Revista Científica Interdisciplinar. ISSN: 2526-4036
Nº3, volume 8, artigo nº 4, Julho/Setembro 2023
D.O.I: http://dx.doi.org/10.51721/2526-4036/v8n3a4

DESREGULADORES ENDÓCRINOS E FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA: O QUE HÁ DE EVIDÊNCIAS?

ENDOCRINE DISRUPTORS AND OVARIAN FAILURE PREMATURE: WHAT'S THE EVIDENCE?

Maria Clara Teixeira Siqueira

Graduanda do Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana de São Carlos (FAMESC) - Unidade Bom Jesus do Itabapoana, mclaratsiqueira@gmail.com

Mariana Alves Gama Souza da Silva

Graduanda do Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana de São Carlos (FAMESC) - Unidade Bom Jesus do Itabapoana, mariana.alvesgama@gmail.com

Milena Borges de Abreu Egidio

Graduanda do Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana de São Carlos (FAMESC) - Unidade Bom Jesus do Itabapoana, milena_bae@homail.com

Bianca Magnelli Mangiavacchi

Professora orientadora da Faculdade Metropolitana de São Carlos (FAMESC) - Unidade Bom Jesus do Itabapoana, bmagnelli@gmail.com

Vânia Lúcia Carrara Lacerda

Professora orientadora da Faculdade Metropolitana de São Carlos (FAMESC) - Unidade Bom Jesus do Itabapoana, vanialuciacarrara@yahoo.com.br

Andressa Canzain Lopes Lubanco

Professora orientadora da Faculdade Metropolitana de São Carlos

(FAMESC) - Unidade Bom Jesus do Itabapoana,
andressacanzian@hotmail.com

RESUMO

Os desreguladores endócrinos (DE) são substâncias químicas, como, os pesticidas, os alquifenois, os compostos poliaromáticos, os metais tóxicos e alguns fitoterápicos são capazes de mimetizarem a hormônios sexuais femininos e masculinos podendo causar desbalanço hormonal mesmo que em baixíssimas doses no corpo humano, desencadeando até na falência ovariana prematura (FOP). Têm-se como objetivo apresentar as evidências estudadas sobre os compostos mais comuns que são capazes de causar FOP e sua repercussão no âmbito industrial e social; foi realizado uma busca em base de dados eletrônicas como Google Scolar, Scielo, Lilacs e Pubmed. Foram considerados 14 trabalhos que associavam os desreguladores endócrinos com a FOP, no período de 2007 a 2023; dentre trabalhos coletados demonstraram que a maioria das mulheres inférteis analisadas possui maior concentração dos desreguladores endócrinos no organismo, e estes mesmos são armazenados em maior quantidade no tecido adiposo, porém também foram encontrados em outras estruturas como ovário, cabelo, fígado e rim. Além das FOP, os DE são capazes de contribuir para distúrbios da tireoide, desenvolvimento de diabetes mellitus e síndrome dos ovários policísticos. O uso desses componentes nas indústrias e no dia a dia da comunidade deve ser extinguido, uma vez que possa trazer consequências severas para o organismo humano e até mesmo para a natureza.

Palavras-chave: desreguladores endócrinos; FOP e agentes químicos.

ABSTRACT

Endocrine disruptors (ED) are chemical substances such as pesticides, alkyphenols, polyaromatic compounds, toxic metals and some herbal medicines that are capable of mimicking female and male sex hormones and can cause hormonal imbalance even at very low doses in the human body., even triggering premature ovarian failure (POF). The objective is to present tested evidence on the most common compounds that can cause FOP and its repercussions in the industrial and social spheres; A search was carried out in electronic databases such as Google Scielo, Scielo, Lilacs and Pubmed. We considered 14 works that associated endocrine disruptors with FOP, in the period from 2007 to 2023; Among the pathogenic works that most infertile women remain, it has a higher concentration of endocrine disruptors in the body, and these are stored in greater quantities in adipose tissue, but they were also found in other structures such as the ovary, hair, liver and kidney. In addition to FOP, EDs can contribute to thyroid disorders, development of diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. The use of these components in the induced and in the daily life of the community must be extinguished since it can have several consequences for the human body and even for nature.

Keywords: endocrine disruptors; FOP and chemical agents.

INTRODUÇÃO

Os desreguladores endócrinos (DE) são substâncias químicas, sejam naturais, sejam artificiais tais como: os pesticidas, os alquifenois, os compostos poliaromáticos, os metais tóxicos e alguns fitoterápicos. Esses compostos são capazes de mimetizar hormônios sexuais femininos e masculinos. A exposição contínua a esses agentes pode ocasionar disfunções no eixo hipotálamo-hipófise-gonodal (HHG) e, consequentemente, alterar negativamente processos metabólicos do organismo humano. Os efeitos dos disruptores artificias no organismo mais descritos e pesquisados são a respeito da obesidade; cardiopatias; síndrome do ovário policístico, tireoidopatias e câncer. (BARROS *et al*, 2019).

É importante entender que das mais variadas modificações possíveis, os DE interferem no sítio de ligação dos hormônios sexuais e de seus receptores – bloqueado o e impedindo-o de ser ativado, mesmo com a presença do hormônio natural - , para mais, eles desregulam a funcionalidade das enzimas responsáveis pelo metabolismo celular, ativando mecanismos de apoptoses e epigenéticos (metilação do DNA, modificação de microRNA e de histonas). Dos DE's supracitados, destacam-se o Bisfenol A (BPA), associado ou não aos Ftalatos e aos Parabenos, muito encontrados em plásticos, policarbonatos, embalagens de remédios e resinas, além de pesticidas, herbicidas, fungicidas e as dioxinas, que causam interferências no delicado balanço do sistema hormonal do ser humano, têm ações lesivas de curto, médio e longo prazo ainda desconhecias, mas bastante prejudiciais. Ademais, possuem a capacidade de provocar a falência ovariana precoce (FOP) mesmo em baixíssimas doses, desencadeando alterações enzimáticas que são responsáveis pela diminuição tissular de magnésio, fósforo e outros micronutrientes, comprometendo também, o funcionamento e a síntese do estrogênio.

O sistema reprodutor feminino é constituído por ovários, tubas uterinas, útero, vagina e genitália externa. Desde o nascimento estes órgãos estão desenvolvidos de forma parcial e permanecem em estado de repouso até a puberdade. Nesta fase, a hipófise inicia a produção dos hormônios gonadotróficos tendo como marca inicial a menarca, primeira menstruação. O estrogênio e a progesterona são os hormônios produzidos pelos ovários, e estes controlam grande parte da estrutura e das funções dos órgãos do aparelho reprodutor feminino.

Entre elas podemos citar: proliferação, diferenciação e secreção de células epiteliais. Outros hormônios que atuam em diversos órgãos do corpo, inclusive nos

ovários são os produzidos pela hipófise: hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH). Sua produção ocorre porque o hipotálamo, através do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), ativa a hipófise que por sua vez estimula as células gonadotróficas a produzirem o FSH e o LH. No ciclo menstrual, uma das consequências de diminuição de progesterona, por falta de estímulo de LH, é a menstruação. Assim como a progesterona tem alteração direta pelo LH, altas taxas de estrogênio circulante inibem a liberação de FSH pela hipófise. O ciclo menstrual seguinte se inicia quando o estrogênio reduz no sangue e o FSH é liberado em quantidades maiores, estimulando o crescimento de outro grupo de folículos. Porém, quando o estímulo de LH continua há o desenvolvimento do corpo lúteo, glândula endócrina temporária, são alterados os níveis de progesterona e estrogênio levando a uma gestação. (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017)

A FOP, também chamada de Insuficiência Ovariana Prematura, segundo a Associação Médica Brasileira (AMB), é definida como um distúrbio gonadal feminino em que há disfunção ovariana precoce – antes dos 40 anos –. Esta patologia acomete cerca de 1% das mulheres e apresenta uma clínica variada, mas cursa principalmente com infertilidade, amenorreia e sintomas por deficiência de estrogênio tal como osteoporose, diminuição de libido e atrofia vaginal.

Os metais tóxicos (MT), por sua vez, são elementos químicos tais como o chumbo, mercúrio, cádmio, cromo e níquel que possuem alta densidade. Embora encontrados na natureza, as atividades industriais e antropogênicas alteram a biodisponibilidade desses materiais e assim leva a um maior contato entre os seres humanos e níveis tóxicos dessas substâncias. Entrando também como um desregulador endócrino, há evidências que estes – apesar de não terem uma fisiopatologia completamente esclarecidas – são responsáveis à maior incidência de falência ovariana precoce e infertilidade.

Estudos mostram que a exposição a esses metais, seja por contaminação ambiental seja ocupacional está relacionado à redução da contagem de folículos ovarianos. Além disso, alguns metais tóxicos, como o chumbo e o cádmio, podem ter efeitos tóxicos diretos sobre as células ovarianas, alterando o DNA e prejudicando a função hormonal. Tal fato é tão importante que as Organizações das Nações Unidas (ONU) promovem a cooperação internacional para lidar com a ameaça representada pelos metais tóxicos. Por exemplo, em 2017, entrou em vigor na Convenção de Minamata um tratado global que visa proteger a saúde humana e o meio ambiente dos efeitos

adversos da exposição ao mercúrio.

Dito isso, entende-se a importância de pesquisas aprofundadas sobre DE's. Uma vez que seus efeitos adversos, ainda muitos desconhecidos, se correlacionam com alterações metabólicas, físicas e psíquicas humanas.

MATERIAL E MÉTODOS

A fim de identificar a relação entre os DE e a FOP, realizou-se uma pesquisa criteriosa em quatro etapas com os seguintes descritores: desreguladores endócrinos; falência ovariana prematura e agentes químicos. A primeira etapa consiste na definição de objetivo e temática abordada. A segunda compreende a realização de uma busca sistemática em diversas fontes de informações tais como periódicos científicos, livros acadêmicos e em base de dados eletrônicos Scielo, Pubmed, Google Scholar e Lilacs.

A terceira e quarta etapas abrangem a seleção de publicações relevantes e atualizadas com análise e organização das informações. Assim, foram selecionadas 14 fontes no período entre 2007 e 2023, que atendiam ao critério de associação dos DE com acometimento ovariano.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Plásticos, pesticidas, agrotóxicos, fármacos e subprodutos industriais são expositores desses componentes contaminantes que se acumulam no organismo através de consumo de alimentos, pele, respiração e transmissão materno-fetal sobrecarregando o organismo com a exposição prolongada e desencadeando alterações na homeostase metabólica. Vale informar que o BPA é um contaminante emergente que provém do uso cumulativo de substâncias relacionadas ao sistema de tratamento de águas.

Segundo dados, no Brasil, apenas 43% da população possui acesso a tratamento e coleta de esgoto e 12% utilizam fossa séptica o que indica que 45% da população possui esgotamento sanitário inadequado, sendo este um importante armazenador e associados de substâncias tóxicas. Também pode contaminar alimentos e bebidas, pois é utilizado na fabricação de plásticos com policarbonato e em resinas epóxi que recobrem internamente latas de produtos alimentícios. Dito isto, podemos verificar que a exposição

humana ao BPA é generalizada, tanto que já foi possível ser identificado no soro de gestantes, no líquido amniótico de seus fetos e no sangue de cordão umbilical ao nascimento. 95% das amostras de urina da população americana e em concentrações consideradas biologicamente ativas.

Apesar do conceito de toxicologistas que os efeitos de substâncias tóxicas não são diretamente proporcionais a dose ingerida, diversos estudos com DE mostram que, deforma semelhante aos hormônios, eles possuem ações significativas mesmo em doses muitas baixas, tanto na proliferação celular quanto no seu desenvolvimento , dita a curva dose-resposta do tipo bifásica, com formato de U ou U invertido. Com relação ao período de exposição os adultos estão menos susceptíveis do que fetos e lactentes visto que possuem alguns mecanismos protetores como: mecanismo de reparo do DNA, presença de enzimas detoxificantes eficientes, maturidade hepática e proteção da barreira hematoencefálica. (HOHL, 2022)

Os estudos mais recentes demonstram concordância, e citam, que mulheres inférteis possuem maior concentração desse componente no organismo, quando comparadas às férteis. Por comprometer o eixo HHG, há o desbalanço significativo dos hormônios folículo estimulante, luteinizante, além dos níveis de prolactina, progesterona e andrógenos sendo mais um potencial risco da falência precoce ovariana. Somado a isso, os trabalhos confirmam que a exposição ao BPA, desde a vida intrauterina, pode desencadear não só FOP, mas também, distúrbios de tireoide, síndrome dos ovários policísticos e diabetes mellitus, constituindo um somatório prejudicial à saúde da mulher.

Corrobora-se a isso, um estudo realizado na Dinamarca, em 2015, comprovando que, mulheres abaixo de 40 anos, trabalhadoras de fábricas de plásticos, são mais propensas a procurar assistência médica alegando problemas com fertilidade, comparando-as com mulheres não trabalhadores neste mesmo ambiente com mesma faixa etária. Para mais, compreende-se que alterações no mecanismo regulatório hormonal impactam física e psicologicamente. A sobrecarga emocional negativa ocasionado pela FOP transcorre sobretudo na feminilidade e no que diz respeito ao desejo da maternidade uma vez que essas mulheres enfrentam a frustração da diminuição da fertilidade muitas vezes sem uma causa esclarecida. (SPECHT, 2015)

Ademais, alguns estudos preliminares alegam que o BPA foi detectado em doses elevadas tanto no líquido amniótico quanto na unidade placentária materno-fetal. Para mais, em 2008, pesquisadores tentaram relacionar erros de segregação e translocações cromossômicas além da hiperplodia nos oócitos dos ratos causados pelos efeitos nocivos

da exposição indevida e prolongada ao BPA a partir de gaiolas de plásticos velhas e bebedouros plásticos. E, tal estudo concluiu que a exposição intrauterina ao BPA aparenta interferir no controle da primeira fase de recombinação mitótica dos oócitos, por conseguinte, há o aumento dos riscos da separação cromossômicas e erros de maturação oocitária em mulheres adultas e como resultado à falência ovariana precoce. (EICHENLAUB-RITTER *et* al, 2008)

O mesmo estudo implicou que estrogênios sintéticos interferem negativamente na translocação cromossômica, regulação da foliculogenese e na homeostase de todo ciclo folículo-ovariano. Diferente dos outros disruptores endócrinos, o BPA é excretado rapidamente do organismo, contudo mesmo em baixas doses foi sugestionado por Eichenlaub-Ritter *et* al, em 2008 que mesmo em baixas doses de BPA e a exposição prolongada aumentariam a aneuploidia de forma significante nos ratos. Deve-se levar em conta também que, no geral, ainda há a exposição a componentes sinérgicos ao BPA que podem causar importantes modificações químicas e genéticas tais como metilação e polimorfismo do DNA. (EICHENLAUB-RITTER *et* al, 2008)

Recorda-se que os DE são substâncias capazes de alterar a produção, liberação, transporte e metabolização de hormônios naturais devido sua semelhança estrutural com componentes inerentes do organismo. Com a exposição continua esses químicos acumulam-se no tecido adiposo e estes passam a secretar tais hormônios artificias alterando o metabolismo celular e, em maior escala, corporal.

Para além do BPA, existem alguns estudos que sugerem que a exposição a metais tóxicos pode estar associada a uma maior incidência de FOP em mulheres. Ao aumento da concentração dessas substâncias no organismo, aguda ou gradual há reflexos nocivos nos sistemas reprodutivo, endócrino, neurológico e enzimático. Contudo, a gravidade das alterações ovarianas é interdependente do tempo de exposição, dose, idade e fase reprodutiva (COSTA *et al*, 2020).

Diferentemente dos BPA, os metais tóxicos são de difícil eliminação. Pesquisas realizadas tanto em 2002 por KAZANTZIS quanto em 2021 por UPSON *et al* analisaram a relação entre a exposição ao cádmio, chumbo e mercúrio e a reserva ovariana em mulheres em idade reprodutiva que viviam em áreas com exposição a esses metais tóxicos. Os resultados, foram concordantes ao mostrarem que as mulheres com níveis mais altos desses metais em seus cabelos tinham uma contagem significativamente menor de folículos ovarianos e uma maior incidência de falência ovariana precoce em comparação com mulheres com níveis mais baixos de metais tóxicos. Ademais, o

mercúrio afeta a produção de gonadotrofinas e interfere no controle gonadal e hormonal uma vez armazenado em regiões sensíveis tal como a hipófise. Se, armazenado no ovário, alterará a produção de progesterona e estradiol interferindo na maturação dos oócitos e levando a alterações cromossômicas. (COSTA *et al*, 2020).

É importante destacar que o chumbo é uma substância que afeta consideravelmente os ossos e o desenvolvimento do sistema reprodutor infantil. Em meninas, o chumbo e capaz de aumentar os níveis de testosterona o qual está associado a maior frequência a desregulações hormonais na puberdade e ao aparecimento da síndrome de ovários policísticos. Para mais, um estudo realizado na Rússia acentuou os efeitos de químicos organoclorados na puberdade precoce, além de sugestionar que o chumbo pode diminuir o tempo de puberdade masculina. Outro estudo, em conformidade ao anterior, demonstra que a elevação importante de testosterona em meninas expostas a elevados níveis sanguíneos de chumbo, cádmio, mercúrio e selênio. (LLAVE e PACHECO, 2020)

Quanto ao arsênio, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, 140 milhões de pessoas em mais de 50 pessoas são expostas ao arsênio por contaminação dos lençóis freáticos. Destaca-se que a exposição prolongada a esse metal foi correlacionada como causa importante de alterações da arquitetura tecidual ovariana e diminuição da foliculogênese. Uma pesquisa realizada em Dhaka com 192 participantes entre 15-49 anos corrobora tais dados, uma vez que demonstrou que a contaminação por baixas doses de arsênio (>0.05mg/L) teve efeitos adversos importantes na reprodução sexual tal como aborto e parto prematuro do que se comparado a grupos não expostos.

Outro estudo correlacionado, realizado em Bangladesh observou a relação direta da exposição a esse metal à saúde materno-fetal. Uma possiblidade encontrada para sua ação orgânica nociva ocorre pelo estresse oxidativo das células que por consequência diminui os níveis do hormônio folículo estimulante, altera o ciclo do estrogênio e realiza mudanças histopatológicas no ovário e útero e assim diminuem a foliculogêneses. A decréscimo da foliculogênese por sua vez diminui os níveis de estrogênio e progesterona na mulher levando por fim à toxicidade reprodutiva feminina. (BARBHUIYA; BARHOU E GIRI, 2021)

Ainda a respeito de MT como DE, o cádmio é um metal que segundo estudos acumula-se principalmente em rim e fígado com meia-vida entre 10 e 30 anos. Em uma pesquisa realizada nos Estados Unidos da América (EUA), apontou que a concentração elevada do cádmio urinário estava associada ao aumento dos níveis de FSH, tal aumento

tem efeito direto nos tecidos ovarianos e observou-se a perda precoce de folículos ovarianos assim como o aumento proporcional de folículos atróficos após a exposição a este metal. Estes achados foram ao encontro de um estudo similar anterior realizado na Coreia do Sul. (UPSON, 2020). Ademais, outro estudo realizado em diferentes regiões do EUA corrobora tais achados, uma vez que ele encontra relação com o aumento da infertilidade e o aumento de metais tóxicos na urina, principalmente ao cádmio e arsênio. (LIN *et al*, 2023)

No geral, esses estudos sugerem que a exposição a metais tóxicos pode estar associada a uma maior incidência de falência ovariana precoce em mulheres, embora mais pesquisas sejam necessárias para confirmar essa associação e elucidar os mecanismos subjacentes e muitos estudos apresentarem limitações. Compreende-se a importância da regulação da exposição prolongada aos DE.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim, sabendo que os DE são agentes ativos atuantes na epigenética relacionados, principalmente, a síndrome do ovário policístico, a FOP e a puberdade precoce destacam-se, portanto, a importância de conscientizar a sociedade quanto a criação, sistematização e implementação de novas políticas públicas de conservação ambiental. Igualmente é imprescindível a legalização adequada ao uso de produtos potencialmente tóxicos dentre eles alguns com elevado poder de alterar o sistema endócrino de humanos e animais tal como o BPA, Ftalatos, e dentre outros, uma vez que a população está em constante exposição a esses agentes nocivos, sendo primordial a substituição deles por componentes que não prejudiquem o metabolismo humano.

REFERÊNCIAS

BARROS, Dayane. de Melo. MELO, Marcela de Alburqueque.; SANTOS, Claudinelly Yara Braz dos; et al. **Disruptores Endócrinos e sua influência na saúde humana**, [S. l.], v. 5, n. 11, p. 24211–24225, 2019. DOI: 10.34117/bjdv5n11-109. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/4481. Acesso em: 3 abr. 2023.

BARBHUIYA, Sweety Nath. BARHOI, Dharmeswar. GIRI, Sabarni. (2021). **Impact of Arsenic on Reproductive Health**. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.101141

COSTA, Aristóteles Gomes. BORGES, Álan Maia. SOTO-BLANCO, Benito. (2020). **Metais tóxicos e seus efeitos sobre a reprodução dos animais**. Revisão de Literatura. Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal: RBHSA, 14(1), 108-124.

ELIAS, Raiane Fernandes. BOURROUL, Selma Cecilia. **Efeitos do Bisfenol A (BPA) na infertilidade masculina e feminina–revisão literária**. Atas de Saúde Ambiental- ASA (ISSN 2357-7614), v. 3, n. 2, p. 119-124, 2015.

EICHENLAUB-RITTER, Ursula. VOGT, Edgar. CUKURCAM, Suna. SUN, Fengyun. PACCHIEROTTI, Francesca. PARRY, Jim. (2008). **Exposure of mouse oocytes to bisphenol A causes meiotic arrest but not aneuploidy**. Mutation research, 651(1-2), 82–92. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2007.10.014

HOHL, Alexandre. RONSONI, Marcelo Fernando. MEIRELLES, Ricardo Martins da Rocha. Livro Guia Prático em Endocrinologia Feminina, Andrologia e Transgeneridade- **Hohl - Clannad**. ISBN 9786589832058. Edição 1ª. Ano 2022. Idioma Português

KAZANTZIS George. **Mercury exposure and early effects: an overview.** Medicina del Lavoro, v. 93, n. 3, p. 139-147, 2002.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa. CARNEIRO, José **Histologia básica. 13ª edição**. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan, 2017.

LA LLAVE, Osmel Leon. PACHECO José Salas. (2020). **Effects of Lead on Reproductive Health**. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.91992

LIN Jie. LIN Xiaoyan. QIU Jiahui. YOU Xiumi. XU Jibang. **Association between heavy metals exposure and infertility among American women aged 20-44 years: A cross-sectional analysis from 2013 to 2018 NHANES data**. Front Public Health. 2023 Feb 14;11:1122183. doi: 10.3389/fpubh.2023.1122183. PMID: 36866101; PMCID: PMC9971928.

SILVA, Matheus Castelo. CONFORTI, Valéria Amorin. **Disruptores Endócrinos**. ENCICLOPÉDIA BIOSFERA, v. 9, n. 17, 2013.

SPECHT, Ina Olmar. BONDE, Peter Bonde. TOFT, Gunnar. LINDH, Christian. JÖNSSON, Bo. JØRGENSEN, Kristian. **Serum phthalate levels and time to pregnancy in couples from Greenland.** Published: March 18, 2015. Poland and Ukraine. **PloS one**, v. 10, n. 3, p. e0120070, 2015. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120070.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Falência ovariana precoce. **Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes**, 2006.

UPSON, Kristen. O'BRIEN, Kate. HALL, Janet. TOKAR, Erik. BAIRD, Donna. **Cadmium Exposure and Ovarian Reserve in Women Aged 35-49 Years: The Impact on Results From the Creatinine Adjustment Approach Used to Correct for Urinary Dilution**. Am J Epidemiol. 2021 Jan 4;190(1):116-124. doi: 10.1093/aje/kwaa037. PMID: 32242622; PMCID: PMC7946799.

SOBRE OS AUTORES

AUTOR 1:Graduanda do Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana de São Carlos (FAMESC) - Unidade Bom Jesus do Itabapoana, Bacharel em Psicologia pelas Faculdades Integradas São Pedro (FAESA) - Espirito Santo

AUTOR 2: Graduanda do Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana de São Carlos (FAMESC) - Unidade Bom Jesus do Itabapoana, Possui graduação em Farmácia pela Universidade Estácio de Sá(2010).

AUTOR 3: Graduanda do Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana de São Carlos (FAMESC) - Unidade Bom Jesus do Itabapoana e ensino-médio-segundo-grau pelo Colégio Maria da Conceição Baptista de Oliveira(2014). Tem experiência na área de Medicina.

AUTOR 4: Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (2006); Graduação em Complementação pedagógica em Biologia pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Espírito Santo (2016); Graduação em licenciatura em Pedagogia pela Universidade Norte do Paraná (2020); Graduação em Tecnólogo em Gestão Hospitalar pela Faculdade Metropolitana São Carlos (2022). Possui Mestrado em Biociências e Biotecnologia pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (2009) e Doutorado em Biociências e Biotecnologia pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (2016). Atualmente é membro do comité de ética animal (CEUA) do Instituto Federal Fluminense (IFF). Atua como tutora presencial da Fundação Centro de Ciências e Educação Superior à Distância do Estado do RJ nas disciplinas de Bioquimica e Biologia Molecular, no curso de Licenciatura em Ciências Biológicas (UENF/CEDERJ). É avaliadora institucional do Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira - INEP (2018). É Diretora de Pesquisa e Extensão da Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC e atua como docente nas disciplinas dos cursos de Enfermagem, Medicina, Pedagogia, Gestão Desportiva e do Lazer. Tem experiência na área de pesquisa em saúde pública e saúde única, com ênfase em doenças emergentes e reemergentes e associadas a pobreza e saúde das populações em situação de vulnerabilidade e determinantes sociais em saúde.

AUTOR 5: Possui graduação em Medicina pela Universidade Iguaçu - Campus V Itaperuna (2010). Possui Residência Médica em Otorrinolaringologia realizada no Hospital São José do Avaí, Itaperuna, RJ, término em 2014. Título de Especialista em Otorrinolaringologia pela Associação Brasileira de Otorrinolaringologia (ABORL-2014). Atualmente é Médica otorrinolaringologista em Consultório Médico, Médica Cooperada da Unimed Norte Fluminense, Corpo Clínico do Hospital São José do Avaí, Médica Otorrinolaringologista aprovada em Concurso Público no Município de Bom Jesus do Itabapoana, Médica concursada da Central Estadual de Regulação de Vagas Noroeste Fluminense, Professora da Faculdade Metropolitana São Carlos - Curso de Medicina - Bom Jesus do Itabapoana, RJ, Titular da Disciplina de Otorrinolaringologia, teoria e prática, Farmacologia Aplicada e Semiologia Médica I - parte prática.(Texto informado pelo autor)

AUTOR 6: Possui graduação em Medicina pela Universidade Nova Iguaçu, Itaperuna-RJ (2009), Residência em Clínica Médica no Hospital São José do Avaí, Itaperuna-RJ (2010 a 2012). Especialização na área médica de Endocrinologia pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUCSP), Sorocaba-SP. Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia em maio de 2019. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Endocrinologia e Metabologia e Clínica Médica. Professora da disciplina de farmacologia Aplicada II (desde agosto 2019), Endocrinologia e Metabologia (desde agosto 2021) e Ambulatório de Clínica Médica (desde Fevereiro 2022) para o curso de medicina na Faculdade Metropolitana de São Carlos (FAMESC) em Bom Jesus do Itabapoana-RJ