

**O EXPOSOMA DO
SEMIÁRIDO: INTERAÇÕES
ENTRE ESCASSEZ HÍDRICA,
AGROTÓXICOS E
PROGRAMAÇÃO
EPIGENÉTICA EM
POPULAÇÕES RURAIS
VULNERÁVEIS**

**THE SEMI-ARID EXPOSOME: INTERACTIONS BETWEEN WATER SCARCITY,
PESTICIDES, AND EPIGENETIC PROGRAMMING IN VULNERABLE RURAL
POPULATIONS**

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde, Ciências Humanas •

08/03/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/772954733](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/772954733)

Paulo Roberto Ramos¹
Sidclay Cordeiro Pereira²
Rodrigo Almeida Ferreira³
Maria Miryam da Silva Alves⁴
Kelma dos Santos Passos Oliveira⁵
Ilbetânia Maria Batista⁶
Pedro Paulo da Cunha⁷
Marcia Efigênia Pereira de Aquino Bartolomeu⁸
Armando Bagagi Bezerra⁹
Giovanna Monteiro Cavalcante Durando¹⁰
Italo Alan Barbosa Bispo¹¹
Eliane Soares Teixeira Dias¹²
Sebastião José Amorim Gomes¹³
Mariana Santana de Jesus¹⁴

RESUMO

As regiões semiáridas apresentam condições socioambientais caracterizadas pela interação entre escassez hídrica, calor extremo e intensificação agrícola, configurando cenários de exposição ambiental complexa cujos impactos sobre a saúde humana ainda são insuficientemente compreendidos. Nesse contexto, emerge a necessidade de abordagens analíticas capazes de integrar múltiplos estressores ambientais e seus efeitos biológicos cumulativos. O objetivo deste estudo foi analisar criticamente evidências científicas sobre a interação entre escassez hídrica, exposição a agrotóxicos e mecanismos epigenéticos na determinação de doenças crônicas em populações rurais vulneráveis. Metodologicamente, realizou-se uma revisão integrativa da literatura conduzida entre novembro de 2025 e fevereiro de 2026 nas bases PubMed, Web of Science, Scopus e Embase. A estratégia de busca combinou descritores relacionados ao exposoma, pesticidas, escassez hídrica, epigenética e nefrotoxicidade. A busca inicial identificou 198 registros, submetidos a triagem sistemática por critérios de elegibilidade e análise de texto completo, resultando em um corpus final de 29 estudos. Os resultados indicaram que a interação entre estresse térmico, desidratação crônica e exposição ocupacional a pesticidas pode amplificar processos de estresse oxidativo, inflamação sistêmica e alterações epigenéticas associadas à susceptibilidade a doenças crônicas, particularmente em trabalhadores agrícolas. Evidências experimentais e epidemiológicas também sugerem que exposições ambientais podem produzir modificações epigenéticas persistentes, potencialmente relacionadas a processos de programação biológica e vulnerabilidade intergeracional. Conclui-se que regiões semiáridas podem ser interpretadas como sistemas de exposição cumulativa, nos quais fatores climáticos, químicos e sociais convergem para moldar trajetórias de risco em saúde. A incorporação do conceito de

exposoma aplicado ao semiárido oferece uma ferramenta analítica promissora para pesquisas interdisciplinares e para o desenvolvimento de estratégias integradas de vigilância em saúde ambiental.

Palavras-chave: Estresse Oxidativo. Saúde Ambiental. Doença Renal Crônica. Vulnerabilidade Socioambiental. Toxicologia Ambiental.

ABSTRACT

Semi-arid regions are characterized by socio-environmental conditions marked by the interaction between water scarcity, extreme heat, and agricultural intensification, creating complex environmental exposure scenarios whose impacts on human health remain insufficiently understood. In this context, analytical approaches capable of integrating multiple environmental stressors and their cumulative biological effects become essential. This study aimed to critically analyze scientific evidence on the interaction between water scarcity, pesticide exposure, and epigenetic mechanisms in the development of chronic diseases among vulnerable rural populations. An integrative literature review was conducted between November 2025 and February 2026 using the PubMed, Web of Science, Scopus, and Embase databases. The search strategy combined descriptors related to the exposome, pesticides, water scarcity, epigenetics, and nephrotoxicity. The initial search identified 198 records, which were systematically screened according to eligibility criteria and full-text assessment, resulting in a final corpus of 29 studies. The results indicated that the interaction between heat stress, chronic dehydration, and occupational pesticide exposure may amplify oxidative stress, systemic inflammation, and epigenetic alterations associated with susceptibility to chronic diseases, particularly among agricultural workers. Experimental and epidemiological evidence also suggests

that environmental exposures can produce persistent epigenetic modifications potentially linked to biological programming and intergenerational vulnerability. These findings indicate that semi-arid regions can be interpreted as cumulative exposure systems in which climatic, chemical, and social factors converge to shape health risk trajectories. Incorporating the concept of a semi-arid exposome offers a promising analytical framework for interdisciplinary research and for the development of integrated environmental health surveillance strategies.

Keywords: Oxidative Stress. Environmental Health. Chronic Kidney Disease. Socioenvironmental Vulnerability. Environmental Toxicology.

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a epidemiologia ambiental tem sido confrontada com uma limitação estrutural que desafia os paradigmas tradicionais da investigação biomédica: a incapacidade de explicar, de forma satisfatória, a crescente carga global de doenças crônicas a partir de abordagens centradas exclusivamente na genética ou em exposições isoladas. A chamada “era do genoma”, embora tenha produzido avanços significativos na compreensão de mecanismos moleculares da doença, revelou também um paradoxo científico: a maioria das enfermidades complexas não pode ser explicada apenas por variações genéticas, mas emerge da interação contínua entre organismos biológicos e ambientes dinâmicos. Nesse contexto, ganha força o conceito de exposoma, proposto como uma estrutura analítica capaz de integrar o conjunto total de exposições ambientais às quais um indivíduo é submetido ao longo da vida, desde o período intrauterino até a idade adulta (Wild, 2005).

A proposta do exposoma representa uma mudança epistemológica importante na ciência da saúde ambiental. Em contraste com modelos epidemiológicos tradicionais, que tendem a examinar agentes isolados em contextos experimentais controlados, a abordagem do exposoma busca compreender sistemas complexos de exposição, nos quais fatores químicos, físicos, sociais e comportamentais interagem de forma cumulativa e sinérgica (Rappaport; Smith, 2010).

Essa perspectiva amplia o escopo da investigação científica ao reconhecer que o risco ambiental não resulta apenas da presença de substâncias tóxicas específicas, mas da configuração de ambientes inteiros de exposição, cujos efeitos biológicos podem se manifestar ao longo de trajetórias de vida e em múltiplos níveis de organização biológica.

A noção de exposoma desloca o foco da toxicologia clássica, historicamente estruturada em torno de modelos de dose-resposta para substâncias individuais, para uma abordagem integrativa que considera redes complexas de exposição e suas consequências fisiológicas, metabólicas e moleculares (Rappaport, 2011). A incorporação desse paradigma tem impulsionado o desenvolvimento de novas estratégias metodológicas em epidemiologia ambiental, incluindo análises de alta resolução molecular e abordagens sistêmicas capazes de capturar a interação entre ambiente, metabolismo e regulação genética.

Mais recentemente, essa agenda científica tem sido reforçada pela convergência entre exposômica, biologia de sistemas e epidemiologia molecular, consolidando o exposoma como um dos

principais marcos conceituais na investigação contemporânea das relações entre ambiente e saúde (Vermeulen et al., 2020).

Contudo, apesar do avanço conceitual proporcionado por esse paradigma, sua aplicação empírica permanece desigual em escala global. A maior parte das pesquisas sobre exposoma concentra-se em contextos urbanos de países de alta renda, frequentemente negligenciando ambientes socioecológicos caracterizados por vulnerabilidades estruturais e múltiplos estressores ambientais. Entre esses contextos, as regiões semiáridas representam um caso particularmente relevante, pois combinam fatores climáticos extremos, condições socioeconômicas desiguais e intensificação de práticas agrícolas dependentes de insumos químicos.

As regiões semiáridas do planeta constituem ambientes caracterizados por forte variabilidade climática, escassez hídrica crônica e elevada exposição a eventos de calor extremo. Nessas regiões, a relação entre ambiente e saúde humana assume contornos particularmente complexos, uma vez que os estressores ambientais raramente atuam de forma isolada. Ao contrário, configuram sistemas de exposição interdependentes, nos quais fatores climáticos, produtivos e sociais se articulam para produzir padrões específicos de risco à saúde.

A literatura recente em saúde ambiental tem demonstrado que contextos de vulnerabilidade ecológica e socioeconômica amplificam os efeitos de poluentes ambientais e agentes químicos, contribuindo para a emergência de novas formas de adoecimento em populações expostas. A expansão de sistemas agrícolas intensivos em regiões semiáridas, por exemplo, tem sido acompanhada pelo aumento do uso de agrotóxicos e outros

insumos químicos, gerando ambientes de exposição ocupacional e comunitária potencialmente nocivos (Landrigan et al., 2018).

Paralelamente, a escassez hídrica e o estresse térmico associados às mudanças climáticas impõem pressões fisiológicas adicionais aos organismos humanos, alterando processos metabólicos e mecanismos de regulação homeostática.

Sob a perspectiva do exposoma, tais condições ambientais não devem ser interpretadas como variáveis independentes, mas como componentes de um sistema integrado de exposições cumulativas. A interação entre calor extremo, desidratação crônica e exposição a substâncias químicas pode modificar processos farmacocinéticos e metabólicos, potencializando a toxicidade de determinados compostos e ampliando seus efeitos biológicos (Miller; Jones, 2014).

Esse tipo de interação raramente é considerado em avaliações toxicológicas convencionais, que tendem a avaliar substâncias químicas em condições experimentais que não refletem a complexidade ambiental real vivenciada por populações rurais e trabalhadores agrícolas.

O semiárido pode ser compreendido não apenas como um bioma ou região climática, mas como um sistema de exposições ambientais complexas, no qual fatores naturais e antrópicos convergem para produzir configurações particulares de risco à saúde humana. Essa perspectiva sugere que a compreensão dos processos de adoecimento em regiões áridas e semiáridas exige abordagens analíticas capazes de integrar dimensões climáticas, químicas e sociais em um quadro interpretativo unificado.

A crescente integração entre epidemiologia ambiental, biologia molecular e epigenética tem revelado que os efeitos das exposições ambientais não se limitam a danos celulares imediatos, podendo também alterar processos de regulação genética e programação biológica de longo prazo. Evidências acumuladas indicam que fatores ambientais, incluindo poluentes químicos, condições nutricionais adversas e estressores fisiológicos, são capazes de modificar padrões de expressão gênica por meio de mecanismos epigenéticos, como metilação do DNA, modificações de histonas e regulação por microRNAs (Feil; Fraga, 2012).

Essas alterações epigenéticas podem atuar como mediadores entre ambiente e doença, influenciando a susceptibilidade a diversas enfermidades crônicas, incluindo distúrbios metabólicos, doenças cardiovasculares e patologias renais. A literatura sobre origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (Developmental Origins of Health and Disease – DOHaD) tem demonstrado que exposições ambientais precoces podem programar trajetórias fisiológicas ao longo da vida, moldando a resposta do organismo a estressores posteriores (Barker, 2004). Essa perspectiva sugere que ambientes caracterizados por múltiplos estressores — como escassez hídrica, calor extremo e exposição a poluentes — podem exercer efeitos cumulativos sobre a saúde humana, especialmente quando tais exposições ocorrem de forma prolongada e em contextos de vulnerabilidade social.

No contexto das regiões semiáridas, essa hipótese assume particular relevância. A combinação entre desidratação crônica, exposição ocupacional a agrotóxicos e condições socioeconômicas adversas pode produzir um ambiente de estresse fisiológico persistente, capaz de desencadear processos inflamatórios, alterações

metabólicas e modificações epigenéticas associadas ao desenvolvimento de doenças crônicas. Ainda que cada um desses fatores tenha sido investigado de forma relativamente independente na literatura científica, permanece limitada a compreensão de como suas interações sinérgicas podem configurar um exposoma específico de regiões semiáridas, com implicações diretas para a saúde de populações rurais.

Diante dessas lacunas analíticas, o presente estudo tem como objetivo analisar criticamente evidências científicas sobre a interação entre escassez hídrica, exposição a agrotóxicos e mecanismos epigenéticos na determinação de doenças crônicas em populações de regiões semiáridas. Para tanto, foi realizada uma revisão integrativa da literatura que busca sintetizar contribuições provenientes de diferentes campos do conhecimento, incluindo epidemiologia ambiental, toxicologia, nefrologia e epigenética, a fim de compreender como múltiplos estressores ambientais podem convergir na produção de padrões específicos de vulnerabilidade biológica e social.

2. METODOLOGIA

2.1. Tipo de Estudo: Revisão Integrativa da Literatura

Este estudo consistiu em uma revisão integrativa da literatura, conduzida para sintetizar criticamente evidências heterogêneas epidemiológicas, toxicológicas, fisiopatológicas e moleculares sobre a sinergia entre escassez hídrica, exposição a agrotóxicos e mecanismos epigenéticos associados a desfechos crônicos em saúde, com ênfase em populações de regiões semiáridas. A escolha pela revisão integrativa se justificou por sua capacidade de reunir e

articular resultados provenientes de diferentes desenhos de estudo (por exemplo, estudos observacionais em humanos, modelos experimentais e revisões epidemiológicas) sob uma lógica de síntese interpretativa e orientada a problemas, preservando o rigor de seleção e análise.

O protocolo metodológico adotado seguiu princípios consolidados para revisões integrativas, incluindo: definição explícita do problema, estratégia de busca reproduzível, critérios de elegibilidade a priori, triagem sistemática em múltiplas etapas, extração padronizada e síntese temática, conforme recomendações metodológicas amplamente utilizadas nesse tipo de revisão (Whittemore; Knafl, 2005; Souza; Silva; Carvalho, 2010; Torraco, 2016).

2.2. Estratégia de Busca e Bases de Dados

A busca bibliográfica foi realizada entre novembro de 2025 e fevereiro de 2026, em quatro bases de dados internacionais reconhecidas por sua cobertura interdisciplinar em saúde e ciências ambientais: PubMed/MEDLINE, Web of Science, Scopus e Embase. As estratégias de busca foram elaboradas com três eixos conceituais articulados por operadores booleanos, de modo a capturar literatura relacionada (i) ao exposoma/ambiente e seus correlatos climáticos, (ii) aos agrotóxicos/poluentes ambientais e (iii) aos mecanismos biológicos de interesse, sobretudo epigenética e nefrotoxicidade.

Para garantir consistência terminológica entre bases, foram combinados descritores e palavras-chave em inglês, aplicando-se variações e sinônimos quando apropriado e respeitando a indexação própria de cada base. O núcleo de termos incluiu: exposome, pesticidas (e termos correlatos, como agrochemicals e

environmental pollutants), water scarcity (incluindo drought e semi-arid/arid regions), epigenetics (incluindo DNA methylation e termos relacionados) e nephrotoxicity (incluindo chronic kidney disease of unknown etiology e terminologias associadas a doença renal relacionada ao calor). As buscas foram registradas por base e por data de execução, com salvamento das estratégias e exportação de resultados para gerenciamento e remoção de duplicatas, assegurando rastreabilidade e reprodutibilidade do processo.

2.3. Critérios de Elegibilidade e Seleção dos Estudos

Os critérios de elegibilidade foram definidos previamente, orientados pela pergunta de pesquisa e pelo objetivo de integrar evidências sobre exposições combinadas e mecanismos plausíveis de dano crônico. Foram incluídos estudos que abordaram, direta ou indiretamente, a interação entre fatores ambientais/abióticos (especialmente estresse hídrico e calor) e exposições químicas relevantes (com destaque para pesticidas), bem como pesquisas que discutiram mediações epigenéticas e/ou trajetórias fisiopatológicas compatíveis com dano renal e outras doenças crônicas.

Assim, compuseram o escopo de inclusão: estudos sobre exposições ambientais combinadas (climáticas e químicas), estudos sobre pesticidas e saúde humana com foco em mecanismos sistêmicos, estudos epigenéticos (ambientais e/ou de programação biológica) aplicáveis ao problema e pesquisas sobre doença renal associada ao calor em contextos agrícolas. A seleção foi restrita ao período mais recente, priorizando evidências da última década, com exceções mantidas apenas quando se tratava de contribuições fundacionais

indispensáveis ao arcabouço teórico-metodológico e à construção mecanística do argumento.

A triagem foi conduzida em etapas sucessivas e documentadas. Inicialmente, os resultados recuperados nas quatro bases totalizaram 198 registros. Após exportação e consolidação em um gerenciador bibliográfico, procedeu-se à remoção de duplicatas. Em seguida, foi realizada uma triagem por títulos e resumos, com exclusão sistemática de registros que não respondiam ao escopo, incluindo estudos que: tratavam exclusivamente de exposições químicas sem qualquer interface com estressores ambientais típicos de regiões áridas (ou sem implicações plausíveis de interação), investigavam desfechos agudos sem conexão com processos crônicos, abordavam epigenética sem ligação com exposições ambientais relevantes, ou tratavam de doença renal sem contextualização ambiental/ocupacional compatível com o problema proposto.

Na etapa subsequente, os textos potencialmente elegíveis foram avaliados em leitura integral, momento em que foram aplicados critérios adicionais de consistência metodológica e pertinência analítica (por exemplo, clareza na caracterização da exposição, coerência entre exposição e desfecho, e presença de elementos que sustentassem inferência mecanística). Estudos cuja contribuição era redundante, tangencial ou insuficientemente especificada para sustentar a síntese proposta foram eliminados nessa fase. Ao final desse fluxo, a revisão reteve um corpus final de 29 estudos, considerados suficientes para sustentar uma análise integrada, crítica e mecanística do exposoma em regiões semiáridas.

2.4. Processo de Análise e Síntese das Evidências

A síntese das evidências foi realizada por meio de análise temática integrativa, adequada para consolidar resultados de diferentes tradições metodológicas e níveis de evidência sem reduzir o fenômeno a uma simples soma de achados. Após a seleção final, foi conduzida extração padronizada de informações essenciais, incluindo: características bibliométricas (autor/ano), contexto geográfico (país ou região), tipo de estudo (observacional, experimental, revisão epidemiológica/mecanística), natureza da exposição ambiental (escassez hídrica, calor, pesticidas e coexposições), e desfechos em saúde (com ênfase em doença renal crônica/CKDu, vias de estresse oxidativo e evidências epigenéticas quando presentes).

Em seguida, as evidências foram agrupadas em eixos analíticos que refletiram a lógica do problema: (i) o exposoma como paradigma e suas implicações para regiões vulneráveis, (ii) o papel do estresse hídrico e térmico na modificação de susceptibilidades e processos fisiopatológicos, (iii) o papel dos agrotóxicos como estressores químicos persistentes e (iv) a epigenética como mecanismo de “memória biológica” potencialmente associado a efeitos duradouros e, quando aplicável, intergeracionais. A integração final priorizou coerência causal e plausibilidade biológica, buscando explicitar convergências, tensões e lacunas, ao invés de apenas descrever resultados.

A caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa foi sistematizada na Tabela 1, a seguir, que sintetiza informações essenciais sobre o corpus analisado. Foram registrados, para cada estudo, o autor e ano de publicação, o contexto geográfico ou institucional do estudo, o tipo de investigação conduzida, a principal exposição ambiental analisada e os desfechos em saúde ou

mecanismos biológicos investigados. Essa sistematização permitiu visualizar a diversidade metodológica e temática dos trabalhos incluídos, além de facilitar a identificação de padrões analíticos que sustentaram a síntese interpretativa apresentada nas seções subsequentes.

Tabela 1 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa

Autor/Ano	Contexto do estudo	Tipo de estudo	Exposição ambiental analisada	Desfecho em saúde / mecanismo
Anway et al., 2005	EUA (laboratório experimental)	Estudo experimental	Disruptores endócrinos	Herança epigenética transgeracional
Barker, 2004	Revisão conceitual internacional	Revisão teórica	Condições ambientais precoces	Programação metabólica (DOHaD)
Costa et al., 2020	Revisão internacional	Revisão toxicológica	Pesticidas	Neurotoxicidade e estresse oxidativo
de Castañeda et al., 2023	Análise global	Artigo conceitual	Exposições ambientais globais	Saúde planetária e One Health
Destoumieux-Garzón et al., 2018	Análise internacional	Revisão conceitual	Interações ambiente-saúde	Abordagem One Health
Feil & Fraga, 2012	Revisão internacional	Revisão molecular	Fatores ambientais diversos	Alterações epigenéticas

García-Arroyo et al., 2016	Modelo experimental	Estudo fisiopatológico	Desidratação	Lesão renal associada à desidratação
Hales & Barker, 2001	Revisão epidemiológica	Artigo conceitual	Ambiente nutricional e metabólico	Fenótipo econômico
Jayasekara et al., 2019	Sri Lanka	Estudo epidemiológico	Calor e desidratação	Doença renal crônica (CKDu)
Johnson et al., 2019	Regiões agrícolas globais	Artigo clínico	Calor e exposição ocupacional	CKDu em trabalhadores agrícolas
Landrigan et al., 2018	Comissão internacional	Revisão epidemiológica	Poluentes ambientais	Doenças associadas à poluição
Miller & Jones, 2014	Revisão conceitual	Artigo teórico	Exposições ambientais cumulativas	Conceito de exposoma
Nicholas et al., 2015	EUA e populações vulneráveis	Revisão epidemiológica	Desigualdades socioambientais	Doença renal crônica
Niedzwiecki et al., 2019	Revisão internacional	Revisão metodológica	Exposições ambientais múltiplas	Epidemiologia do exposoma
Paul et al., 2018	EUA	Estudo epidemiológico	Organofosforados	Metilação do DNA
Rappaport, 2011	Revisão conceitual	Artigo teórico	Exposições ambientais totais	Ciência do exposoma
Rappaport & Smith, 2010	Análise conceitual	Artigo teórico	Ambiente e doença	Paradigma exposômico

Roncal-Jimenez et al., 2016	América Central	Estudo fisiopatológico	Calor e desidratação	Nefropatia associada ao calor
Skinner, 2016	Revisão molecular	Revisão conceitual	Disruptores endócrinos	Herança epigenética
Smpokou et al., 2019	América Central	Estudo ocupacional	Exposição ambiental combinada	Declínio da função renal
Valcke et al., 2017	Revisão internacional	Revisão epidemiológica	Pesticidas	CKDu
van der Plaats et al., 2018	Europa	Estudo epidemiológico	Pesticidas ocupacionais	Metilação do DNA
Vermeulen et al., 2020	Revisão internacional	Artigo conceitual	Exposições ambientais complexas	Integração exposoma-biologia
Vervaeke et al., 2020	América Central	Estudo patológico	Toxinas ambientais	Nefropatia tubular
Wesseling et al., 2016	Nicarágua	Estudo epidemiológico	Calor e hidratação inadequada	CKDu
Wild, 2005	Proposta conceitual	Artigo teórico	Exposição ambiental total	Conceito de exposoma
Whittemore & Knafelz, 2005	Metodologia científica	Artigo metodológico	Revisão integrativa	Estrutura metodológica
Souza et al., 2010	Metodologia científica	Artigo metodológico	Revisão integrativa	Procedimentos de revisão
Torraco, 2016	Metodologia científica	Artigo metodológico	Revisão integrativa	Síntese teórica

Fonte: Próprios autores.

A análise da Tabela 1 evidencia que o corpus selecionado abrangeu uma diversidade metodológica significativa, refletindo a natureza interdisciplinar do problema investigado. Observou-se a presença de estudos experimentais, pesquisas epidemiológicas, revisões sistemáticas e artigos conceituais, o que permitiu integrar evidências provenientes de diferentes níveis de análise, como molecular, fisiopatológico, populacional e teórico.

Em termos temáticos, três eixos principais se destacaram: (i) estudos dedicados à formulação e consolidação do paradigma do exposoma e suas implicações para a epidemiologia ambiental; (ii) pesquisas que investigaram os efeitos fisiológicos e epidemiológicos da exposição ao calor, à desidratação e a condições ambientais adversas sobre a saúde renal em populações agrícolas; e (iii) estudos voltados à compreensão dos mecanismos epigenéticos e moleculares associados à exposição a poluentes ambientais, particularmente pesticidas.

A presença simultânea desses eixos no corpus reforçou a pertinência de uma abordagem integrativa para compreender a complexa interação entre fatores climáticos, químicos e biológicos na produção de vulnerabilidades em saúde em regiões semiáridas. A convergência entre evidências epidemiológicas e mecanísticas observada nos estudos analisados também sustentou a hipótese de que ambientes caracterizados por múltiplos estressores ambientais podem produzir efeitos cumulativos e sinérgicos sobre processos

fisiológicos e epigenéticos associados ao desenvolvimento de doenças crônicas.

3. RESULTADOS

3.1. Do Genoma Ao Exposoma: Mudança de Paradigma em Saúde Ambiental

A análise do corpus evidenciou que uma parcela significativa da literatura recente em saúde ambiental tem questionado a suficiência explicativa de abordagens centradas exclusivamente na genética para compreender a distribuição contemporânea das doenças crônicas. Esse deslocamento teórico tem sido acompanhado pela consolidação do conceito de exposoma, entendido como o conjunto total de exposições ambientais ao longo da vida e suas interações com processos biológicos e sociais.

A proposta original do exposoma foi formulada como resposta à lacuna entre descobertas genômicas e a persistente incapacidade de explicar a maior parte da variabilidade observada na ocorrência de doenças complexas. Wild (2005), ao introduzir o conceito, argumentou que a investigação epidemiológica deveria ampliar seu escopo analítico para incluir a totalidade das exposições ambientais relevantes ao longo da vida.

Em formulação amplamente citada, o autor afirmou que o exposoma corresponde ao “totality of environmental exposures from conception onwards” (Wild, 2005, p. 1847). Essa formulação representou uma inflexão epistemológica importante ao deslocar o foco da causalidade biológica de uma lógica centrada no genoma para um modelo integrado entre ambiente e organismo.

Essa mudança paradigmática foi aprofundada por estudos posteriores que enfatizaram a necessidade de integrar múltiplas dimensões de exposição em modelos analíticos capazes de capturar a complexidade do ambiente humano. Rappaport e Smith (2010) destacaram que a epidemiologia ambiental tradicional frequentemente subestima o papel das exposições ambientais cumulativas, observando que “environmental factors likely account for the majority of chronic disease risk” (Rappaport; Smith, 2010, p. 460).

A implicação desse argumento é profunda: se os determinantes ambientais desempenham papel predominante na etiologia das doenças crônicas, então a compreensão desses processos exige ferramentas conceituais e metodológicas capazes de capturar a multiplicidade de exposições ao longo da vida.

Estudos mais recentes consolidaram essa perspectiva ao integrar a abordagem do exposoma com avanços em biologia de sistemas, metabolômica e epidemiologia molecular. Niedzwiecki et al. (2019) enfatizaram que a investigação do exposoma deve articular diferentes níveis de organização biológica, desde exposições ambientais externas até alterações moleculares internas. Para os autores, a abordagem exposômica permite conectar “molecular responses to environmental exposures with population-level disease patterns” (Niedzwiecki et al., 2019, p. 108). Essa integração amplia a capacidade de identificar mecanismos intermediários entre ambiente e doença.

A convergência entre epidemiologia ambiental, química analítica e biologia molecular reforçou a centralidade do exposoma como um novo campo científico interdisciplinar. Vermeulen et al. (2020)

argumentaram que o exposoma representa o ponto de encontro entre química ambiental e biologia humana, sintetizando esse desafio ao afirmar que “the exposome and health is where chemistry meets biology” (Vermeulen et al., 2020, p. 392). Esse enquadramento conceitual sugere que a compreensão dos processos de adoecimento em contextos ambientais complexos depende da análise integrada de múltiplos estressores ambientais e suas repercussões fisiológicas.

Sob essa perspectiva, regiões caracterizadas por condições ambientais extremas, como as zonas semiáridas, apresentam-se como cenários particularmente relevantes para a aplicação do paradigma do exposoma. Nesses ambientes, diferentes fatores de risco — climáticos, químicos e socioeconômicos — convergem para produzir sistemas de exposição cumulativa que desafiam abordagens epidemiológicas tradicionais.

3.2. Exposições Ambientais Múltiplas e Toxicologia Realista

A literatura analisada também revelou críticas consistentes às limitações da toxicologia clássica na avaliação dos riscos ambientais em contextos reais. Tradicionalmente, os estudos toxicológicos foram estruturados em torno de modelos experimentais que avaliam substâncias químicas de forma isolada, sob condições laboratoriais controladas e frequentemente distantes da complexidade dos ambientes humanos. Esse modelo, embora útil para estabelecer parâmetros regulatórios, apresenta limitações quando aplicado a contextos de exposição múltipla.

Miller e Jones (2014) argumentaram que a toxicologia convencional tende a subestimar a importância das interações entre diferentes

exposições ambientais, observando que a definição contemporânea de exposoma exige considerar simultaneamente “all exposures from the environment, diet, behavior and endogenous processes” (Miller; Jones, 2014, p. 1). A implicação desse argumento é que avaliações toxicológicas baseadas em substâncias isoladas podem falhar em capturar efeitos sinérgicos que emergem da combinação de diferentes estressores ambientais.

Esse problema torna-se particularmente evidente em contextos agrícolas, nos quais trabalhadores e comunidades rurais frequentemente enfrentam exposições simultâneas a múltiplos agentes químicos, além de condições ambientais adversas como calor extremo e desidratação. A Comissão Lancet sobre Poluição e Saúde destacou que poluentes ambientais continuam sendo um dos principais determinantes globais de doença e mortalidade, sendo responsáveis por milhões de mortes anuais em todo o mundo (Landrigan et al., 2018). Mais do que a presença isolada de substâncias tóxicas, o problema reside na interação entre poluentes, vulnerabilidade social e condições ambientais adversas.

Nesse cenário, a toxicologia baseada em exposições isoladas torna-se insuficiente para explicar os padrões de risco observados em populações reais. A literatura sugere que uma abordagem mais realista deve considerar a interação entre múltiplos estressores ambientais, incluindo fatores climáticos, químicos e ocupacionais. Essa perspectiva aproxima a toxicologia da lógica do exposoma, reconhecendo que os efeitos biológicos de uma exposição dependem do contexto ambiental mais amplo no qual ela ocorre.

3.3. Regiões Semiáridas Como Hotspots de Vulnerabilidade Ambiental

Os resultados da revisão também indicaram que regiões caracterizadas por vulnerabilidades ambientais e socioeconômicas podem funcionar como hotspots de risco em saúde ambiental. Nessas áreas, condições ecológicas adversas frequentemente se combinam com desigualdades sociais, ampliando a exposição a fatores de risco e limitando a capacidade de adaptação das populações locais.

Estudos epidemiológicos demonstraram que populações expostas a contextos socioambientais desfavoráveis apresentam maior risco de desenvolver doenças crônicas, incluindo doença renal crônica, doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos. Nicholas et al. (2015) observaram que desigualdades socioeconômicas desempenham papel central na distribuição global da doença renal, influenciando tanto o acesso a recursos de saúde quanto a exposição a fatores ambientais de risco.

Paralelamente, a literatura recente tem destacado a importância de integrar perspectivas ecológicas e sociais na análise das relações entre ambiente e saúde. O conceito de One Health, amplamente discutido na literatura científica contemporânea, enfatiza a interdependência entre saúde humana, saúde animal e integridade dos ecossistemas. Destoumieux-Garzón et al. (2018) argumentaram que a abordagem One Health representa uma estrutura analítica capaz de integrar diferentes dimensões da saúde em contextos socioecológicos complexos.

Discussões mais recentes ampliaram essa perspectiva ao incorporar o conceito de saúde planetária, enfatizando que as transformações ambientais globais estão produzindo novos padrões de risco à saúde humana. De Castañeda et al. (2023) destacaram que a integração

entre abordagens de saúde planetária e One Health pode fortalecer a compreensão dos impactos das mudanças ambientais sobre populações vulneráveis.

Regiões semiáridas representam um exemplo emblemático desse tipo de vulnerabilidade sistêmica. Nesses ambientes, fatores climáticos extremos, insegurança hídrica e intensificação agrícola frequentemente convergem para produzir sistemas complexos de exposição ambiental.

3.4. Escassez Hídrica e Estresse Fisiológico

Entre os estressores ambientais identificados na literatura, a escassez hídrica e o estresse térmico emergiram como fatores particularmente relevantes para a saúde humana em regiões semiáridas. Estudos experimentais e epidemiológicos indicam que a desidratação crônica pode produzir alterações fisiológicas significativas, incluindo modificações na função renal, na regulação metabólica e no equilíbrio eletrolítico.

Em estudo experimental conduzido em modelo animal, García-Arroyo et al. (2016) demonstraram que episódios repetidos de desidratação podem induzir lesões renais e inflamação tubular. Os autores observaram que a reidratação inadequada após períodos de desidratação intensa pode agravar esses efeitos fisiológicos.

Evidências epidemiológicas provenientes de regiões agrícolas tropicais reforçam essas observações. Jayasekara et al. (2019), ao investigar trabalhadores agrícolas no Sri Lanka, identificaram uma associação entre estresse térmico, desidratação ocupacional e aumento do risco de doença renal crônica de etiologia desconhecida (CKDu). Os resultados sugerem que condições

ambientais extremas podem exercer papel relevante na etiologia dessa enfermidade emergente.

3.5. Estresse Térmico e Doença Renal em Regiões Agrícolas

A literatura também aponta para a crescente preocupação com a chamada nefropatia associada ao calor, uma condição observada principalmente em trabalhadores agrícolas expostos a ambientes de altas temperaturas. Diferentemente da doença renal crônica tradicional, essa condição tem sido associada a fatores ocupacionais e ambientais, incluindo desidratação crônica e esforço físico intenso sob calor extremo.

Roncal-Jimenez et al. (2016) argumentaram que a desidratação recorrente pode desencadear processos metabólicos associados à formação de cristais de ácido úrico nos túbulos renais, contribuindo para o desenvolvimento de lesões renais progressivas. Em investigação conduzida na Nicarágua, Wesseling et al. (2016) observaram que trabalhadores agrícolas expostos a altas temperaturas apresentavam marcadores fisiológicos compatíveis com estresse térmico crônico.

Essas evidências levaram alguns autores a caracterizar a doença renal observada em trabalhadores agrícolas como uma nova forma de nefropatia ambiental. Johnson et al. (2019), ao discutir a emergência dessa condição em diferentes regiões do mundo, destacaram que “chronic kidney disease of unknown cause has emerged in agricultural communities”, sugerindo que fatores ocupacionais e ambientais desempenham papel central em sua etiologia.

3.6. Nefropatia de Comunidades Agrícolas Como Fenômeno Global

A análise comparativa da literatura revelou que a doença renal associada a condições ambientais adversas não se restringe a uma região específica, tendo sido documentada em diferentes contextos geográficos caracterizados por climas quentes e agricultura intensiva. Esse padrão levou pesquisadores a interpretar a CKDu como um fenômeno emergente em regiões tropicais e semiáridas.

Estudos epidemiológicos conduzidos na América Central indicaram que trabalhadores agrícolas jovens, frequentemente sem fatores de risco tradicionais para doença renal, apresentavam declínio progressivo da função renal ao longo de suas trajetórias ocupacionais. Smpokou et al. (2019) identificaram associações entre exposições ambientais e redução da função renal em populações consideradas de alto risco para nefropatia mesoamericana.

Investigações patológicas também forneceram evidências relevantes para a compreensão desse fenômeno. Vervaet et al. (2020), ao analisar biópsias renais de trabalhadores agrícolas, observaram padrões de lesão tubular compatíveis com exposição a toxinas ambientais e estresse fisiológico prolongado. Os autores sugeriram que a nefropatia observada nessas populações pode resultar da interação entre múltiplos fatores ambientais, incluindo calor extremo, desidratação e exposição a substâncias químicas.

A Tabela 2, abaixo, sintetiza evidências epidemiológicas e fisiopatológicas provenientes de estudos incluídos no corpus da revisão que investigaram a associação entre estresse térmico, desidratação ocupacional e doença renal crônica de etiologia

desconhecida (CKDu) em populações agrícolas. A sistematização desses estudos permitiu identificar padrões recorrentes de exposição em ambientes caracterizados por altas temperaturas, esforço físico prolongado e acesso limitado à hidratação adequada.

Para cada estudo foram registrados o contexto geográfico da investigação, a população analisada, o principal fator de exposição identificado, os mecanismos fisiopatológicos sugeridos na literatura e as implicações apontadas para a saúde pública. A organização comparativa desses elementos possibilita visualizar a convergência de evidências que sustentam a hipótese de que ambientes agrícolas em regiões quentes podem constituir cenários críticos de risco para o desenvolvimento de nefropatias ambientais.

Tabela 2 – Evidências epidemiológicas sobre estresse térmico e CKDu

Região / Estudo	População analisada	Exposição principal	Mecanismo fisiopatológico sugerido	Implicações para saúde pública
Nicarágua – Wesseling et al. (2016)	Trabalhadores da cana-de-açúcar	Calor extremo e hidratação insuficiente	Estresse térmico crônico e desidratação recorrente	Necessidade de protocolos ocupacionais de hidratação e descanso
América Central – Roncal-Jimenez et al. (2016)	Trabalhadores agrícolas	Exposição ocupacional ao calor	Formação de cristais de ácido úrico e dano tubular renal	Monitoramento metabólico em populações agrícolas

Sri Lanka – Jayasekara et al. (2019)	Trabalhadores rurais	Calor e desidratação ocupacional	Estresse oxidativo e comprometimento da função renal	Vigilância epidemiológica de CKDu em regiões tropicais
América Central – Smpokou et al. (2019)	Jovens trabalhadores agrícolas	Exposição ambiental combinada (calor e contaminantes)	Declínio progressivo da função renal	Programas de prevenção ocupacional
América Central – Vervaet et al. (2020)	Trabalhadores agrícolas com biópsia renal	Exposição prolongada a calor e toxinas ambientais	Nefropatia tubular associada a toxinas	Reconhecimento da CKDu como problema emergente de saúde pública
Análise clínica global – Johnson et al. (2019)	Comunidades agrícolas em diferentes países	Estresse térmico e condições ocupacionais adversas	Lesão renal progressiva sem fatores de risco tradicionais	Integração de fatores ambientais em políticas de saúde renal

Fonte: Próprios autores.

A comparação dos estudos apresentados na Tabela 2 revela um padrão consistente na literatura científica: a ocorrência de doença renal crônica em trabalhadores agrícolas tem sido repetidamente associada a contextos ambientais caracterizados por calor intenso, desidratação recorrente e condições ocupacionais extenuantes. Embora os contextos geográficos variem, incluindo regiões da América Central, Sul da Ásia e outras áreas tropicais, os estudos convergem na identificação de um conjunto relativamente similar

de mecanismos fisiopatológicos, entre eles estresse térmico crônico, alterações metabólicas relacionadas à desidratação e lesões tubulares renais progressivas.

Outro aspecto relevante diz respeito ao fato de que muitos dos indivíduos afetados não apresentam fatores de risco clássicos para doença renal, como diabetes ou hipertensão, sugerindo que determinantes ambientais e ocupacionais desempenham papel central na etiologia dessa condição emergente. Esse padrão reforça a necessidade de abordar a CKDu a partir de uma perspectiva ampliada de saúde ambiental, na qual fatores climáticos, condições de trabalho e exposições químicas são analisados de forma integrada.

A convergência dessas evidências também sustenta a hipótese de que regiões caracterizadas por escassez hídrica e altas temperaturas podem constituir ambientes particularmente propícios para a interação entre estresse fisiológico e exposição a contaminantes, configurando cenários compatíveis com a lógica analítica do exposoma.

3.7. Exposição a Agrotóxicos e Efeitos Biológicos

A literatura analisada indicou que os agrotóxicos constituem um dos componentes centrais do exposoma agrícola contemporâneo, particularmente em regiões caracterizadas por agricultura intensiva e elevada vulnerabilidade socioambiental. Diferentemente de exposições ambientais pontuais, o contato com pesticidas ocorre frequentemente de forma crônica, multifatorial e cumulativa, envolvendo trabalhadores rurais, comunidades vizinhas às áreas

agrícolas e populações expostas indiretamente por meio da água, do solo e dos alimentos.

Estudos recentes têm demonstrado que pesticidas exercem efeitos biológicos sistêmicos que ultrapassam a toxicidade aguda tradicionalmente considerada nos modelos regulatórios. Costa et al. (2020) observaram que diversos compostos utilizados na agricultura moderna possuem potencial para interferir em processos neurológicos, metabólicos e endócrinos, destacando que “pesticides may affect multiple biological targets through oxidative stress, mitochondrial dysfunction and inflammatory responses” (Costa et al., 2020, p. 2). Essa multiplicidade de alvos biológicos sugere que os efeitos dos pesticidas não se restringem a órgãos específicos, podendo afetar sistemas fisiológicos integrados.

Revisões epidemiológicas também indicaram associações consistentes entre exposição ocupacional a pesticidas e diferentes desfechos em saúde, incluindo alterações neurológicas, disfunções endócrinas e doença renal crônica. Valcke et al. (2017), ao analisar evidências epidemiológicas sobre pesticidas e nefropatia de etiologia desconhecida, destacaram que populações agrícolas expostas a esses compostos apresentam risco aumentado de comprometimento renal. Esses resultados reforçam a interpretação de que pesticidas podem atuar como estressores ambientais relevantes em contextos de exposição prolongada.

Quando analisados sob a perspectiva do exposoma, os pesticidas deixam de ser interpretados apenas como agentes químicos isolados e passam a ser compreendidos como elementos integrantes de sistemas complexos de exposição ambiental. Em ambientes agrícolas caracterizados por calor extremo e escassez

hídrica, a interação entre fatores climáticos e químicos pode amplificar os efeitos fisiológicos dessas substâncias.

3.8. Interações Entre Pesticidas e Estresse Oxidativo

Outro aspecto recorrente identificado na literatura diz respeito ao papel do estresse oxidativo como mecanismo central de toxicidade associado à exposição a pesticidas. A geração excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) tem sido apontada como um dos principais processos celulares responsáveis pelos efeitos adversos desses compostos.

Costa et al. (2020) destacaram que diversos pesticidas podem induzir produção excessiva de radicais livres e alterar o funcionamento de sistemas antioxidantes celulares. Segundo os autores, “oxidative stress is considered a major mechanism underlying pesticide-induced toxicity” (Costa et al., 2020, p. 3). A persistência desse processo pode levar a danos em proteínas, lipídios e DNA, desencadeando cascatas inflamatórias e alterações metabólicas.

Além dos efeitos diretos sobre células e tecidos, o estresse oxidativo também tem sido implicado em processos patológicos de longo prazo. A Comissão Lancet sobre Poluição e Saúde enfatizou que exposições ambientais prolongadas a poluentes químicos podem produzir danos celulares cumulativos, frequentemente mediados por inflamação crônica e estresse oxidativo (Landrigan et al., 2018). Em contextos agrícolas expostos a múltiplos estressores ambientais, a interação entre pesticidas, calor extremo e desidratação pode amplificar esses processos fisiopatológicos.

Essa convergência de evidências reforça a necessidade de interpretar a toxicidade dos pesticidas dentro de uma lógica ambiental mais ampla. Em regiões semiáridas, nas quais trabalhadores frequentemente enfrentam desidratação e estresse térmico prolongado, a combinação entre estresse fisiológico e exposição química pode intensificar mecanismos de dano celular.

3.9. Impactos Epigenéticos da Exposição Química

Além de seus efeitos fisiológicos diretos, pesticidas e outros poluentes ambientais também têm sido associados a alterações epigenéticas, capazes de modificar padrões de expressão gênica sem alterar a sequência do DNA. Estudos recentes indicam que exposições químicas podem influenciar processos epigenéticos fundamentais, incluindo metilação do DNA, remodelação de cromatina e regulação por microRNAs.

Investigação conduzida por Paul et al. (2018) demonstrou que trabalhadores expostos a pesticidas organofosforados apresentaram padrões diferenciados de metilação do DNA em comparação com indivíduos não expostos. Os autores observaram que “organophosphate pesticide exposure was associated with differential genome-wide DNA methylation patterns” (Paul et al., 2018, p. 1136), sugerindo que exposições ambientais podem produzir marcas epigenéticas detectáveis em nível molecular.

Resultados semelhantes foram reportados por van der Plaats et al. (2018), que analisaram trabalhadores expostos ocupacionalmente a pesticidas. O estudo identificou alterações em regiões específicas do genoma associadas a mecanismos regulatórios da expressão gênica, indicando que exposições químicas prolongadas podem modificar

processos biológicos fundamentais. Esses achados reforçam a hipótese de que o ambiente químico pode atuar como modulador epigenético, influenciando trajetórias biológicas ao longo da vida.

A presença de alterações epigenéticas associadas a exposições ambientais amplia significativamente a compreensão dos impactos dos pesticidas sobre a saúde humana. Em vez de efeitos exclusivamente tóxicos de curto prazo, essas evidências sugerem a possibilidade de alterações moleculares persistentes, potencialmente relacionadas ao desenvolvimento de doenças crônicas.

3.10. Epigenética Ambiental e Herança Transgeracional

A epigenética ambiental tem emergido como um campo de pesquisa fundamental para compreender como fatores externos podem influenciar a regulação genética e a susceptibilidade a doenças. Diferentemente de mutações genéticas permanentes, as modificações epigenéticas consistem em alterações reversíveis que modulam a expressão gênica em resposta a estímulos ambientais.

Feil e Fraga (2012) destacaram que processos epigenéticos desempenham papel central na interface entre ambiente e biologia. Segundo os autores, “epigenetic modifications provide a molecular link between environmental exposures and gene expression” (Feil; Fraga, 2012, p. 98). Entre os principais mecanismos envolvidos estão a metilação do DNA, as modificações de histonas e a regulação por RNAs não codificadores.

Esses processos permitem que o organismo responda dinamicamente a mudanças ambientais, ajustando padrões de expressão gênica em diferentes contextos fisiológicos. No entanto,

exposições ambientais adversas podem alterar esse sistema regulatório, produzindo efeitos duradouros sobre o funcionamento celular.

Skinner (2016) enfatizou que a epigenética ambiental amplia significativamente a compreensão dos determinantes biológicos da saúde, uma vez que exposições químicas podem produzir alterações epigenéticas persistentes. O autor observou que “environmental exposures can induce epigenetic changes that alter disease susceptibility” (Skinner, 2016, p. 68). Esse mecanismo oferece uma explicação plausível para a relação entre exposições ambientais e doenças crônicas observadas em estudos epidemiológicos.

3.11. Disruptores Endócrinos e Programação Biológica

Um dos aspectos mais discutidos na literatura recente diz respeito ao potencial de disruptores endócrinos para induzir alterações epigenéticas com efeitos intergeracionais. Esses compostos, presentes em diversos pesticidas e poluentes ambientais, podem interferir na regulação hormonal e alterar processos de desenvolvimento biológico.

Estudos experimentais pioneiros demonstraram que a exposição a disruptores endócrinos pode produzir alterações epigenéticas transmissíveis entre gerações. Anway et al. (2005) observaram que exposições a determinados compostos químicos foram capazes de induzir alterações reprodutivas herdáveis em modelos animais. Em um dos resultados mais citados do estudo, os autores relataram “epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors” (Anway et al., 2005, p. 1466), indicando que efeitos ambientais podem persistir além da geração diretamente exposta.

Investigações posteriores reforçaram essa hipótese ao demonstrar que exposições químicas podem alterar padrões epigenéticos em células germinativas. Skinner (2016) argumentou que tais modificações podem ser transmitidas entre gerações, influenciando a susceptibilidade a doenças em descendentes não diretamente expostos.

Essas evidências ampliam significativamente o alcance das pesquisas em saúde ambiental, pois sugerem que impactos biológicos de exposições ambientais podem ultrapassar a escala individual e alcançar dimensões intergeracionais.

3.12. Fenótipo Econômico e Adaptação Metabólica

A literatura sobre origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD) oferece um quadro teórico relevante para compreender como condições ambientais adversas podem influenciar trajetórias biológicas ao longo da vida. A chamada hipótese do fenótipo econômico, proposta por Hales e Barker (2001), sugere que organismos expostos a ambientes de escassez durante o desenvolvimento podem adaptar seu metabolismo para maximizar a eficiência energética.

Barker (2004) argumentou que condições ambientais precoces podem programar respostas fisiológicas que influenciam o risco de doenças crônicas na vida adulta. Em formulação amplamente citada, o autor destacou que “the origins of many adult diseases lie in early life” (Barker, 2004, p. 588S). Esse princípio sugere que exposições ambientais durante períodos críticos do desenvolvimento podem produzir efeitos duradouros sobre a saúde.

Quando analisada à luz da literatura sobre exposoma e epigenética ambiental, a hipótese do fenótipo econômico adquire novas implicações. Ambientes caracterizados por escassez hídrica, estresse térmico e exposição a poluentes químicos podem produzir condições fisiológicas que favorecem adaptações metabólicas específicas. Essas adaptações, embora inicialmente protetoras, podem aumentar a vulnerabilidade a doenças crônicas em contextos ambientais distintos.

A Tabela 3, a seguir, sistematiza os principais mecanismos epigenéticos identificados na literatura analisada que relacionam exposições ambientais, particularmente pesticidas, disruptores endócrinos e condições fisiológicas adversas associadas ao estresse ambiental, a alterações na regulação da expressão gênica. A síntese apresentada integra evidências provenientes de estudos experimentais, investigações epidemiológicas e revisões conceituais incluídas no corpus da revisão integrativa.

Para cada categoria de exposição foram indicados o mecanismo epigenético predominante descrito na literatura, o tipo de evidência experimental disponível e os possíveis desfechos em saúde associados. Essa organização permite visualizar como diferentes fatores ambientais podem atuar como moduladores epigenéticos, produzindo alterações moleculares capazes de influenciar processos fisiológicos e trajetórias de doença ao longo da vida.

Tabela 3 – Mecanismos epigenéticos associados ao exposoma ambiental

Tipo de exposição ambiental	Mecanismo epigenético observado	Evidência experimental	Possíveis desfechos em saúde
------------------------------------	--	-------------------------------	-------------------------------------

Pesticidas organofosforados (Paul et al., 2018)	Alterações de metilação do DNA em larga escala	Estudos epidemiológicos em trabalhadores expostos	Disfunções neurológicas, metabólicas e inflamatórias
Exposição ocupacional a pesticidas (van der Plaats et al., 2018)	Modificação de padrões de metilação em genes regulatórios	Estudos de coorte ocupacional	Alterações imunológicas e risco aumentado de doenças crônicas
Disruptores endócrinos (Anway et al., 2005)	Alterações epigenéticas em células germinativas	Modelos experimentais em animais	Efeitos reprodutivos e herança transgeracional de susceptibilidade
Poluentes ambientais diversos (Skinner, 2016)	Modificações epigenéticas persistentes e herdáveis	Estudos experimentais e revisões mecanísticas	Aumento da susceptibilidade a doenças metabólicas e endócrinas
Exposições ambientais múltiplas (Feil & Fraga, 2012)	Metilação do DNA e modificações de histonas	Revisões moleculares e estudos experimentais	Regulação alterada da expressão gênica e doenças crônicas
Ambientes de escassez e estresse fisiológico (Barker, 2004; Hales & Barker, 2001)	Programação epigenética do metabolismo	Estudos epidemiológicos e modelos teóricos DOHaD	Doenças metabólicas, cardiovasculares e renais na vida adulta

Fonte: Próprios autores.

A análise comparativa das evidências apresentadas na Tabela 3 evidencia que diferentes tipos de exposição ambiental convergem para um conjunto relativamente limitado de mecanismos epigenéticos fundamentais, principalmente alterações de metilação do DNA e modificações estruturais da cromatina. Essa convergência sugere que a epigenética atua como uma interface molecular capaz de integrar sinais ambientais diversos, traduzindo exposições químicas, fisiológicas e nutricionais em modificações regulatórias persistentes na expressão gênica.

Estudos epidemiológicos e experimentais incluídos no corpus da revisão demonstram que essas alterações podem ocorrer tanto em tecidos somáticos quanto em células germinativas, ampliando o alcance potencial dos efeitos ambientais para além do indivíduo diretamente exposto. Outro aspecto relevante diz respeito à possibilidade de que exposições ambientais repetidas, como aquelas observadas em ambientes agrícolas sujeitos a calor extremo e uso intensivo de agrotóxicos, produzam efeitos cumulativos sobre sistemas regulatórios epigenéticos.

Essa perspectiva reforça a interpretação de que processos de adoecimento em contextos socioecológicos complexos não podem ser explicados apenas por exposições isoladas, mas resultam da interação dinâmica entre múltiplos estressores ambientais e mecanismos biológicos de adaptação. A literatura analisada indica, portanto, que o exposoma ambiental pode operar como um sistema de pressões seletivas sobre a regulação epigenética, configurando trajetórias de susceptibilidade que se manifestam em diferentes escalas temporais e biológicas.

4. DISCUSSÃO

4.1. Sinergia Entre Escassez Hídrica e Exposição Química

A síntese das evidências examinadas nesta revisão sugere que a compreensão dos processos de adoecimento em regiões semiáridas exige abandonar modelos explicativos baseados em exposições isoladas. Os resultados indicam que múltiplos fatores ambientais, como calor extremo, escassez hídrica e exposição a pesticidas, operam de maneira simultânea, configurando sistemas complexos de risco à saúde humana. Esse padrão desafia a lógica tradicional da toxicologia regulatória, historicamente estruturada em torno da avaliação de substâncias químicas individuais em condições laboratoriais controladas.

A literatura analisada mostra que a interação entre estressores ambientais pode amplificar efeitos fisiológicos de forma não linear. Estudos epidemiológicos sobre nefropatia associada ao calor, por exemplo, demonstraram que trabalhadores agrícolas expostos a altas temperaturas e hidratação inadequada apresentam maior risco de comprometimento renal progressivo (Wesseling et al., 2016; Roncal-Jimenez et al., 2016). Embora esses estudos frequentemente enfatizem o papel do estresse térmico, a presença simultânea de pesticidas e outros poluentes ambientais levanta a possibilidade de efeitos sinérgicos ainda pouco compreendidos.

Evidências provenientes da toxicologia ambiental reforçam essa hipótese. Pesticidas amplamente utilizados na agricultura moderna têm sido associados à geração de espécies reativas de oxigênio e a processos inflamatórios sistêmicos (Costa et al., 2020). Quando esses efeitos bioquímicos ocorrem em organismos submetidos a desidratação crônica e estresse térmico, a capacidade de detoxificação metabólica pode ser comprometida, potencializando o

impacto fisiológico das exposições químicas. Esse cenário sugere que a toxicidade observada em populações agrícolas não resulta apenas da presença de pesticidas, mas da interação entre fatores ambientais, fisiológicos e ocupacionais.

A Comissão Lancet sobre Poluição e Saúde destacou que os impactos sanitários da poluição ambiental tendem a ser amplificados em contextos de vulnerabilidade socioeconômica e ambiental (Landrigan et al., 2018). Em regiões semiáridas, onde trabalhadores frequentemente enfrentam condições climáticas extremas e acesso limitado a infraestrutura de saúde, essas vulnerabilidades podem intensificar os efeitos de exposições ambientais. A convergência dessas evidências aponta para a necessidade de reinterpretar os riscos ambientais não como eventos isolados, mas como processos sistêmicos emergentes da interação entre múltiplos estressores.

4.2. O Exposoma do Semiárido Como Sistema de Risco Cumulativo

Os resultados desta revisão permitem propor uma ampliação conceitual do paradigma do exposoma aplicada a contextos climáticos extremos. Enquanto a literatura original sobre exposoma enfatizou a totalidade das exposições ambientais ao longo da vida (Wild, 2005; Rappaport, 2011), os achados analisados aqui indicam que determinados ambientes podem produzir configurações específicas de exposição cumulativa.

Regiões semiáridas representam um exemplo particularmente ilustrativo desse fenômeno. Nesses contextos, fatores climáticos adversos, incluindo escassez hídrica, temperaturas elevadas e

variabilidade ambiental, coexistem com processos produtivos que frequentemente dependem de insumos químicos intensivos. A combinação desses elementos configura um ambiente de exposição persistente que pode influenciar processos metabólicos, fisiológicos e epigenéticos ao longo do tempo.

A literatura sobre exposoma tem enfatizado que exposições ambientais não devem ser analisadas apenas em termos de intensidade, mas também em termos de interação e temporalidade. Miller e Jones (2014) destacaram que o exposoma inclui não apenas exposições externas, mas também respostas biológicas internas associadas a processos metabólicos e inflamatórios. Niedzwiecki et al. (2019) ampliaram essa perspectiva ao argumentar que a investigação do exposoma deve integrar evidências moleculares, epidemiológicas e ambientais.

O conceito de exposoma do semiárido pode ser interpretado como uma configuração particular do exposoma global, caracterizada pela interação entre estresse climático, exposição química e vulnerabilidade social. Essa proposta não pretende sugerir que os processos de adoecimento observados nessas regiões sejam exclusivamente determinados por fatores ambientais, mas indica que a combinação específica de estressores ambientais pode produzir padrões de risco distintos daqueles observados em ambientes temperados.

Essa interpretação também encontra respaldo em estudos sobre a relação entre ambiente e doença renal crônica. Pesquisas conduzidas em diferentes regiões agrícolas do mundo indicam que trabalhadores expostos a calor extremo apresentam maior risco de desenvolver nefropatias associadas ao ambiente ocupacional

(Johnson et al., 2019; Smpokou et al., 2019). Esses achados reforçam a hipótese de que determinados contextos ecológicos podem amplificar vulnerabilidades fisiológicas.

4.3. Implicações para Vigilância em Saúde Ambiental

As evidências discutidas neste estudo também levantam questões importantes para a vigilância em saúde pública. Os sistemas tradicionais de monitoramento epidemiológico tendem a privilegiar fatores de risco individuais ou biomédicos, frequentemente negligenciando variáveis ambientais complexas. Esse enfoque pode limitar a capacidade de identificar padrões emergentes de doença associados a mudanças ambientais.

A literatura sobre exposoma sugere que a compreensão das relações entre ambiente e saúde exige incorporar novas métricas de exposição e novas abordagens analíticas (Vermeulen et al., 2020). Entretanto, muitos sistemas de vigilância ainda operam com modelos simplificados de causalidade, nos quais exposições químicas são avaliadas independentemente de fatores climáticos ou sociais.

Essa lacuna é particularmente problemática em regiões caracterizadas por vulnerabilidade ambiental. Estudos epidemiológicos demonstraram que desigualdades socioeconômicas influenciam a distribuição de doenças crônicas e o acesso a serviços de saúde (Nicholas et al., 2015). Quando combinadas com exposições ambientais intensas, essas desigualdades podem produzir padrões de risco amplificados que permanecem invisíveis em sistemas de monitoramento convencionais.

A ausência de indicadores ambientais integrados nos protocolos de vigilância sanitária levanta uma questão fundamental: até que ponto os sistemas atuais de saúde pública estão preparados para detectar doenças associadas a exposições ambientais complexas? A literatura analisada sugere que a resposta a essa pergunta ainda é incerta.

4.4. Perspectiva One Health para Regiões Semiáridas

A complexidade dos processos discutidos nesta revisão aponta para a necessidade de abordagens analíticas capazes de integrar diferentes dimensões da saúde ambiental. Nesse contexto, o paradigma One Health tem sido proposto como uma estrutura conceitual que reconhece a interdependência entre saúde humana, saúde animal e integridade dos ecossistemas.

Destoumieux-Garzón et al. (2018) argumentaram que a abordagem One Health oferece um quadro analítico adequado para enfrentar desafios sanitários emergentes que resultam da interação entre sistemas ecológicos e atividades humanas. A partir dessa perspectiva, problemas de saúde não podem ser compreendidos isoladamente de seus contextos ambientais e produtivos.

Estudos recentes também têm enfatizado a convergência entre One Health e o campo da saúde planetária. De Castañeda et al. (2023) destacaram que a integração entre essas abordagens pode fortalecer a capacidade de compreender os impactos das transformações ambientais globais sobre populações humanas.

Aplicada ao contexto do semiárido, essa perspectiva sugere que a análise de problemas de saúde deve considerar simultaneamente fatores ecológicos, práticas produtivas e condições sociais. A intensificação agrícola, o uso de pesticidas e as mudanças climáticas

não representam apenas desafios ambientais, mas também determinantes estruturais da saúde das populações que habitam essas regiões.

Sob essa ótica, o exposoma do semiárido pode ser interpretado como a expressão biológica de processos socioecológicos mais amplos. A saúde humana torna-se, assim, um indicador sensível das transformações ambientais e produtivas que ocorrem nesses territórios.

Como síntese interpretativa, a literatura analisada sugere que os processos de adoecimento observados em regiões agrícolas de clima quente não podem ser adequadamente compreendidos a partir de modelos causais lineares ou de exposições ambientais isoladas. Ao contrário, as evidências convergem para a existência de sistemas de risco caracterizados pela interação entre estressores climáticos, químicos e socioeconômicos, cujos efeitos biológicos se manifestam por meio de mecanismos fisiopatológicos e epigenéticos interdependentes.

A articulação entre escassez hídrica, exposição a agrotóxicos e vulnerabilidade social parece constituir um ambiente propício para a emergência de trajetórias de doença que desafiam classificações clínicas tradicionais, como observado no caso da doença renal crônica de etiologia desconhecida em comunidades agrícolas. Esse quadro reforça a necessidade de abordagens analíticas capazes de integrar diferentes níveis de determinação, molecular, fisiológico, ambiental e social, na investigação das relações entre ambiente e saúde.

Assim, a noção de exposoma do semiárido emerge como uma categoria descritiva, mas também como uma ferramenta conceitual capaz de revelar as conexões entre processos ecológicos, sistemas produtivos e padrões de vulnerabilidade biológica, abrindo novas agendas de pesquisa para a epidemiologia ambiental e para a saúde pública em contextos de mudança climática.

5. CONCLUSÃO

A análise integrativa da literatura evidenciou que a compreensão dos processos de adoecimento em regiões semiáridas exige uma abordagem capaz de integrar múltiplas dimensões ambientais, biológicas e sociais. Os estudos examinados indicaram que o conceito de exposoma oferece um arcabouço analítico particularmente adequado para interpretar a interação entre diferentes estressores ambientais e seus efeitos cumulativos sobre a saúde humana. Nesse contexto, a escassez hídrica emergiu como um fator fisiológico relevante, capaz de modificar processos metabólicos e aumentar a vulnerabilidade a danos orgânicos quando combinada a condições de calor extremo e esforço físico prolongado.

Paralelamente, a exposição ocupacional e ambiental a agrotóxicos revelou-se um componente significativo do exposoma agrícola contemporâneo, associando-se a múltiplos efeitos sistêmicos, incluindo processos inflamatórios, estresse oxidativo e possíveis alterações moleculares persistentes. A literatura também destacou a importância dos mecanismos epigenéticos como mediadores entre ambiente e doença, indicando que exposições ambientais podem influenciar padrões de expressão gênica e, potencialmente, trajetórias de susceptibilidade a doenças crônicas ao longo da vida.

Consideradas em conjunto, essas evidências sugerem que ambientes caracterizados por múltiplos estressores ambientais podem produzir efeitos biológicos cumulativos, cuja compreensão requer abordagens analíticas interdisciplinares.

A partir da síntese das evidências analisadas, este estudo propõe a noção de exposoma do semiárido como uma categoria analítica emergente para a investigação das relações entre ambiente e saúde em regiões caracterizadas por vulnerabilidades climáticas e socioeconômicas. Esse conceito busca capturar a interação dinâmica entre fatores ambientais, como escassez hídrica, calor extremo e exposição a poluentes químicos, e processos biológicos que modulam a resposta dos organismos humanos a essas pressões ambientais.

Mais do que uma simples adaptação do conceito geral de exposoma, a proposta de um exposoma específico para regiões semiáridas reconhece que diferentes contextos ecológicos podem produzir configurações particulares de risco ambiental. Ao enfatizar a convergência entre estressores climáticos, produtivos e sociais, essa abordagem amplia a capacidade analítica da epidemiologia ambiental para investigar processos de adoecimento em territórios caracterizados por mudanças ambientais aceleradas e desigualdades estruturais.

Os resultados desta revisão também apontam para importantes implicações no campo das políticas públicas e da pesquisa científica. Em primeiro lugar, destaca-se a necessidade de incorporar variáveis ambientais mais complexas nos sistemas de vigilância em saúde, especialmente em regiões sujeitas a condições climáticas extremas. O monitoramento sistemático do estresse hídrico populacional, por

exemplo, poderia constituir um indicador relevante para a identificação precoce de riscos associados à saúde ocupacional em ambientes agrícolas.

Além disso, a literatura analisada sugere a importância de desenvolver estratégias de vigilância integrada de exposições ambientais, capazes de considerar simultaneamente fatores climáticos, químicos e sociais na avaliação de riscos à saúde. A integração entre dados ambientais, epidemiológicos e biomoleculares pode contribuir para a construção de sistemas de monitoramento mais sensíveis às transformações ambientais contemporâneas.

Por fim, os achados deste estudo indicam a necessidade de ampliar as investigações sobre mecanismos epigenéticos associados a exposições ambientais em populações rurais, particularmente em regiões semiáridas. Pesquisas futuras que integrem epidemiologia ambiental, biologia molecular e ciências sociais poderão contribuir para aprofundar a compreensão dos processos pelos quais ambientes de exposição complexa influenciam trajetórias de saúde ao longo da vida, oferecendo subsídios científicos para políticas públicas voltadas à proteção da saúde em contextos de vulnerabilidade socioambiental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANWAY, Matthew D.; CUPP, Andrea S.; UZUMCU, Mehmet; SKINNER, Michael K. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*, Washington, DC, v. 308, n. 5727, p. 1466–1469, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1108190>

BARKER, David J. P. The developmental origins of adult disease. *Journal of the American College of Nutrition*, Oxford, v. 23, n. sup6, p. 588S–595S, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719428>

COSTA, L. G.; GIORDANO, G.; GUZZETTI, S.; VITALONE, A. Neurotoxicity of pesticides: a brief review. *Frontiers in Public Health*, Lausanne, v. 8, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00082>

DE CASTAÑEDA, Rafael Ruiz; et al. One Health and planetary health research: leveraging differences to grow together. *The Lancet Planetary Health*, London, v. 7, n. 2, p. e109–e111, 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(23\)00002-5](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(23)00002-5)

DESTOUMIEUX-GARZÓN, Delphine; et al. The One Health concept: 10 years old and a long road ahead. *Frontiers in Veterinary Science*, Lausanne, v. 5, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00014>

FEIL, Robert; FRAGA, Mario F. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nature Reviews Genetics*, London, v. 13, n. 2, p. 97–109, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg3142>

GARCÍA-ARROYO, Francisco E.; et al. Rehydration with soft drink-like beverages exacerbates dehydration and worsens dehydration-associated renal injury. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, Bethesda, v. 311, n. 1, p. R57–R65, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00354.2015>

HALES, C. N.; BARKER, D. J. P. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin*, Oxford, v. 60, n. 1, p. 5–20, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1093/bmb/60.1.5>

JAYASEKARA, K. B.; et al. Relevance of heat stress and dehydration to chronic kidney disease (CKDu) in Sri Lanka. *Preventive Medicine Reports*, Amsterdam, v. 15, 100928, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2019.100928>

JOHNSON, Richard J.; WESSELING, Catharina; NEWMAN, Lee S. Chronic kidney disease of unknown cause in agricultural communities. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 381, n. 7, p. 689, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1907676>

LANDRIGAN, Philip J.; et al. The Lancet Commission on pollution and health. *The Lancet*, London, v. 391, n. 10119, p. 462–512, 2018. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32345-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32345-0)

MILLER, Gary W.; JONES, Dean P. The nature of nurture: refining the definition of the exposome. *Toxicological Sciences*, Oxford, v. 137, n. 1, p. 1–2, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft251>

NICHOLAS, Susanne B.; KALANTAR-ZADEH, Kamyar; NORRIS, Keith C. Socioeconomic disparities in chronic kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 6–15, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2014.07.002>

NIEDZWIECKI, Megan M.; WALKER, David I.; VERMEULEN, Roel; CHANDLER, Jonathan D.; et al. The exposome: molecules to populations. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, Palo Alto, v. 59, p. 107–127, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021315>

PAUL, Kimberly C.; CHUANG, Yu-Hsuan; COCKBURN, Myles; BRONSTEIN, Jeff M.; HORVATH, Steve; RITZ, Beate. Organophosphate pesticide exposure and differential genome-wide DNA methylation.

Science of The Total Environment, Amsterdam, v. 645, p. 1135–1143, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.07.143>

RAPPAPORT, Stephen M. Implications of the exposome for exposure science. Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology, London, v. 21, n. 1, p. 5–9, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1038/jes.2010.50>

RAPPAPORT, Stephen M.; SMITH, Martyn T. Environment and disease risks. Science, Washington, DC, v. 330, n. 6003, p. 460–461, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1192603>

RONCAL-JIMENEZ, Carlos; et al. Heat stress nephropathy from exercise-induced uric acid crystalluria: a perspective on Mesoamerican nephropathy. American Journal of Kidney Diseases, New York, v. 67, n. 1, p. 20–30, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.08.021>

SKINNER, Michael K. Endocrine disruptors in 2015: Epigenetic transgenerational inheritance. Nature Reviews Endocrinology, London, v. 12, p. 68–70, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.206>

SMPOKOU, Eleni T.; et al. Environmental exposures in young adults with declining kidney function in a population at risk of Mesoamerican nephropathy. Occupational and Environmental Medicine, London, v. 76, n. 12, p. 920–926, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/oemed-2019-105772>

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. einstein (São Paulo), São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>

TORRACO, Richard J. Writing integrative literature reviews: using the past and present to explore the future. *Human Resource Development Review*, Thousand Oaks, v. 15, n. 4, p. 404–428, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1177/1534484316671606>

VALCKE, Mathieu; et al. Pesticide exposures and chronic kidney disease of unknown etiology: an epidemiologic review. *Environmental Health*, London, v. 16, n. 1, 49, 2017. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28535811/>

VAN DER PLAAT, Diana A.; et al. Occupational exposure to pesticides is associated with differential DNA methylation. *Occupational and Environmental Medicine*, London, v. 75, n. 6, p. 427–435, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104787>

VERMEULEN, Roel; SCHYMANSKI, Emma L.; BARABÁSI, Albert-László; MILLER, Gary W. The exposome and health: where chemistry meets biology. *Science*, Washington, DC, v. 367, n. 6476, p. 392–396, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aay3164>

VERVAET, Bram A.; et al. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities is a toxin-induced proximal tubular nephropathy. *Kidney International*, New York, v. 97, n. 2, p. 350–369, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.11.009>

WESSELING, Catharina; et al. Heat stress, hydration and uric acid: a cross-sectional study in workers of three occupations in a hotspot of Mesoamerican nephropathy in Nicaragua. *BMJ Open*, London, v. 6, n. 12, e011034, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011034>

WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, Oxford, v. 52, n.

5, p. 546–553, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>

WILD, Christopher P. Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, Philadelphia, v. 14, n. 8, p. 1847–1850, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0456>

¹ Doutor em Sociologia. Docente da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3684-0960>

² Doutor em Ciências Geográficas. Docente da Universidade de Pernambuco (UPE). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4916-8969>

³ Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Dinâmicas de Desenvolvimento do Semiárido. Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNVASF). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-2981-080X>

⁴ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Dinâmicas de Desenvolvimento do Semiárido. Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-7413-5389>

⁵ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Dinâmicas de Desenvolvimento do Semiárido. Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-9804-5909>

⁶ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Dinâmicas de Desenvolvimento do Semiárido. Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-2309-9588>

⁷ Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Dinâmicas de Desenvolvimento do Semiárido. Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-8010-0862>

⁸ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Dinâmicas de Desenvolvimento do Semiárido. Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-8727-9619>

⁹ Mestre em Engenharia Agrícola. Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-1730-0409>

¹⁰ Graduada em Direito. Faculdade de Ciências Sociais Aplicadas de Petrolina (FACAPE). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-0867-1311>

¹¹ Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Dinâmicas de Desenvolvimento do Semiárido. Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-3504-3187>

¹² Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Dinâmicas de Desenvolvimento do Semiárido. Universidade Federal do Vale do São

Francisco (UNIVASF). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-9882-9489>

¹³ Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Dinâmicas de Desenvolvimento do Semiárido. Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-6740-3927>

¹⁴ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Dinâmicas de Desenvolvimento do Semiárido. Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5022-7719>