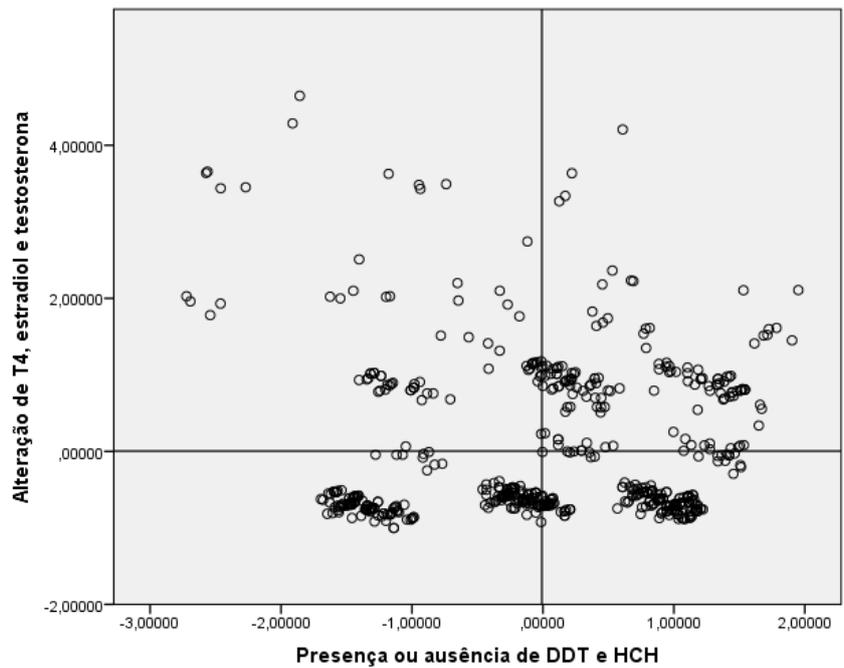


Figura 12 – Componente 4 (alterações de T4, estradiol e testosterona) e Componente 2 (Σ DDT e Σ HCH)

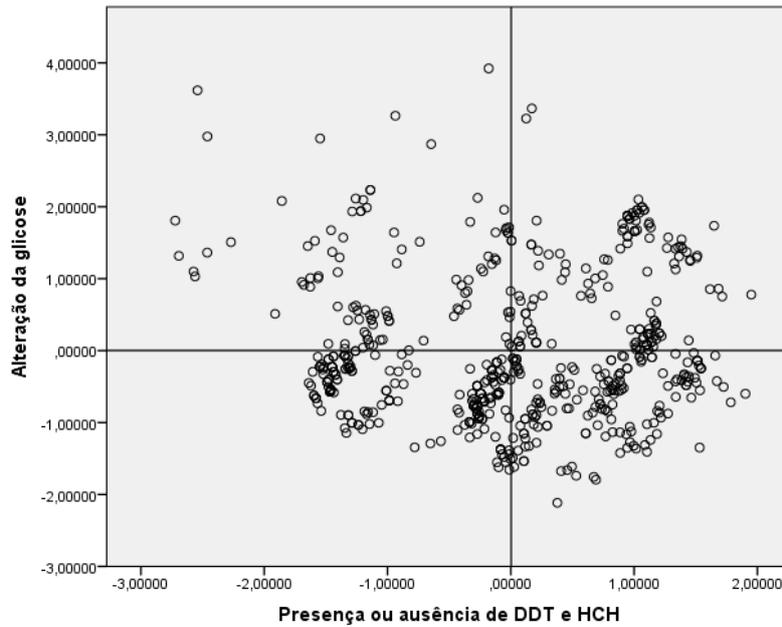


Figura 13 - Componente 3 (alteração da glicose e tempo de residência) e Componente 2 (Σ DDT e Σ HCH)

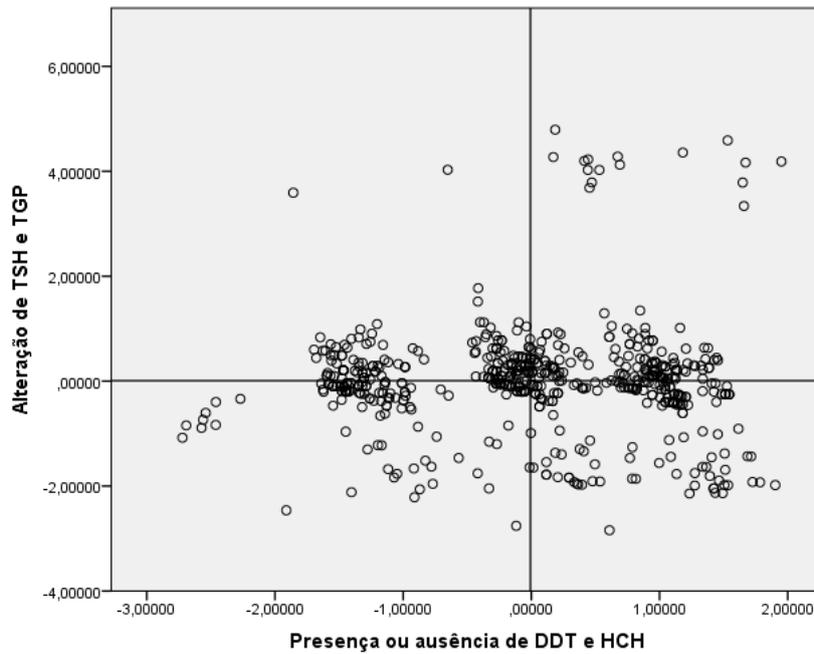


Figura 14 - Componente 5 (alteração da TGP e TSH) e Componente 2 (Σ DDT e Σ HCH)

Na avaliação da figura 11, considerando o sentido do círculo trigonométrico, percebe-se que no quadrante I, se tem maiores exposições, quanto mais acima do zero do eixo x, e mais amostras positivas para os organoclorados, quanto mais à direita do eixo y. No quadrante II, também se tem maiores exposições, porém menos amostras positivas para os organoclorados. No quadrante III, se tem menores exposições que do quadrante anterior e menos amostras positivas para organoclorados e no quadrante IV, também se tem menores exposições que do segundo quadrante anterior, porém mais amostras positivas para organoclorados. A mesma forma de interpretação vale para as figuras 12, 13 e 14, porém o eixo y com alterações clínicas diferentes.

Como as principais variáveis de agrupamento foram relacionadas a condições de exposição, através da distribuição pelos quadrantes não foi possível observar que determinada condição foi determinante para o aumento dos níveis.

Já na figura 12 quando foi utilizado o componente 4 que agrupou as variáveis T4, estradiol e testosterona observou-se que nos quadrantes com alterações (I e II) refletiram maiores quantidades de positivos para organoclorados no caso do quadrante I.

Para as demais alterações a dispersão dos resultados não evidencia uma relação mais explícita.

7 – Conclusões

A exposição da população de Cidade dos Meninos a organoclorados ocorre desde 1961. No início dos anos 2000 (após cerca de 40 anos de exposição) houve uma grande intervenção na região com estudos de avaliação de risco e de acompanhamento da saúde da população, mas desde 2005, aproximadamente, a população vem carecendo de atenção diferenciada, embora a exposição ainda continue. Estudos científicos anteriores haviam recomendado esta atenção diferenciada que somente está sendo conseguida por sentença judicial após ação do Ministério Público. Este é um problema complexo, especialmente porque a resposta orgânica à exposição o é, e para isto exige solução igualmente complexa. No mínimo, essa população precisa de acompanhamento médico especializado de sua saúde uma vez que os moradores ainda têm contato com o solo, água de poço e consomem alimentos produzidos na localidade, bem como residem nesse local há muitos anos e a exposição permanece.

A toxicidade crônica de organoclorados, especialmente do DDT e HCH que são os organoclorados mais prevalentes neste estudo, já é conhecida há décadas e não há a pretensão deste estudo em tentar provar ou ratificar o que já se sabe sobre os efeitos deletérios que essas substâncias causam nos seres vivos e no meio ambiente. A literatura é muito vasta e diversificada para a tentativa de compreensão do que se pode esperar num caso como este de Cidade dos Meninos. Pelo fato desses compostos serem classificados como potencialmente carcinogênicos já seria preponderante a adoção o princípio da precaução, sendo necessário mitigar os danos ambientais já causados, e atuando no cuidado à população.

Exposições a baixas doses a substâncias com potencial efeito deletério, por longo período de tempo, são fatores causais para adoecimento, ainda que os efeitos sejam por vezes difusos ou nem sempre dose-dependentes.

Este estudo cumpriu um papel importante em investigar de forma censitária, pela segunda vez, o nível de exposição dos moradores de Cidade dos Meninos, desde que a situação desta localidade veio à tona como um grave problema de impacto à saúde pelo passivo ambiental.

Os compostos DDT e seus metabólitos e HCH e seus isômeros foram os mais prevalentes nesta população, com 73,5% detecção para Σ DDT, com mediana de 0,98 ng mL⁻¹, e 38,1% de detecção para Σ HCH, com mediana de 0,66 ng mL⁻¹. Os marcadores

utilizados neste estudo estão compatíveis com a realidade da exposição, bem como refletem o cenário de exposição ubíqua a baixas doses dos compostos organoclorados.

Como tantos estudos científicos que comprovam ou apontam os efeitos adversos da contaminação por organoclorados, foi possível estabelecer alguma associação dos níveis com os efeitos à saúde, para a maioria dos agravos que foram perguntados. Entretanto, foi priorizada neste estudo a comparação dos níveis de organoclorados com os marcadores clínicos que foram realizados, ainda que de forma insuficiente, pois seriam necessários muitos outros marcadores clínicos. Ainda assim, foi possível comprovar a correlação entre a exposição e o aumento de glicose e estradiol, que são marcadores para diabetes e desregulação hormonal, nesse caso do sistema endócrino feminino. No entanto, a comprovação dessas associações exige estudos mais aprofundados.

Assim, o monitoramento desta população e acompanhamento do estudo de saúde é absolutamente necessário pois poderia sugerir novos dados e novos caminhos a serem pesquisados. Os efeitos tóxicos mais citados continuam sendo a carcinogenicidade, distúrbios neurológicos, hematológicos, endócrinos, reprodutivos, dentre outros.

A questão da população de Cidade dos Meninos parece ter extrapolado a dimensão da necessidade do cuidado à saúde e remediação do ambiente e, nenhum trabalho científico dará conta de subsidiar interesses não científicos. Não se trata mais de provar o tamanho do risco, que já se conhece há muito tempo, até porque esse conhecimento pressupõe a adoção medidas orientadoras e saneadoras para uma solução definitiva do problema, fato não observado durante todo esse tempo. Se não são adotadas medidas de prevenção e atenção para os agravos à saúde que ocorrem com aquela população, todo e qualquer agravo pode se tornar potencialmente uma consequência da exposição crônica.

Como identificação de subgrupos mais vulneráveis, identificou-se nesse estudo que as mulheres apresentam maiores prevalências de doenças autorrelatadas, sendo necessárias informações complementares do SUS local para compreensão mais detalhada.

Há necessidade de conclusão da etapa dos polimorfismos genéticos de enzimas relacionadas à interação do agrotóxico com o organismo, identificando os indivíduos portadores de genótipos associados à maior susceptibilidade e conseqüentemente ao desenvolvimento de doenças relacionadas. Esta análise tornará o estudo mais amplo e

abrangente, sendo capaz de identificar os subgrupos da população mais sensíveis, do ponto de vista genético, mais objetivo e profundo.

A avaliação clínica desta população foi feita de forma parcial, incompleta, pois o objetivo era o aproveitamento da intervenção toxicológica para agregar mais evidências ao estado geral de saúde desta população. Ficou evidenciada a necessidade de melhor estruturação do atendimento médico-ambulatorial a esta população, aumentando a capacidade para a realização de avaliações clínico-toxicológicas e análises clínicas e encaminhando, nos casos necessários, os casos mais emblemáticos, aos centros de referência.

Ressalta-se no entanto, como benefícios alcançados por meio deste estudo, a realização da avaliação da população quanto à exposição a organoclorados, por meio dos biomarcadores clínicos (hemograma, hormônios tireoidianos, marcadores hepáticos e hormônios sexuais), de indicadores de dose interna de organoclorados. Estes benefícios podem ser ampliados pelo conhecimento dos indicadores de suscetibilidade genética daquela população, para o que as amostras já foram coletadas.

Com isto, um maior entendimento da magnitude da exposição e seus possíveis efeitos adversos à saúde poderiam ser melhor definidos e de forma continuada.

8 – Recomendações

✓ É importante que sejam cumpridas as recomendações do TAC, a saber: 1) a retirada da população do local; 2) o monitoramento contínuo da atenção à saúde da população, considerando a especificidade da exposição química; 3) a remediação ambiental por meio da técnica de “encapsulamento” ou outra aplicável àquela situação; e 4) a destinação final do imóvel.

✓ É necessário o acompanhamento de saúde desta população, com ênfase nas especialidades de endocrinologia, psiquiatria e psicologia, além da clínica médica que deve ser constantemente referenciada e contra-referenciada.

✓ Deve ser feito continuamente o monitoramento toxicológico dessa população.

✓ Deve ser feita a determinação dos polimorfismos dos genes CYP1A1, CYP1B1, GSTM1, GSTT1 e GSTP1, já previstos anteriormente.

✓ A população anseia pela solução do problema do passivo ambiental da região, que ainda não foi solucionado, principalmente, pela falta de encaminhamentos e soluções que deveriam ser dados pelo Ministério da Saúde.

✓ Deve ser feita a capacitação permanente do PSF local, com ênfase no olhar para a exposição aos organoclorados.

✓ Deve ser feita a elaboração de fluxos para que o PSF possa encaminhar os casos de média e alta complexidade, para a rede local.

✓ Deve-se garantir todo fluxo de saúde desta população tanto na atenção básica quanto na referência e contra-referência, de forma que a informação sobre as doenças desta população estejam sempre acessíveis para serem consultadas.

✓ Deve-se garantir a esta população o acesso ao diagnóstico precoce de doenças, para que seja possível a intervenção a tempo para o melhor prognóstico possível.

✓ Procurar organizar a informação de Cidade dos Meninos e deixá-la acessível para a população, pois ela relata que não têm o retorno dos trabalhos que muitas vezes veem serem realizados no território.

✓ Deve-se provocar a reflexão sobre a relevância dos estudos realizados no território e como a comunidade pode se apropriar do que é proposto e o que pode ser construído com ela.

✓ A remediação da área foco é a única ação que poderá finalizar a contaminação.

8 - Orçamento

Identificação do orçamento para esta etapa da avaliação da exposição	Tipo de rubrica	Valor utilizado nesta etapa
Material de consumo (cartuchos para extração em fase sólida e clean up, solventes orgânicos, consumíveis de cromatografia, kits para análises clínicas, extração de DNA e sondas de genotipagem)	Custeio	R\$ 235.000,00
Mão de obra (bolsistas de campo e analistas laboratoriais)	Bolsas	R\$ 152.000,00
Equipamento cromatógrafo de fase gasosa acoplado a espectrômetro de massas com triplo quadrupolo (CG-MS/MS)	Capital	R\$ 767.500,00

9 - Cronograma previsto e executado

Etapa	Atividade	Início previsto	Término previsto	Término real
1	Aquisição do equipamento CG-MS/MS	2014	2014	05/01/16
2	Aquisição dos insumos para análises	2014	2015	10/17
3	Desenvolvimento método analítico	2016	2016	05/17
4	Contatos com a SMS de Duque de Caxias	2016	2016	09/17
5	Aprovação do trabalho pelo CEP-ENSP	2016	2016	17/07/17
6	Sensibilização da comunidade para participação	01/09/17	01/09/18	11/11/17
7	Coleta de dados aplicação de questionários	01/11/17	01/09/18	12/06/18
8	Coleta de amostras biológicas	01/11/17	01/09/18	12/06/18
9	Avaliação clínica	01/11/17	01/09/18	---
10	Análises laboratoriais	01/11/17	01/09/18	06/19
11	Elaboração de banco de dados e análise	01/11/17	01/10/18	11/17 a 11/18
12	Análise estatística dos resultados obtidos	01/09/18	01/11/18	06/19 a 10/19
13	Elaboração de laudos individuais e relatórios	01/02/18	01/12/18	07/19 a 10/19
14	Preparação de artigos para publicação	01/01/18	01/12/18	até 12/19

10 - Referências bibliográficas

AGUIAR, E. S. DE et al. GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms, breast cancer risk factors and mammographic density in women submitted to breast cancer screening. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, n. 2, p. 246–255, jun. 2012.

ANDROUTSOPOULOS, V. P. et al. A mechanistic overview of health associated effects of low levels of organochlorine and organophosphorous pesticides. **Toxicology**, v. 307, p. 89–94, 10 maio 2013.

ARAKI, A. et al. Prenatal organochlorine pesticide exposure and the disruption of steroids and reproductive hormones in cord blood: The Hokkaido study. **Environment International**, v. 110, p. 1–13, 2018.

ARONSON, K. J. et al. Plasma organochlorine levels and prostate cancer risk. **Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology**, v. 20, n. 5, p. 434–445, jul. 2010.

ARREBOLA, J. P. et al. Concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human serum and adipose tissue from Bolivia. **Environmental Research**, v. 112, p. 40–47, jan. 2012.

ARREBOLA, J. P. et al. Human exposure to p,p'-dichlorodiphenyldichloroethylene (p,p'-DDE) in urban and semi-rural areas in southeast Spain: a gender perspective. **The Science of the Total Environment**, v. 458–460, p. 209–216, 1 ago. 2013.

ASMUS, C. I. R. F. et al. Assessment of human health risk from organochlorine pesticide residues in Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, p. 755–766, 2008.

ASTDR. **TOXICOLOGICAL PROFILE FOR DDT, DDE, and DDD**. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, , 2002.

ASTDR. **TOXICOLOGICAL PROFILE FOR ALPHA-, BETA-, GAMMA-, AND DELTA-HEXACHLOROCYCLOHEXANE**. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, , 2005. . Acesso em: 7 out. 2019

AUTRUP, H. Genetic polymorphisms in human xenobiotica metabolizing enzymes as susceptibility factors in toxic response. **Mutation Research**, v. 464, n. 1, p. 65–76, 3 jan. 2000.

BAE, J. et al. Maternal and paternal serum concentrations of persistent organic pollutants and the secondary sex ratio: A population-based preconception cohort study. **Environmental Research**, v. 161, p. 9–16, 2018.

BAGRYANTSEVA, Y. et al. Oxidative damage to biological macromolecules in Prague bus drivers and garagemen: Impact of air pollution and genetic polymorphisms. **Toxicology Letters**, v. 199, n. 1, p. 60–68, nov. 2010.

BAPAYEVA, G. et al. Organochlorine pesticides and female puberty in South Kazakhstan. **Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)**, v. 65, p. 67–75, 2016.

BARR, J. R. et al. New high-resolution mass spectrometric approach for the measurement of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in human serum. **Journal of Chromatography B**, v. 794, n. 1, p. 137–148, ago. 2003.

BECKER, K.; CONRAD, A.; MUSSIG ZUFIKA, M. **German Environmental Survey for Children 2003/06 - GerES IV - Human Biomonitoring Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany**, jan. 2008.

BRAGA, ANA MARIA CHEBLE BAHIA. **Contaminação ambiental por hexaclorociclohexano em escolares na Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro / Environmental contamination by lindane in school children in Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro: [s.n.].

BRASIL. **Exposição humana a resíduos organoclorados na Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro: relatório de trabalho da Comissão Técnica Assessora ao Ministério da Saúde, instituída pela Portaria GM n.o 896/02. 2 ed.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2003.

BRILHANTE, O.; FRANCO, R. Assessment of the contamination and identification of the environmental exposure routes to HCH, DDT and metals in the Cidade dos Meninos, Amapá, Figueiras and Pilar, Metropolitan area of Rio de Janeiro. v. 15, n. 1, p. 23, 2007.

BRITO, N. M. et al. Validação de métodos analíticos: estratégia e discussão. **Pesticidas: r. ecotoxicol. e meio ambiente, Curitiba**, v. 13, p. 129–146, 2003.

BURNS, J. S. et al. Serum concentrations of organochlorine pesticides and growth among Russian boys. **Environmental Health Perspectives**, v. 120, n. 2, p. 303–308, fev. 2012.

CABRERA-RODRÍGUEZ, R. et al. Association between prenatal exposure to multiple persistent organic pollutants (POPs) and growth indicators in newborns. **Environmental Research**, v. 171, p. 285–292, abr. 2019.

CDC. **Laboratory Procedure Manual Method 28 for Second National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals**. Center for Disease Control and Prevention., , 2003.

CDC. **Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals**. [s.l.] CDC, 2017.

CHANNA, K. R. et al. Regional variation in pesticide concentrations in plasma of delivering women residing in rural Indian Ocean coastal regions of South Africa. **Journal of Environmental Monitoring**, v. 14, n. 11, p. 2952, 2012.

CHEIKH ROUHOU, M. et al. Adverse effects of weight loss: Are persistent organic pollutants a potential culprit? **Diabetes & Metabolism**, v. 42, n. 4, p. 215–223, set. 2016.

CHEVALIER, N.; FÉNICHEL, P. [Endocrine disruptors: A missing link in the pandemy of type 2 diabetes and obesity?]. **Presse Medicale (Paris, France: 1983)**, v. 45, n. 1, p. 88–97, jan. 2016.

ČONKA, K. et al. Simple solid-phase extraction method for determination of polychlorinated biphenyls and selected organochlorine pesticides in human serum. **Journal of Chromatography A**, v. 1084, n. 1–2, p. 33–38, ago. 2005.

CÔTÉ, S. et al. Plasma organochlorine concentrations and bone ultrasound measurements: a cross-sectional study in peri-and postmenopausal Inuit women from Greenland. **Environmental Health**, v. 5, n. 1, dez. 2006.

DATASUS. **Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS - SIA/SUS**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://www.saude.rj.gov.br/informacao-sus/dados-sus/2019/01/indicadores#IndMorb>>.

DIAS, P. C. et al. Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 7, 2017.

EUROPEAN COMMISSION DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY. **Guidance document on analytical quality control and method validation procedures for pesticides residues analysis in food and feed - SANTE/11945/2015**, 1 jan. 2016.

FANG, J. et al. Comparison of different mass spectrometric approaches coupled to gas chromatography for the analysis of organochlorine pesticides in serum samples. **Journal of Chromatography B**, v. 1040, p. 180–185, jan. 2017.

FANG, J. et al. Association of prenatal exposure to organochlorine pesticides and birth size. **The Science of the Total Environment**, v. 654, p. 678–683, 1 mar. 2019.

FAREED, M. et al. Hematological and biochemical alterations in sprayers occupationally exposed to mixture of pesticides at a mango plantation in Lucknow, India. **Toxicological & Environmental Chemistry**, v. 92, n. 10, p. 1919–1928, nov. 2010.

FLORES, A. V. et al. Organoclorados: um problema de saúde pública. **Ambiente & Sociedade**, v. 7, n. 2, p. 111–124, dez. 2004.

FORTIN, M.-C. et al. Biological monitoring of exposure to pyrethrins and pyrethroids in a metropolitan population of the Province of Quebec, Canada. **Environmental Research**, v. 107, n. 3, p. 343–350, jul. 2008.

FRANASIAK, J. M. et al. CYP1A1 3801T>C polymorphism implicated in altered xenobiotic metabolism is not associated with variations in sperm production and function as measured by total motile sperm and fertilization rates with intracytoplasmic sperm injection. **Fertility and Sterility**, v. 106, n. 2, p. 481–486, ago. 2016.

FREIRE, C. et al. Long term exposure to organochlorine pesticides and thyroid function in children from Cidade dos Meninos, Rio de Janeiro, Brazil. **Environmental Research**, v. 117, p. 68–74, ago. 2012.

FREIRE, C. et al. Long-term exposure to organochlorine pesticides and thyroid status in adults in a heavily contaminated area in Brazil. **Environmental Research**, v. 127, p. 7–15, nov. 2013a.

FREIRE, C. et al. Long-term exposure to organochlorine pesticides and thyroid status in adults in a heavily contaminated area in Brazil. **Environmental Research**, v. 127, p. 7–15, nov. 2013b.

FREIRE, C. et al. Association between serum levels of organochlorine pesticides and sex hormones in adults living in a heavily contaminated area in Brazil. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 217, n. 2–3, p. 370–378, mar. 2014.

FREIRE, C.; KOIFMAN, R. J.; KOIFMAN, S. Hematological and Hepatic Alterations in Brazilian Population Heavily Exposed to Organochlorine Pesticides. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 78, n. 8, p. 534–548, 18 abr. 2015.

GOÑI, F. et al. High throughput method for the determination of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human serum. **Journal of Chromatography B**, v. 852, n. 1–2, p. 15–21, jun. 2007.

GULERIA, K. Assessment of Toxicogenomic Risk Factors in Etiology of Preterm Delivery. **Reproductive System & Sexual Disorders**, v. 03, n. 02, 2014.

HANDAL, A. J. et al. Characterization of Pesticide Exposure in a Sample of Pregnant Women in Ecuador. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 70, n. 4, p. 627–639, maio 2016.

HATAGIMA, A. Genetic polymorphisms and metabolism of endocrine disruptors in cancer susceptibility. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, n. 2, p. 357–377, abr. 2002.

HONG, Z.; GÜNTER, M.; RANDOW, F. F. E. Meconium: A Matrix Reflecting Potential Fetal Exposure to Organochlorine Pesticides and Its Metabolites. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 51, n. 1, p. 60–64, jan. 2002.

HOPPIN, J. A. et al. Pesticide use and chronic bronchitis among farmers in the agricultural health study. **American Journal of Industrial Medicine**, v. 50, n. 12, p. 969–979, dez. 2007.

HOPPIN, J. A. et al. Pesticide use and adult-onset asthma among male farmers in the Agricultural Health Study. **European Respiratory Journal**, v. 34, n. 6, p. 1296–1303, 1 dez. 2009.

IBGE. **Síntese do município de Duque de Caxias**, 2019.

IBGE, S. **Pesquisa Nacional de Saúde - Consumo de bebidas alcólicas e tabagismo em maiores de 18 anos**, 2013.

INMETRO. DOQ-CGCRE-008 Revisão 07-Julho 2018. ORIENTAÇÃO SOBRE VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS Documento de caráter orientativo. . jul. 2018 a.

INMETRO. DOQ-CGCRE-008 Revisão 07-Julho 2018. ORIENTAÇÃO SOBRE VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS Documento de caráter orientativo. . jul. 2018 b.

KIM, S. et al. Association between Several Persistent Organic Pollutants and Thyroid Hormone Levels in Cord Blood Serum and Bloodspot of the Newborn Infants of Korea. **PloS One**, v. 10, n. 5, p. e0125213, 2015.

KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R. J. Stomach cancer incidence in Brazil: an ecologic study with selected risk factors. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 13, p. S85–S92, 1997.

KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R. J.; MEYER, A. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, n. 2, p. 435–445, abr. 2002.

KUMAR, V. et al. Association of CYP1A1, CYP1B1 and CYP17 gene polymorphisms and organochlorine pesticides with benign prostatic hyperplasia. **Chemosphere**, v. 108, p. 40–45, ago. 2014.

LEE, D.-H. et al. Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. **Endocrine Reviews**, v. 35, n. 4, p. 557–601, ago. 2014.

LI, C. et al. The association between prenatal exposure to organochlorine pesticides and thyroid hormone levels in newborns in Yancheng, China. **Environmental Research**, v. 129, p. 47–51, fev. 2014.

LI, Z.-M. et al. Association of In Utero Persistent Organic Pollutant Exposure With Placental Thyroid Hormones. **Endocrinology**, v. 159, n. 10, p. 3473–3481, 01 2018.

LÓPEZ, R. et al. Determination of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human serum using headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-electron capture detection. **Journal of Chromatography B**, v. 846, n. 1–2, p. 298–305, fev. 2007.

LOPEZ-ESPINOSA, M.-J. et al. Association between thyroid hormone levels and 4,4'-DDE concentrations in pregnant women (Valencia, Spain). **Environmental Research**, v. 109, n. 4, p. 479–485, maio 2009.

LUO, D. et al. Association of in utero exposure to organochlorine pesticides with thyroid hormone levels in cord blood of newborns. **Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)**, v. 231, n. Pt 1, p. 78–86, dez. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. **Cadernos de Atenção Básica: programa saúde da família**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica, 2002.

MOULY, T. A.; TOMS, L.-M. L. Breast cancer and persistent organic pollutants (excluding DDT): a systematic literature review. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 23, n. 22, p. 22385–22407, nov. 2016.

OLIVEIRA, R. M. et al. Contaminação por hexaclorociclohexanos em área urbana da região Sudeste do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 29, n. 3, p. 228–233, jun. 1995.

PAVANELLO, S.; CLONFERO, E. Biological indicators of genotoxic risk and metabolic polymorphisms. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 463, n. 3, p. 285–308, out. 2000.

PERIAT, A. et al. Systematic evaluation of matrix effects in hydrophilic interaction chromatography versus reversed phase liquid chromatography coupled to mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1439, p. 42–53, mar. 2016.

PHILLIPS, D. L. et al. Chlorinated hydrocarbon levels in human serum: Effects of fasting and feeding. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 18, n. 4, p. 495–500, 1989.

PICCOLI, C. et al. Pesticide exposure and thyroid function in an agricultural population in Brazil. **Environmental Research**, v. 151, p. 389–398, nov. 2016.

PORTA, M. et al. Correcting serum concentrations of organochlorine compounds by lipids: alternatives to the organochlorine/total lipids ratio. **Environment International**, v. 35, n. 7, p. 1080–1085, out. 2009.

ROBLEDO, C. A. et al. Preconception maternal and paternal exposure to persistent organic pollutants and birth size: the LIFE study. **Environmental Health Perspectives**, v. 123, n. 1, p. 88–94, jan. 2015.

ROSA, A. C. S. **Avaliação dos níveis basais de metabólitos de agrotóxicos piretroides na população adulta da cidade do Rio de Janeiro: contribuição para a vigilância em saúde no país**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 4 jul. 2017.

ROSA, A. C. S.; SARCINELLI, P. DE N. Monitoring organochlorine exposure: a review on biological matrices analysis. v. 16, n. 4, p. 17, 2008.

RYLANDER, L.; RIGNELL-HYDBOM, A.; HAGMAR, L. A cross-sectional study of the association between persistent organochlorine pollutants and diabetes. **Environmental Health**, v. 4, n. 1, dez. 2005.

SAMBROOK, J.; FRITSCH, E.; MANIATIS, T. **Molecular cloning: A laboratory manual: Vol. 2**. 2. ed ed. S.l.: Cold Spring Harbor, 1989.

SCHISTERMAN, E. F. et al. Lipid Adjustment in the Analysis of Environmental Contaminants and Human Health Risks. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 7, p. 853–857, jul. 2005.

SCHULZ, C. et al. Revised and new reference values for environmental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German Environmental Survey on Children 2003-2006 (GerES IV). **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 212, n. 6, p. 637–647, nov. 2009.

SHARMA, E. et al. A case control study of gene environmental interaction in fetal growth restriction with special reference to organochlorine pesticides. **European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology**, v. 161, n. 2, p. 163–169, abr. 2012.

SINGH, Z. Toxic Effects of Organochlorine Pesticides: A Review. **American Journal of BioScience**, v. 4, n. 3, p. 11, 2016.

STRANGE, R. C.; JONES, P. W.; FRYER, A. A. Glutathione S-transferase: genetics and role in toxicology. **Toxicology Letters**, v. 112–113, p. 357–363, 15 mar. 2000.

STUBLESKI, J. et al. Longitudinal changes in persistent organic pollutants (POPs) from 2001 to 2009 in a sample of elderly Swedish men and women. **Environmental Research**, v. 165, p. 193–200, 2018.

SUNYER, J. et al. Serum organochlorines and urinary porphyrin pattern in a population highly exposed to hexachlorobenzene. **Environmental Health**, v. 1, n. 1, dez. 2002.

TANG, K. et al. Genetic polymorphism analysis of cytochrome P4502E1 (CYP2E1) in Chinese Han populations from four different geographic areas of Mainland China. **Genomics**, v. 95, n. 4, p. 224–229, abr. 2010.

TAVERNIERS, I.; DE LOOSE, M.; VAN BOCKSTAELE, E. Trends in quality in the analytical laboratory. II. Analytical method validation and quality assurance. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 23, n. 8, p. 535–552, set. 2004.

VRIJHEID, M. et al. Environmental pollutants and child health-A review of recent concerns. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 219, n. 4–5, p. 331–342, 2016.

WHO. **Protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services.** [s.l.: s.n.].

WIELGOMAS, B.; NAHORSKI, W.; CZARNOWSKI, W. Urinary concentrations of pyrethroid metabolites in the convenience sample of an urban population of Northern Poland. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 216, n. 3, p. 295–300, jun. 2013.

WOODRUFF, T. et al. Organochlorine Exposure Estimation in the Study of Cancer Etiology. **Environmental Research**, v. 65, n. 1, p. 132–144, abr. 1994.

YE, M. et al. Occupational Pesticide Exposures and Respiratory Health. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 10, n. 12, p. 6442–6471, 28 nov. 2013.

YE, M. et al. Associations between dietary factors and urinary concentrations of organophosphate and pyrethroid metabolites in a Canadian general population. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 218, n. 7, p. 616–626, out. 2015.

YU, X. et al. Association of prenatal organochlorine pesticide-dichlorodiphenyltrichloroethane exposure with fetal genome-wide DNA methylation. **Life Sciences**, v. 200, p. 81–86, 1 maio 2018.

ANEXO I - CAPACITAÇÃO DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE (1º dia)



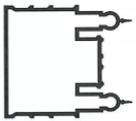
LISTA DE PRESEÇA

PAUTA: INÍCIO DAS ATIVIDADES - CAPACITAÇÃO DOS AGENTES COMUNITÁRIOS - TRABALHO DE CAMPO - OUTROS
 DATA: 05/10/2017
 HORA: 9H
 LOCAL: PSF CIDADE DOS MENINOS / DUQUE DE CAXIAS

NOME	SETOR/ORGAO	TELEFONE	E-MAIL
Ona Paula de U. Medeiros	PSF Ad. Meninos	982983662	onapaula@psfmeninos@gmail.com
Andree de N. Ceciani	PSF ad. Meninos / SES	985003033	andree@psfmeninos.com.br
Regiane Quintana M. de Souza	PSF CID. Meninos	986864026	mauricianaquintana@gmail.com
Fabiane Nunes Passare	PSF. Cl. Meninos	9165865440	
Rosaneay Maria L. B. Barbosa	PSF. Ad. Meninos	918663.8237F	
Edilene Borges de Jesus	M. Saúde - Com. Psf. ESF	999086070/99159230	gilpsf@gmail.com
Yvete de Jesus Gomes	PSF ad. Meninos		
Silvane Vatri Nobreira	CESTEN / FIOCRUZ	3598.2989	silvatri@ENSP.FIOCRUZ.br
Fonete da Silva	ESF Estado dos Meninos	985984019	fonacel@psfmeninos@gmail.com
Spuit Katie R. D. Sule	PSF / ESF	99810071	katiesule@gmail.com
Ona Cristina Gomes Rosa	CESTEN / FIOCRUZ	2598-2982	onacris@psfmeninos.com.br
ANTONIO SERGIO AUGUSTO FLORES	CESTEN / FIOCRUZ	2598-2681/2682	csenorio@psfmeninos.com.br

ANEXO II - CAPACITAÇÃO DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE (2º dia)

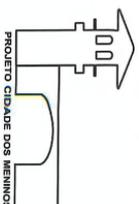




Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

LISTA DE PRESENÇA



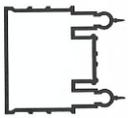
CAPACITAÇÃO DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE DA CIDADE DOS MENINOS

LOCAL: PSF CIDADE DOS MENINOS / DUQUE DE CAXIAS

DATA: 24/10/2017

HORA: 13H

NOME LEGÍVEL	TELEFONE	SETOR	EMAIL
Yviana de Siqueira Ferraz	972249680	CESTEH / FIOCRUZ	mviana.yviana@fiocruz.br
Jaime Alberto Abreu Paub Filho	992535522	CES TEH / FIOCRUZ	jaimecampaule@hotmail.com
Aurora de Góes Assis Paub Filho	99973.2151	CESTEH / FIOCRUZ	assisg@emp.fiocruz.br
Dra. Cláudia Simões Paub	9997220547	CESTEH / FIOCRUZ	anaclaudia@emp.fiocruz.br
Dr. Manoel Antônio Paub	99462-4221		manoelantoniopaub@jocru.com
Manoel Antônio Paub de Souza	986867026	PSF - CIDADE DOS MENINOS	manuelantoniopaub@gmail.com
Paula da Silva	98598.4019	PSF - Cidade dos Meninos	capacitadecid@meil.com
Dr. Paulo de Oliveira Martins	982983662	PSF - Cidade dos Meninos	paullmartins@gmail.com
Simone Rodrigues Ribeiro	916959.0190	PSF - Cidade dos Meninos	simone_r.ribeiro@hotmail.com
Patrícia Nunes P. de Saic	965865410	PSF - Cidade dos Meninos	
Rebeca Marques A.P. Barbosa	986638237	PSF - Cidade dos Meninos	
Julia Andréia P. D. Silva	998400028	PSF - CIDADE	JuliaErvbs@gmail.com



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



PROJETO CIDADE DOS MENINOS

LISTA DE PRESEÇA

CAPACITAÇÃO DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE DA CIDADE DOS MENINOS

LOCAL: PSF CIDADE DOS MENINOS / DUQUE DE CAXIAS

DATA: 24/10/2017

HORA: 13H

NOME LEGÍVEL	TELEFONE	SETOR	EMAIL
<i>Francis de Belle Gomes</i>	<i>9990860701277</i>	<i>União</i>	<i>FrancisBelle@gmail.com</i>
<i>Gilsonia Benício de Lima</i>	<i>991549306333</i>	<i>SMDC - SAB</i>	<i>gilsonia@gmail.com</i>
<i>Bruno da Silva Ferraz</i>	<i>981524805</i>	<i>SMDC - UAI MAT</i>	<i>brunoferraz99@hotmail.com</i>
<i>Fernanda Lourenço Barbosa</i>	<i>997070875</i>	<i>NASF - Eq. Espiritual</i>	<i>mandalourenco@outlook.com</i>
<i>João César Fialva</i>	<i>99207505</i>	<i>NASF - Eq. Espiritual</i>	<i>joao.fialva@gmail.com</i>
<i>Edson W. de SL</i>	<i>97618524</i>	<i>NASF (Nutricionista)</i>	<i>edsonerumor23@gmail.com</i>
<i>Selida Coelho Freitas</i>	<i>99802-4661</i>	<i>NASF (A. Social)</i>	<i>selidacoelho@hotmail.com</i>
<i>Marcia Cristina M. do Souza</i>	<i>996861026</i>	<i>PSF CID. Dos Meninos</i>	<i>marcialinaucio@hotmail.com</i>



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Estudos de Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana - CESTEH



Certificado

Certifico que _____ participou da capacitação para a equipe de atenção básica de Cidade dos Meninos, sobre os Efeitos Tóxicos dos Agrotóxicos Organoclorados sobre a Saúde Humana, organizado pela coordenação do projeto de pesquisa intitulado “Exposição Humana a Resíduos Organoclorados na Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro”, realizado nos dias 17/10/2017 e 24/10/2017, pelos profissionais do CESTEH/ENSP/FIOCRUZ, na UBS da Cidade de Meninos, com carga horária total de 8 horas.

Rio de Janeiro, 24 de outubro de 2017.

Ana Cristina Simões Rosa
Coordenadora do Projeto

Antonio Sérgio de Almeida Fonseca
Coordenador dos Serviços de Ambulatório do CESTEH

ANEXO III - REUNIÃO COM A POPULAÇÃO – 11/11/2017



ANEXO IV - COLETAS DE MATERIAL BIOLÓGICO – INÍCIO EM 22/11/17

UBS DE CIDADE DOS MENINOS



ANEXO V - TRABALHO DE CAMPO EM CAPIVARI



ANEXO VI - CARTAZES PARA DIVULGAÇÃO DA COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO

 **PARTICIPE DO**
MONITORAMENTO
DA SUA SAÚDE

Avaliação dos níveis de organoclorados (Pó de Broca) e acompanhamento clínico na população da CIDADE DOS MENINOS





INÍCIO:
22/11/2017
4ª FEIRA

As coletas de sangue e aplicação do questionário serão realizadas no PSF da Cidade dos Meninos às 2^{as}, 4^{as}, 6^{as} e último domingo de cada mês, na parte da manhã.

É NECESSÁRIO ESTAR EM JEJUM DE 8 HORAS.

Avenida Darcy Vargas, s/n - Fundação
LOCAL: Cidade dos Meninos - Duque de Caxias - RJ
(No ponto final do ônibus F.C. Redentor)

ATENÇÃO

MUDANÇA NOS DIAS DE COLETA DE SANGUE

MONITORAMENTO DA SUA SAÚDE

COLETA DE SANGUE FEITA PELA

FIOCRUZ

TERÇAS E QUINTAS

A partir das 9h

Local: PSF Cidade dos Meninos

Fazer jejum de 8h



ATENÇÃO!

MUDANÇA NOS DIAS DE COLETA DE SANGUE

MONITORAMENTO DA SUA SAÚDE

COLETA DE SANGUE FEITA PELA

FIOCRUZ

EXAMES QUE SERÃO REALIZADOS:

- Hemograma
- Hormônios
- Glicose
- Agrotóxicos

TERÇAS E QUINTAS

A partir das 9h

Local: PSF Cidade dos Meninos

Fazer jejum de 8h



ANEXO VII - QUESTIONÁRIO

Exposição Humana a Resíduos Organoclorados na Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro

Data: ___ / ___ / ___

Identificação: _____

Nome: _____

1-Identificação: _____ 2-Data: ___ / ___ / ___

4-Idade: _____

5-Sexo: 1-feminino 2-masculino

6-Nome da Mãe: _____

7-Endereço: _____

8-Bairro: _____ 9-Telefone para contato: _____

9-Raça/Etnia:

1 branco	2 negro	3 asiático	4 índio
----------	---------	------------	---------

10- Escolaridade

Não sabe/Não respondeu

Analfabeto

Ensino Fundamental

Ensino Médio

Ensino Superior

1º ano (*antigo CA*)

1º ano

Completo

2º ano (*antiga 1ª série*)

2º ano

Incompleto

3º ano (*antiga 2ª série*)

3º ano

4º ano (*antiga 3ª série*)

5º ano (*antiga 4ª série*)

6º ano (*antiga 5ª série*)

Pós graduação

7º ano (*antiga 6ª série*)

Completo

8º ano (*antiga 7ª série*)

Incompleto

9º ano (*antiga 8ª série*)

11-Há quanto tempo reside na cidade dos meninos? _____ anos ou _____ meses

12- Em quais lugares morou antes?

Estado	Cidade	Bairro	Período aproximado

13- Você trabalha?

0. Não 1. sim se não, pular para 18.

14 -Qual a sua ocupação principal? _____

15- O seu trabalho é na cidade dos meninos? 0. Não 1. sim

16- Realiza algum bico ou segundo trabalho?

0. Não 1. sim se não, pular para 18.

17- Qual? _____

18-Renda familiar mensal: _____

19 – De que tipo é a sua residência?

1-casa 2-apartamento

20-Quantos cômodos tem a sua casa? _____

21-Quantas pessoas vivem na sua casa? _____

22-Quantas crianças (menor de 10 anos) moram na sua casa? _____

Informações de saúde

23-Você está com algum problema de saúde atualmente?

0- não 1-sim se não, pular para 27

24. Qual?

Não

Alergia na pele

Acidente Vascular Cerebral (*Derrame*)

Infarto ou Ataque Cardíaco

Diabetes

Doença de Olhos (*ex: Catarata*)

Doença de Fígado (*ex: Hepatite*)

Doença Cardiovascular (*ex: Hipertensão*)

Doença Renal

Doenças Gástricas (*ex: Úlcera*)

Câncer (*especifique*) _____

Doenças Respiratórias (*ex: bronquite; asma; doença obstrutiva pulmonar crônica; enfisema pulmonar*)

Tireóide

Alterações endócrinas

outros (especifique) _____

Não sabe/Não respondeu

25-Está tomando algum medicamento?

0- não 1-sim se não, pular para 27

26-Qual? _____ 99-não sabe

27 – Vc já teve dengue?

0- não 1-sim 99-não sabe se não, pular para 29

28-Quando foi a última vez?

1-último mês 2-de 1 a 3 meses 3-de 3 a 12 meses 4-há mais de um ano 99-não sabe

29-Alguém na sua casa já teve dengue?

1-sim 0- não 99-não sabe se não, pular para 32

30-Quem? Permitir marcar mais de uma opção

1-filho(a) 2-marido/esposa 3-pai 4-mãe 5-sogra(o) 6-irmã(o)

31-Quando foi a última vez?

1-último mês 2-de 1 a 3 meses 3-de 3 a 12 meses 4-há mais de um ano 99-não sabe

32-Você tem alguma alergia?

0- não 1-sim Qual?

99- Não sabe/ não respondeu

33-Apresenta algum destes sintomas:

1	Prurido (coceira) na pele	12	Prurido (coceira) nariz/ garganta	23	Perda de apetite
2	Irritação na pele	13	Irritação nariz/ garganta	24	Sangramento
3	Ardor na pele	14	Ardor nariz/ garganta	25	Cefaleia
4	Dor no abdômen	15	Dor no peito	26	Tremores
5	Náuseas	16	Dificuldade respiratória	27	Confusão mental
6	Vômitos	17	Tontura	28	Dif. de concentração
7	Prurido (coceira) nos olhos	18	Perda de peso	29	Dif. de aprendizado
8	Irritação nos olhos	19	Fraqueza	30	Depressão
9	Ardor nos olhos	20	Dor nas pernas	31	Zumbido
10	Lacrimejamento	21	Dor articular	32	Redução de memória
11	Fotofobia (sensibilidade à luz)	22	Diarréia	33	Irritabilidade

Histórico de saúde familiar

34. Algum familiar teve câncer?

0- não 1-sim 99. Não sabe/Não respondeu.

Quem da família teve câncer?

1- Pai, qual tipo? _____

2- Mãe, qual tipo? _____

3- Avô materno, qual tipo? _____

4- Avô paterno, qual tipo? _____

5- Avó materno, qual tipo? _____

6- Avó paterno, qual tipo? _____

7- Irmão, qual tipo? _____

8- Filho, qual tipo? _____

Informações sobre exposição ambiental

Informações sobre Contato com solo

35- Tem atualmente contato com o solo da Cidade dos Meninos?

0- não 1-sim 99. Não sabe/Não respondeu. Se não, pule para 39

36- Desde quando tem contato com o solo na Cidade dos Meninos?

0- não 1-sim 99. Não sabe/Não respondeu.

37- Qual o tipo de contato com o solo?

1-mãos 2-pés 3- outros, Como? _____

38-Como teve contato com o solo?

1-plantando 2-jogando futebol 3-trabalhando 4-queimando lixo 5-outro,

Como? _____

39-Tem horta ou jardim na casa?

0- não 1-sim 99. Não sabe/Não respondeu.

40-Usa agrotóxico, pesticida?

0- não 1-sim 99. Não sabe/Não respondeu.

41-A coleta de lixo é:

0-péssimo ou inexistente 1-ruim 2-razoável 3-bom 99-não sabe/ não respondeu

Informações sobre contato com água

42-Utiliza a água do poço da Cidade dos Meninos atualmente?

0- não 1-sim 99. Não sabe/Não respondeu. Se não, pule para a 46

43-Qual a procedência da água para beber atualmente?

0-CEDAE 1.poço 2.Marinha 3. Outros, Qual? _____

44-Utiliza água do poço da Cidade dos Meninos para outros fins?

0-banho 2-lavar louça 3-cozinhar 4-desedentação animal 5-rega de jardim 6-rega de horta

45-Desde quando utiliza a água do poço da Cidade dos Meninos? _____

46-Já utilizou no passado a água do poço da Cidade dos Meninos?

0- não 1-sim 99. Não sabe/Não respondeu. Se não, pule para a 48

48-Para quais fins já utilizou no passado a água do poço da Cidade dos Meninos?

0-desedentação humana 1-banho 2-lavar louça 3-cozinhar

4-desedentação animal 5-rega de jardim 6-rega de horta 7-Outros, O quê? _____

49-O fornecimento de água é:

0-péssimo ou inexistente 1-ruim 2-razoável 3-bom 99-não sabe/ não respondeu

Informações sobre consumo de alimentos

50-Atualmente consome carne de animais criados ou abatidos na Cidade dos Meninos?

0- não 1-sim 99. Não sabe/Não respondeu. Se não, pule para a 53

51-Qual tipo de carne?

0-aves 1-suína 2-bovina 3-cabra/ bode 4-peixe 5-Outros, Quais? _____

52-Há quanto tempo consome ? _____

53- Atualmente consome ovos de animais criados na Cidade dos Meninos?

0- não 1-sim 99. Não sabe/Não respondeu. Se não, pule para a 55

54-Há quanto tempo consome ? _____

55-Atualmente consome verduras cultivadas na Cidade dos Meninos?

0- não 1-sim 99. Não sabe/Não respondeu. Se não, pule para a 57

56-Há quanto tempo consome ? _____

57-Atualmente consome legumes cultivados na Cidade dos Meninos?

0- não 1-sim 99. Não sabe/Não respondeu. Se não, pule para a 59

58-Há quanto tempo consome ? _____

59-Atualmente consome frutas cultivadas na Cidade dos Meninos?

0- não 1-sim 99. Não sabe/Não respondeu. Se não, pule para a 61

60--Há quanto tempo consome ? _____

61- Atualmente consome leite de animais criados na Cidade dos Meninos?

0- não 1-sim 99. Não sabe/Não respondeu. Se não, pule para a 63

62-Há quanto tempo consome ? _____

63-Atualmente cultiva em sua propriedade verduras, ervas, legumes ou frutas? (Cruza com 39)

0- não 1-sim 99. Não sabe/Não respondeu

Informação sobre contato com agrotóxicos

64-Você usa inseticidas na sua casa?

0- não 1-sim Qual? _____ 99. Não sabe/Não respondeu

65-Você usa inseticidas no seu trabalho?

0- não 1-sim Qual? _____ 99. Não sabe/Não respondeu

66-Onde você comprou este produto (agrotóxico)?

1- supermercado 2- loja de departamento 3- farmácia 4- mercearia 5- pela internet

6-outro _____ 99- não sabe

67-Você faz alguma mistura, diluição, manipulação no agrotóxico que você usa?

1-sim 0- não 99-não sabe

68-Você mede ou estima a quantidade de agrotóxico que vai usar?

2-mede 1- estima 0- não mede nem estima 99-não sabe

69-Você lê o rótulo das embalagens de agrotóxico que você usa?

2-freqüentemente 1-às vezes 0-nunca

70-Você lê e segue as recomendações contidas no rótulo das embalagens de agrotóxico que você usa?

2-freqüentemente 1-às vezes 0-nunca

71-Onde você costuma ver propaganda de agrotóxico?

1-televisão 2-jornal 3-revista 4-internet 5-outro: _____ 99-não sabe

72-Como você escolhe o agrotóxico que vai comprar?

1-Pelo que ele controla	4-Pela embalagem	7-Pela segurança	10-Pela facilidade para aplicação	13-Outro
2-Pelo ingrediente ativo	5-Pelo tempo que dura o efeito	8-Pela recomendação de alguém	11-Pelas instruções claras	99-não sabe
3-Pelo custo	6-Pela rapidez como funciona	9-Pelos aspectos ambientais	12-Se já tem em casa	

73-Qual o lugar onde são armazenados os agrotóxicos?

1-local arejado 2-dentro de um armário 3-local com outros materiais 4-outro: _____
99-não sabe

74-Quantos frascos de agrotóxico tem armazenados na sua casa?

1- 1 a 5 2- 6 a 10 3- mais de 10 4-outro: _____ 99-não sabe

75-Como você descarta os produtos para controle de pragas que você não vai mais utilizar?

1-Joga no ralo dentro de casa 2-Joga no ralo fora de casa 3-Joga no lixo 4-Joga na rua

5-Joga no local para lixo especial/perigoso 6-Joga em terreno baldio 7-Outro__ 99-Não sabe

76-Você costuma lavar as mãos logo após aplicar o agrotóxico?

2-freqüentemente 1-às vezes 0-nunca

77-Você acredita que o agrotóxico/ pesticida pode fazer algum mal para a saúde?

1-sim 0- não 99-não sabe

78-Você já passou mal depois de ter aplicado agrotóxico/ pesticida?

1-sim 0- não 99-não lembra se não, pular para 83.

79-Quantas vezes? _____

80-Quais os sintomas e/ou sinais que sentiu durante ou após a aplicação?

1-náuseas 2-dor de cabeça 3-vômitos 4-vertigens 5-diminuição da visão

6-diarréia 7-dores no peito 8-tremores 9-irritação da pele 10-outros: _____

81-Procurou socorro?

1-sim 0- não

82-Onde procurou socorro?

1-hospital 2-posto de saúde 3-farmácia 4-outro: _____

83-Alguém já passou mal por causa do agrotóxico/ pesticida na sua casa?

1-sim 0- não 99-não lembra se não, pular para 86

84-Quantas pessoas? _____

85-Como estas pessoas passaram mal? Permitir marcar mais de uma opção

1-náuseas 2-dor de cabeça 3-vômitos 4-vertigens 5-diminuição da visão

6-diarréia 7-dores no peito 8-tremores 9-irritação da pele 10-outros: _____

86-Você tem medo de aplicar o agrotóxico/ pesticida?

1-sim 0- não 99-não usa

87-Atenção do entrevistado:

1-orientado e atencioso 2-pouco atencioso 3-mal informado 4-muito mal informado e confuso

88-Veracidade e exatidão das respostas:

1-francas e exatas 2-provavelmente francas e exatas 3-nem sempre francas e exatas

4-poucas vezes francas e exatas 5-não foram francas e exatas

89-Atitude do entrevistado

1-cooperadora e interessada 2-cooperador 3-indiferente 4-não cooperadora

ANEXO VIII



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA RESPONSÁVEL DE MENOR (Resolução nº466/12 do Conselho Nacional de Saúde)

Gostaríamos de convidar a criança ou adolescente sob sua responsabilidade para participar da pesquisa: “Exposição Humana a Resíduos Organoclorados na Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro”. Esta pesquisa está sendo desenvolvida pela pesquisadora Ana Cristina S. Rosa e sua equipe técnica, funcionários da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ), sendo o Ministério da Saúde a instituição financiadora e coparticipante da pesquisa.

A participação da criança ou adolescente não é obrigatória e ela está sendo convidada a participar deste projeto por morar hoje na região da Cidade dos Meninos em Duque de Caxias. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com as instituições envolvidas. Contudo, a sua participação é muito importante para a realização da pesquisa e você não pagará nada pelas análises. Ao final da pesquisa cada participante receberá os resultados das suas análises (o participante possui a opção de tomar ou não conhecimento das informações dos resultados, de acordo com a Resolução CNS 340/04), ficando terminantemente proibida a liberação das informações confidenciais a terceiros, que não sejam as instituições que desenvolvem ou financiam a pesquisa.

O principal objetivo deste trabalho é a avaliação dos níveis de organoclorados na população da região visando contribuir para a compreensão do estado de saúde geral desse grupo, buscando a relação entre avaliações clínicas (incluindo seu hemograma), características genéticas (herança familiar) e consequências existentes, com os indicadores para estas substâncias. Será avaliada a herança genética através dos genes CYP1A1, CYP1B1, GSTM1, GSTT1 E GSTP1 das referidas enzimas. Esses genes não têm caráter diagnóstico e servem para verificar se existe ou não associação entre os resultados dos indicadores e os genéticos. Você poderá a qualquer momento pedir informações e esclarecimentos sobre os resultados genéticos à pesquisadora e sua equipe técnica.

A participação da criança e adolescente nesta etapa da pesquisa consistirá em: a) responder às perguntas feitas durante a aplicação de um questionário, que leva em torno de 20 minutos para ser respondido, b) fornecer amostra de 50 ml urina para análise. A urina será coletada em frascos de plástico, em banheiro reservado e nenhum desconforto deverá ocorrer neste procedimento e c) amostra de 5 ml de sangue.

Os riscos da coleta de sangue são exatamente os mesmos que você tem quando coleta sangue para exames que costuma fazer: a criança ou adolescente poderá sentir um ligeiro desconforto de dor, com pequena ardência no local pela picada da agulha. Para evitar a possibilidade de inchaço, edema ou infecção, a coleta será realizada por profissional capacitado e em local que já é dedicado a atenção à saúde, como o Posto de Saúde, serão utilizados materiais descartáveis, O menor também será orientado sobre não pegar peso ou fazer força por uns minutos. Para que ele(a) não se sinta discriminado, se alguma pergunta do questionário o deixar constrangido, poderá não responder. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre a participação do menor. Ele (a) será identificado(a) apenas por um número de identificação. Os dados do questionário respondido serão reproduzidos apenas em publicações científicas, respeitando-se o sigilo do nome do menor. Somente a equipe técnica e o membro da equipe integrante do Ministério da Saúde terão conhecimento dos dados. As amostras de sangue e/ ou urina serão utilizadas única e exclusivamente para as análises do projeto aqui descrito, por cinco anos após o término da pesquisa, depois deste tempo, ou a seu pedido, as amostras serão descartadas conforme a Resolução 441/11. Ao final da pesquisa, todos os dados gerados serão mantidos em arquivo por pelo menos 5 anos, conforme Resolução 466/12 e orientações do CEP/ENSP, ao final dos quais serão descartados (conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes), ou a qualquer tempo, sem ônus ou prejuízo, caso o participante da pesquisa queira retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico, conforme orientação da resolução CNS no.441/11. Para retirar o seu consentimento basta entrar em contato com o pesquisador responsável.

Os benefícios relacionados com a participação da criança ou adolescente nessa etapa referem-se à possibilidade de identificação das quantidades de organoclorados que a população da Cidade dos Meninos apresenta, e um melhor conhecimento da situação de saúde dos moradores da região. Além disso, você também estará contribuindo para uma melhor compreensão sobre um problema que atinge nossa sociedade atual. Se os resultados das análises indicarem a necessidade de atendimento médico, o menor será encaminhado para atendimento individual por profissional médico ou da área de saúde apropriado do SUS, que terá acesso aos seus dados neste projeto para ajudá-lo, seja no posto do Programa de Saúde da Família e caso necessário, no ambulatório da Fiocruz.

Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação.

Os resultados da pesquisa serão divulgados em palestras dirigidas ao público participante e resultados de análises para os entrevistados, em mãos, em envelope lacrado.

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de ética em Pesquisa da ENSP. O Comitê de Ética é a instância que tem por objetivo defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Desta forma o comitê tem o papel de avaliar e monitorar o andamento do projeto de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade.

Informamos que esta pesquisa atende e respeita os direitos previstos no Estatuto da Criança e do Adolescente- ECA, Lei Federal nº 8069 de 13 de julho de 1990, sendo eles: à vida, à saúde, à alimentação, à educação, ao esporte, ao lazer, à profissionalização, à cultura, à dignidade, ao respeito, à liberdade e à convivência familiar e comunitária. Garantimos também que será atendido o Artigo 18 do ECA: “É dever de todos velar pela dignidade da criança e do adolescente, pondo-os a salvo de qualquer tratamento desumano, violento, aterrorizante, vexatório ou constrangedor.”

Tel e Fax - 21- 25982863

E-Mail: cep@ensp.fiocruz.br

<http://www.ensp.fiocruz.br/etica>

Endereço: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/ FIOCRUZ, Rua Leopoldo Bulhões, 1480 –Térreo
Manguinhos - Rio de Janeiro – RJ - CEP: 21041-210

Nome e Assinatura do Pesquisador de Campo

Contato com o pesquisador responsável, Ana Cristina S. Rosa:

Tel: (21)25982982| 25982991

e-mail: anacris@ensp.fiocruz.br

_____, de _____ de _____

_____ (nome do responsável pelo participante da pesquisa por extenso),
tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo com a participação voluntária da criança ou do adolescente _____ sob minha responsabilidade na pesquisa descrita acima.

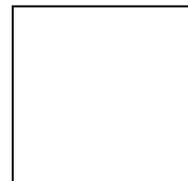
Assinatura do participante da pesquisa

Nome do participante:

ou impressão datiloscópica

Assinatura de testemunha no caso de participante não alfabetizado

Nome da testemunha:



**TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE) PARA MENORES DE 14 A 17
(Resolução nº466/12 do Conselho Nacional de Saúde)**

Para crianças e adolescentes (maiores de 6 anos e menores de 18 anos) e para legalmente incapaz.

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Exposição Humana a Resíduos Organoclorados na Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro”, coordenada pela pesquisadora Ana Cristina S. Rosa e sua equipe técnica, funcionários da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ), sendo o Ministério da Saúde a instituição financiadora e coparticipante da pesquisa. Seu responsável permitiu que você participe.

Queremos saber se as substâncias que estão presentes na região onde você vive afetam a saúde desta população. Você só precisa participar da pesquisa se quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir. As crianças que irão participar desta pesquisa têm de zero a dezoito anos de idade.

A pesquisa será feita na Cidade dos Meninos e esta etapa da pesquisa consistirá em: a) responder às perguntas feitas durante a aplicação de um questionário, que leva em torno de 20 minutos para ser respondido, b) fornecer amostra de 50 ml urina para análise. A urina será coletada em frascos de plástico, em banheiro reservado e nenhum desconforto deverá ocorrer neste procedimento e c) amostra de 5 ml de sangue.

Os riscos da coleta de sangue são exatamente os mesmos que você tem quando coleta sangue para exames que costuma fazer: e você poderá sentir um ligeiro desconforto de dor, com pequena ardência no local pela picada da agulha. Para evitar a possibilidade de inchaço, edema ou infecção, a coleta será realizada por profissional capacitado e em local que já é dedicado a atenção à saúde, como o Posto de Saúde, serão utilizados materiais descartáveis, Você também será orientado sobre não pegar peso ou fazer força por uns minutos. Você não precisa responder o questionário se não quiser. Você será identificado(a) apenas por um número de identificação. Os benefícios relacionados com sua participação nessa etapa referem-se à possibilidade de identificação das quantidades de organoclorados que a população da Cidade dos Meninos apresenta, e um melhor conhecimento da situação de saúde dos moradores da região. Além disso, você também estará contribuindo para uma melhor compreensão sobre um problema que atinge nossa sociedade atual. Se os resultados das análises indicarem a necessidade de atendimento médico, o menor será encaminhado para atendimento individual por profissional médico ou da área de saúde apropriado do SUS, que terá acesso aos seus dados neste projeto para ajudá-lo, seja no posto do Programa de Saúde da Família e caso necessário, no ambulatório da FioCruz.

Informamos que esta pesquisa atende e respeita os direitos previstos no Estatuto da Criança e do Adolescente- ECA, Lei Federal nº 8069 de 13 de julho de 1990, sendo eles: à vida, à saúde, à alimentação, à educação, ao esporte, ao lazer, à profissionalização, à cultura, à dignidade, ao respeito, à liberdade e à convivência familiar e comunitária. Garantimos também que será atendido o Artigo 18 do ECA: “É dever de todos velar pela dignidade da criança e do adolescente, pondo-os a salvo de qualquer tratamento desumano, violento, aterrorizante, vexatório ou constrangedor.”

Tel e Fax - 21- 25982863

E-Mail: cep@ensp.fiocruz.br

http://www.enps.fiocruz.br/etica

Endereço: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/ FIOCRUZ, Rua Leopoldo Bulhões, 1480 –Térreo Manginhos - Rio de Janeiro – RJ - CEP: 21041-210

Nome e Assinatura do Pesquisador de Campo

Contato com o pesquisador responsável, Ana Cristina S. Rosa:

Tel: (21)25982982| 25982991

e-mail: anacris@ensp.fiocruz.br

_____, de _____ de _____
CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Eu _____ aceito participar da pesquisa “Exposição Humana a Resíduos Organoclorados na Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro”.

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar com raiva de mim.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Assinatura do participante da pesquisa

Nome do participante:

ou impressão datiloscópica

Assinatura de testemunha no caso de participante não alfabetizado

Nome da testemunha:



TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE) PARA MENORES DE 10 A 13
(Resolução nº466/12 do Conselho Nacional de Saúde)

Para crianças e adolescentes (maiores de 6 anos e menores de 18 anos) e para legalmente incapaz.



Qual é a dessa pesquisa?



Sabe aquele pó de broca? São substâncias organocloradas que foram deixadas em Cidade dos Meninos, há muito tempo, e queremos investigar se elas fazem mal pra saúde das pessoas que vivem lá. Seu responsável autorizou você a participar, mas você participa se quiser.



Se eu quiser participar, o que eu tenho que fazer?



Pra participar você precisa responder às perguntas de um questionário, que leva em torno de 20 minutos, mas você responde se quiser; fornecer amostra de 50 mL urina e amostra de 5 mL de sangue. Tudo será coletado reservadamente. Você poderá sentir uma dor pequena pela picada da agulha. Todo trabalho mantém sua identificação reservada, ninguém vai saber que você participou, só quem está na equipe.



Informamos que esta pesquisa atende e respeita os direitos previstos no Estatuto da Criança e do Adolescente- ECA, Lei Federal nº 8069 de 13 de julho de 1990, sendo eles: à vida, à saúde, à alimentação, à educação, ao esporte, ao lazer, à profissionalização, à cultura, à dignidade, ao respeito, à liberdade e à convivência familiar e comunitária. Garantimos também que será atendido o Artigo 18 do ECA: “É dever de todos velar pela dignidade da criança e do adolescente, pondo-os a salvo de qualquer tratamento desumano, violento, aterrorizante, vexatório ou constrangedor.”

E-Mail: cep@ensp.fiocruz.br
<http://www.ensp.fiocruz.br/etica>
Tel e Fax - 21- 25982863

Endereço: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/ FIOCRUZ, Rua Leopoldo Bulhões, 1480 Manguinhos - Rio de Janeiro – RJ - CEP: 21041-210

Nome e Assinatura do Pesquisador de Campo
Contato com o pesquisador responsável, Ana Cristina S. Rosa:
Tel: (21)25982982| 25982991
e-mail: anacris@ensp.fiocruz.br

_____, de _____ de _____

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Eu _____ aceito participar da pesquisa “Exposição Humana a Resíduos Organoclorados na Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro”.

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar com raiva de mim.

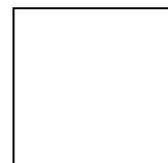
Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Assinatura do participante da pesquisa
Nome do participante:

ou impressão datiloscópica

Assinatura de testemunha no caso de participante não alfabetizado
Nome da testemunha:



TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE) PARA MENORES DE 6 A 9
(Resolução nº466/12 do Conselho Nacional de Saúde)

Para crianças e adolescentes (maiores de 6 anos e menores de 18 anos) e para legalmente incapaz.



O que é essa pesquisa?



É sobre as substâncias organocloradas que foram deixadas em Cidade dos Meninos, há muito tempo, e se elas fazem mal pra saúde das pessoas que vivem lá. Seu responsável autorizou você a participar, mas você participa se quiser.



O que eu tenho que fazer pra participar?



Pra participar você precisa responder às perguntas de um questionário, que demora o tempo de um desenho, mas você responde se quiser; fornecer um potinho de urina e um tubinho de sangue. Tudo será coletado só com você e seu responsável. Você poderá sentir uma dor pequena pela picada da agulha. Todo trabalho mantém seu nome escondido, ninguém vai saber que você participou, só quem está na equipe.



Essa pesquisa atende e respeita os direitos previstos no Estatuto da Criança e do Adolescente- ECA. Garantimos também que será atendido o Artigo 18 do ECA: “É dever de todos velar pela dignidade da criança e do adolescente, pondo-os a salvo de qualquer tratamento desumano, violento, aterrorizante, vexatório ou constrangedor.”

E-Mail: cep@ensp.fiocruz.br
<http://www.ensp.fiocruz.br/etica>
Tel e Fax - 21- 25982863

Endereço: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/ FIOCRUZ, Rua Leopoldo Bulhões, 1480 –Térreo Manguinhos - Rio de Janeiro – RJ - CEP: 21041-210

Nome e Assinatura do Pesquisador de Campo

Contato com o pesquisador responsável, Ana Cristina S. Rosa:

Tel: (21)25982982| 25982991

e-mail: anacris@ensp.fiocruz.br

_____, de _____ de _____

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Eu _____ aceito participar da pesquisa “Exposição Humana a Resíduos Organoclorados na Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro”.

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar com raiva de mim.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Assinatura do participante da pesquisa

Nome do participante:

ou impressão datiloscópica

Assinatura de testemunha no caso de participante não alfabetizado

Nome da testemunha:



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA PARTICIPANTE ADULTO
(Resolução nº466/12 do Conselho Nacional de Saúde)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa: “Exposição Humana a Resíduos Organoclorados na Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro”. Esta pesquisa está sendo desenvolvida pela pesquisadora Ana Cristina S. Rosa e sua equipe técnica, funcionários da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ), sendo o Ministério da Saúde a instituição demandante e coparticipante da pesquisa.

Você está sendo convidado a participar deste projeto por morar hoje na região da Cidade dos Meninos em Duque de Caxias. Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com as instituições envolvidas. Contudo, a sua participação é muito importante para a realização da pesquisa e você não pagará nada pelas análises. Ao final da pesquisa cada participante receberá os resultados das suas análises (o participante possui a opção de tomar ou não conhecimento das informações dos resultados, de acordo com a Resolução CNS 340/04), ficando terminantemente proibida a liberação das informações confidenciais a terceiros, que não sejam as instituições que desenvolvem ou financiam a pesquisa.

O principal objetivo deste trabalho é a avaliação dos níveis de organoclorados na população da região visando contribuir para a compreensão do estado de saúde geral desse grupo, buscando a relação entre avaliações clínicas (incluindo seu hemograma), características genéticas (herança familiar) e consequências existentes, com os indicadores para estas substâncias. Será avaliada a herança genética através dos genes CYP1A1, CYP1B1, GSTM1, GSTT1 E GSTP1 das referidas enzimas. Esses genes não têm caráter diagnóstico e servem para verificar se existe ou não associação entre os resultados dos indicadores e os genéticos. Você poderá a qualquer momento pedir informações e esclarecimentos sobre os resultados genéticos à pesquisadora e sua equipe técnica.

Sua participação nesta etapa da pesquisa consistirá em: a) responder às perguntas feitas durante a aplicação de um questionário, que leva em torno de 20 minutos para ser respondido, b) fornecer amostra de 50 ml urina para análise. A urina será coletada em frascos de plástico, em banheiro reservado e nenhum desconforto deverá ocorrer neste procedimento e c) amostra de 5 ml de sangue.

Os riscos da coleta de sangue são exatamente os mesmos que você tem quando coleta sangue para exames que costuma fazer: você poderá sentir um ligeiro desconforto de dor, com pequena ardência no local pela picada da agulha. Para evitar a possibilidade de inchaço, edema ou infecção, a coleta será realizada por profissional capacitado e em local que já é dedicado a atenção à saúde, como o Posto de Saúde, serão utilizados materiais descartáveis, você também será orientado sobre não pegar peso ou fazer força por uns minutos. Para que você não se sinta discriminado, se alguma pergunta do questionário o deixar constrangido você poderá não responder a ela. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Você será identificado apenas por um número de identificação. Os dados do questionário por você respondido serão reproduzidos apenas em publicações científicas, respeitando-se o sigilo do seu nome. Somente a equipe técnica e o membro da equipe integrante do Ministério da Saúde terão conhecimento dos dados. As amostras de sangue e/ ou urina serão utilizadas única e exclusivamente para as análises do projeto aqui descrito, por cinco anos após o término da pesquisa, depois deste tempo, ou a seu pedido, as amostras serão descartadas conforme a Resolução 441/11. Ao final da pesquisa, todos os dados gerados serão mantidos em arquivo por pelo menos 5 anos, conforme Resolução 466/12 e orientações do CEP/ENSP, ao final dos quais serão descartados (conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes), ou a qualquer tempo, sem ônus ou prejuízo, caso o participante da pesquisa queira retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico, conforme orientação da resolução CNS no.441/11. Para retirar o seu consentimento basta entrar em contato com o pesquisador responsável.

Os benefícios relacionados com a sua participação nessa etapa referem-se à possibilidade de identificação das quantidades de organoclorados que a população da Cidade dos Meninos apresenta, e um melhor conhecimento da situação de saúde dos moradores da região. Além disso, você também estará contribuindo para uma melhor compreensão sobre um problema que atinge nossa sociedade atual. Se os resultados das análises indicarem a necessidade de atendimento médico, você será encaminhado para atendimento individual por profissional médico ou da área de saúde apropriado do SUS, que terá acesso aos seus dados neste projeto para ajudá-lo, seja no posto do Programa de Saúde da Família e caso necessário, no ambulatório do Cesteh, na Fiocruz.

Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação.

Os resultados da pesquisa serão divulgados em palestras dirigidas ao público participante e resultados de análises para os entrevistados, em mãos, em envelope lacrado.

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de ética em Pesquisa da ENSP. O Comitê de Ética é a instância que tem por objetivo defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Desta forma o comitê tem o papel de avaliar e monitorar o andamento do projeto de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade.

Assinalar abaixo com um X conforme o seu desejo:

	Eu QUERO	Eu NÃO QUERO
Tomar conhecimento dos resultados		
Responder o questionário		
Doar uma amostra de urina		
Doar uma amostra de sangue		

Tel e Fax - 21- 25982863

E-Mail: cep@ensp.fiocruz.br

http://www.ensp.fiocruz.br/etica

Endereço: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/ FIOCRUZ, Rua Leopoldo Bulhões, 1480 –Térreo Manginhos - Rio de Janeiro – RJ - CEP: 21041-210

Nome e Assinatura do Pesquisador de Campo

Contato com o pesquisador responsável, Ana Cristina S. Rosa:

Tel: (21)25982982| 25982991

e-mail: anacris@ensp.fiocruz.br

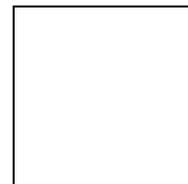
_____, de _____ de _____

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa, e concordo em participar.

Assinatura do participante da pesquisa

Nome do participante:

ou impressão datiloscópica



Assinatura de testemunha no caso de participante não alfabetizado

Nome da testemunha:

ANEXO IX - Doenças autorrelatadas (em %) n=716

