

# Exposição a organoclorados e alterações em caracteres sexuais primários e secundários em Cidade dos Meninos, Brasil

## Organochlorine exposure and changes in primary and secondary sexual characters in Cidade dos Meninos, Brazil

Tese: Raphael Mendonça Guimarães  
Orientador: Carmen Ildes Rodrigues Fróes Asmus

### Resumo

Esta tese teve como objetivos descrever e analisar a tendência temporal da proporção entre os sexos no nascimento na Cidade dos Meninos, Rio de Janeiro, Brasil, avaliar o padrão de desenvolvimento puberal de adolescentes expostos a pesticidas organoclorados no Brasil e estimar a magnitude da associação entre exposição a organoclorados e atraso puberal. Para atender a esses objetivos, foram utilizados dados de nascimentos entre 1937 e 2007 da população local residente, estratificado por ter ou não nascido na área. Foi realizada regressão polinomial para avaliar a tendência nas razões de sexo; para calcular o incremento anual da razão de sexos (APC), bem como a variação dos últimos cinco e dez anos (AAPC), utilizou-se o método *joinpoint*. Realizou-se um estudo descritivo com os 104 adolescentes moradores do local, comparando-se o padrão de desenvolvimento puberal de acordo com a condição de ter ou não nascido no local. Além disso, os resultados dessa população foram comparados com os de 362 outros adolescentes de uma população controle, externa à área, que reunia características sociodemográficas semelhantes. O padrão de desenvolvimento puberal incluiu as idades da menarca, telarca e pubarca, para as meninas, e semenarca, pubarca, e orquimetria para os meninos. O estadiamento puberal foi avaliado segundo os critérios de desenvolvimento puberal de Tanner. As relações entre o atraso puberal e as variáveis independentes foram exploradas por razões de chance (OR) com intervalos de confiança (IC) de 95%. A análise multivariada foi efetuada por meio de regressão logística, considerando-se as variáveis que mostraram associação com a variável dependente "atraso puberal" na análise bivariada. Para efetuar as análises do estudo, foram utilizados os pacotes estatísticos Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 19.0 for Windows e Stata 11. Observou-se, na análise da série de 70 anos, que há uma tendência linear de aumento da razão de sexos com significância estatística no subconjunto da população de Cidade dos Meninos não nascida na área. Já a análise por *joinpoints* apresenta variação significativa para o intervalo entre 1961 e 1999, com aumento da razão de sexos. Já no subconjunto da população nascida na área, há uma tendência ao declínio da proporção de nascimentos masculinos, com significância estatística. E, ainda, a análise por *joinpoints* apresenta 3 períodos em que a variação foi estatisticamente significativa: entre 1937 e 1977; entre 1995 e 2007, com queda da razão de sexos; e entre 1979 e 1993, com aumento da razão de sexos. A investigação do desenvolvimento puberal nos adolescentes de Cidade dos Meninos, em comparação com a população controle, mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre as duas populações em relação às idades de ocorrência da menarca, telarca, pubarca e semenarca e ao tamanho dos testículos. A população exposta apresenta uma idade de ocorrência desses eventos mais tardia e um volume testicular médio menor em relação à população-controle. Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre a condição de morar em Cidade dos Meninos (e, portanto, estar exposto a organoclorados) e a ocorrência de atraso puberal (OR=2,06; IC95% 1,31–3,24; p=0,003 para meninas e OR=2,28; IC95% 1,25–4,15; p=0,013 para meninos). No modelo da regressão logística, a associação se manteve ao ajustar por idade (OR=1,98; IC95% 1,27–3,01; p=0,009 para meninas e OR=2,03; IC95% 1,16–3,99; p=0,039 para meninos) e quando ajustada por idade, raça e índice de massa corpórea (OR=1,67; IC95% 1,13–2,88; p=0,025 para meninas e OR=1,79; IC95% 1,06–3,67; p=0,043 para meninos). Os resultados desta tese indicam que a razão de sexos é uma medida que mostra a diferenciação sexual no período da concepção e a sobrevivência até o nascimento. Conclui-se, também, que é uma medida sensível à exposição ambiental a compostos que interferem no metabolismo hormonal, como

Tese apresentada com vistas à obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Tese defendida e aprovada em setembro de 2011.

os compostos organoclorados. Os dados apontam para uma associação entre a exposição aos organoclorados e a ocorrência de atraso puberal, tanto em meninos quanto em meninas. Portanto, recomenda-se que estudos futuros considerem esse período do ciclo vital como de suscetibilidade para a exposição a organoclorados.

**Palavras-chave:** saúde ambiental; inseticidas organoclorados; saúde do adolescente; medicina reprodutiva; epidemiologia.

### Abstract

This thesis aimed to describe and analyze the time trend of sex ratio at birth in the Cidade dos Meninos/ Rio de Janeiro / Brazil, to evaluate the pattern of pubertal development in adolescents exposed to organochlorine pesticides in Brazil and to estimate the magnitude of association between exposure to organochlorines and pubertal delay. To meet these objectives, we used data for births between 1937 and 2007 of the local resident population, stratified by whether or not born in the area. Polynomial regression was performed to assess the trend in sex ratios; in order to calculate the annual increase in the sex ratio (APC) as well as the variation of the last five and ten years (AAPC), we used the joinpoint method. In addition, we compared the 104 adolescents who lived in the site with 362 other teens in a control population, outside the area, bringing together similar socio-demographic characteristics, among which there was a descriptive study that compared the pattern of development within the population exposed, according to the condition of having or not born there. Besides, we compared to the local population with the control population of similar socio-demographic characteristics. The stage of pubertal development took into account age at menarche, thelarche and pubarche for girls, and semenarche, pubarche, and orquimetria for boys. The pubertal stage was assessed according to the criteria of Tanner's pubertal development. The relationship between pubertal delay and the independent variables were explored as odds ratios (OR) with confidence intervals (CI) of 95%. Multivariate analysis was performed by logistic regression, considering the variables associated with the dependent variable "pubertal delay" in the bivariate analysis. To carry out the study analysis, statistical packages SPSS 19.0 for Windows and Stata SE 11 were used. In the analysis of 70 years series it was observed that there is a linear trend of increasing sex ratios with statistical significance in the subset of the population of the Cidade dos Meninos who do not born in the area. The joinpoints analysis shows significant variation for the interval between 1961 and 1999, with an increase in the sex ratio. In the subset of the population born in the area, there is a declining trend in the proportion of male births, with statistical significance. And yet, the joinpoints analysis shows 3 periods in which the change was statistically significant: between 1937 and 1977, between 1995 and 2007, with decrease in sex ratios, and between 1979 and 1993, with an increase in the sex ratio. The investigation of pubertal development in adolescents from Cidade dos Meninos, compared with the control population, showed a statistically significant difference between the two populations in relation to age of menarche, thelarche, pubarche and semenarche and testes size. The exposed population has an age of occurrence of later events and a lower average testicular volume compared to the control population. And yet, it was found a statistically significant association between the condition of living in Cidade dos Meninos (and thus be exposed to organochlorines) and the occurrence of delayed puberty (OR=2.06, 95%CI 1.31–3.24, p=0.003 for girls and OR=2.28, 95%CI 1.25–4.15, p=0.013 for boys). In the logistic regression model, the association remained when adjusting for age (OR=1.98, 95%CI 1.27–3.01, p=0.009 for girls and OR=2.03, 95%CI 1.16–3.99, p=0.039 for boys), and when adjusted for age, race and body mass index (OR=1.67, 95%CI 1.13–2.88, p=0.025 for girls and OR=1.79, 95%CI 1.06–3.67, p=0.043 for boys). The results of this thesis suggest that the sex ratio is a measure that shows the sexual differentiation in the conception and survival until birth. We also conclude that is a measure sensitive to the ambient exposure to compounds that interfere with hormone metabolism, such as organochlorine compounds. The data show an association between exposure to organochlorines and the occurrence of delayed puberty, for boys and girls. Therefore, it is recommended that future studies consider this period of the life cycle as susceptible to exposure to organochlorines.

**Keywords:** environmental health; insecticides, organochlorine; adolescent health; reproductive medicine; epidemiology.

Recebido em: 29/09/2013

Aprovado em: 01/12/2013