

Ministério da Saúde  
**Fundação Oswaldo Cruz**  
*Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca*

**"ANÁLISE DA TENDÊNCIA TEMPORAL DA RAZÃO DE  
SEXOS AO NASCIMENTO NO BRASIL"**

*por*  
**Gerusa Gibson**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública, com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública e Meio ambiente.

*Orientador: Prof. Dr. Sérgio Koifman*

*Rio de Janeiro, Janeiro de 2008.*

*Aos meus queridos  
pais, José Gibson e Jucirema*

## AGRADECIMENTOS

- Ao meu orientador Dr. Sérgio Koifman, por compartilhar o desenvolvimento e realização das idéias aqui contidas;
- À professora Dra. Gina Torres, pela valiosa colaboração no esclarecimento de idéias e pelos úteis e gentis empréstimos bibliográficos;
- Ao professor Dr. Aldo Pacheco, pelos gestos de incentivo e apoio e, principalmente, pela gentileza sempre dispensada;
- Aos meus pais José Gibson e Maria Jucirema (Juju), por me terem educado e, sobretudo, pelo amor incondicional;
- Ao meu "namorado" e amigo Alexandre, por suas infinitas qualidades, incentivo e principalmente, por me fazer muito feliz;
- À minha querida irmã Elke pela força, amizade e incentivo todos esses anos;
- Aos meus queridos irmãos Fábio, Casca e César que mesmo distante sempre torceram por mim;
- À minha querida sobrinha Isabelle e minha filha de quatro patas Mina, pelo carinho, amizade e por trazerem alegria ao nosso lar;
- À minha pequena e recém chegada sobrinha Laíssa, novo xodó da família;
- Às minhas cunhadas queridas Eliana e Cláudia pelo apoio e torcida;
- Aos meus amigos Thiago Miniero, Renato Mangolin, Thiago Sancho, Pedro Cesar, Sâmia e Giandro pelos momentos felizes e descontraídos que serão eternamente lembrados;
- Aos meus sogros e amigos Maria Francisca e Eduardo Siqueira pelo carinho e gentileza com que sempre me recebem;
- Aos meus colegas de turma Rita de Cássia, Taliha, Lavínia, Cláudia, Benny, Miguel, Denise, Ruy e Cássia, pelos agradáveis momentos compartilhados dentro e fora das salas de aula.

*"Trabalhe como se não precisasse de dinheiro, ame como se nunca tivesse sido ferido, dance como se ninguém estivesse olhando e viva como se o céu fosse na terra!"*

**Autor desconhecido**

*"Todos têm direito ao meio ambiente ecologicamente equilibrado, bem de uso comum do povo e essencial à sadia qualidade de vida, impondo-se ao Poder Público e à coletividade o dever de defendê-lo e preservá-lo para as presentes e futuras gerações"*

**Artigo 225 da Constituição Brasileira**

*"O desenvolvimento técnico deixará apenas um único problema  
por resolver: a debilidade da natureza humana"*

**Karl Kraus**

## RESUMO

### "Análise da Tendência Temporal da Razão de Sexos ao Nascimento no Brasil"

*Gerusa Gibson*

Orientador: Dr. Sérgio Koifman

Resumo da dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca – ENSP/FIOCRUZ, como parte dos requisitos necessários a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública e Meio Ambiente.

A razão de sexos ao nascimento, referida no presente trabalho pela proporção de nascidos vivos do sexo masculino em relação ao total de nascidos vivos em uma determinada população, é normalmente determinada por fatores de diferentes naturezas, a exemplo de fatores demográficos e genéticos. No entanto, dados da literatura mostram que alguns poluentes químicos ambientais, a exemplo de resíduos industriais e alguns agrotóxicos oriundos da atividade agrícola, são capazes de provocar alterações no sistema endócrino, resultando em distúrbios na saúde reprodutiva e, conseqüentemente, alterando a estabilidade da razão de sexos ao nascimento. Com isso, a razão de sexos ao nascimento vem sendo apontada por muitos autores como indicador sentinela da exposição ambiental a esses poluentes, apresentando tendência de declínio frente à exposição a tais substâncias. **Objetivo:** Caracterizar e analisar a tendência temporal da proporção de nascimentos masculinos no Brasil, segundo grandes regiões, estados e capitais assim como, verificar a natureza da correlação existente entre a tendência observada em municípios paranaenses e o alto consumo de agrotóxicos pelos mesmos. **Metodologia:** Foram utilizados modelos de regressão polinomial para a análise das tendências temporais da proporção de nascidos vivos do sexo masculino. Foi realizada ainda uma correlação entre a tendência observada para os municípios paranaenses e o consumo de agrotóxicos pelos mesmos. **Resultados:** Foram observadas tendências crescentes significativas na proporção de nascidos vivos do sexo masculino para alguns estados e capitais brasileiros, além de um único caso de tendência decrescente com significância estatística. Em relação ao Brasil, foi observada tendência de declínio no período entre 1979 e 1994, padrão este semelhante ao que foi relatado em outros países do mundo neste mesmo período. Foi observado ainda um acentuado declínio para alguns municípios paranaenses (não significativo) com intensa atividade agrícola, sugerindo a interferência de uma possível exposição a desreguladores endócrinos oriundos da contaminação ambiental por agrotóxicos nestas localidades.

**Palavras-chave:** Razão de Sexos ao Nascimento, Desreguladores Endócrinos, Agrotóxicos.

## ABSTRACT

### "Analysis of Time Trend of Sex Ratio in Brazil"

*Gerusa Gibson*

Orientador: Dr. Sérgio Koifman

*Abstract* da dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca – ENSP/FIOCRUZ, como parte dos requisitos necessários a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública e Meio Ambiente.

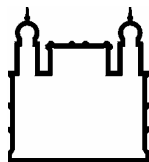
The sex ratio at birth, express in this present work as proportion of male birth in a specific year and defined population, is a result of the interaction between different kind of natural factors like genetic and demographics factors. However, several studies have shown that environmental chemical pollutants such as pesticides used in agricultural activities and contaminants from industrial production can lead to several disturbances in the endocrine system (endocrine disrupters), which may cause reproductive disorders, affecting the sex ratio at birth. Therefore, the sex ratio at birth has been suggested as a sentinel environmental health indicator, which can dramatically decrease in the presence of such chemical pollutants. Several European and American countries have been report declining trends in male proportion at birth. The same phenomenon has been demonstrated in accidental and occupational episodes to endocrine disrupters. **Objective:** Considering these aspects, the current work aims to present the results of the analysis of time trend of sex ratio at birth in Brazil, in order to examine the possible declining trend like those reported in other countries. Therefore, it was investigated the correlation between the. **Methodology:** It was used polynomial regress models in order to analyze the time trend of male proportion births as well as the bivariate correlation technique in order to evaluate the correlation between the observed trend of male proportion births and the higher consume of pesticide in some counties of Parana state. **Results:** According to our results, it was observed an increased trend for most states and capitals. In terms of Brazil, it was observed a declining trend between 1979 and 1994. Theses findings confirm the results observed in other countries of the world. However, it was observed a slight decrease in the polynomial trend of sex ratio at birth on the Parana, which was more evident when analyzing selected counties with intensive agricultural activity, which suggests high levels of environmental contaminants in these areas.

**Key words:** Sex Ratio at Birth; Endocrine Disrupters; Pesticides.



## *SUMÁRIO*

<b>INTRODUÇÃO</b> _____	<b>01</b>
<b>Razão de Sexos ao Nascimento</b> .....	<b>01</b>
<b>O Papel dos Desreguladores Endócrinos</b> .....	<b>04</b>
<b>A Participação dos Agrotóxicos</b> .....	<b>08</b>
<b>OBJETIVO GERAL</b> _____	<b>11</b>
<b>Objetivos Específicos</b> .....	<b>11</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> _____	<b>12</b>
<b>ARTIGO I</b> _____	<b>13</b>
<b>ARTIGO II</b> _____	<b>14</b>
<b>CONCLUSÃO</b> _____	<b>15</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> _____	<b>18</b>



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
SERGIO AROUCA  
ENSP

**“Análise da Tendência Temporal da Razão de Sexos ao Nascimento no Brasil”**

*por*

***Gerusa Belo Gibson dos Santos***

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública e Meio Ambiente.*

*Orientador: Prof. Dr. Sérgio Koifman*

*Rio de Janeiro, janeiro de 2008.*

*Esta dissertação, intitulada*

***“Análise da Tendência Temporal da Razão de Sexos ao Nascimento no Brasil”***

*apresentada por*

***Gerusa Belo Gibson dos Santos***

*foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:*

Prof. Dr. Marcelo Gerardin Poirot Land

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Silvana Granado Nogueira da Costa

Prof. Dr. Sérgio Koifman – Orientador

# 1. INTRODUÇÃO

## *1.1 Razão de Sexos ao Nascimento*

A razão de sexos ao nascimento é uma medida padrão utilizada para avaliar a relação quantitativa entre os sexos ao nascimento, através da divisão do número de nascidos vivos do sexo masculino pelo número de nascidos vivos do sexo feminino em determinado ano e espaço geográfico. Tal medida pode ser ainda expressa pela proporção de nascimentos masculinos em relação ao total de nascidos vivos, padrão este adotado no presente trabalho. Os valores usuais descritos na literatura giram em torno de 1.06, ou seja, 106 nascimentos masculinos para cada 100 nascimentos femininos ou, em termos de proporção de nascimentos masculinos, o correspondente a 51,5% <sup>1, 12, 50</sup>.

O excesso de nascimentos masculinos observado em populações humanas é um processo natural, decorrente da evolução de mecanismos adaptativos da natureza, numa forma de compensar a alta expectativa de vida entre as mulheres e maior mortalidade entre homens <sup>2, 3</sup>. Sendo assim, os fatores atuantes na determinação da proporção de nascimentos entre homens e mulheres assumem diferentes naturezas, a exemplo dos fatores genéticos, da exposição ambiental a poluentes químicos, bem como fatores no âmbito demográfico e social <sup>2, 4, 49</sup>.

Segundo a literatura, os fatores que determinam a razão de sexos são classificados em dois tipos: os fatores primários, isto é, aqueles que determinam o sexo da criança no momento da concepção; e aqueles que, uma vez definido o sexo da criança, influenciam a sobrevivência do embrião no útero materno, determinando a razão de sexos no momento do nascimento, os chamados fatores secundários<sup>5</sup>. Assim, a razão de sexos definida por fatores secundários está intimamente ligada à incidência de natimortos que, ao ocorrer de forma diferenciada nos sexos, pode refletir uma maior vulnerabilidade neonatal em um dos gêneros e, conseqüentemente, afetando o equilíbrio da proporção de sexos entre os nascidos vivos<sup>6</sup>.

A razão de sexos ao nascimento pode variar também de acordo com especificidades de cada população de estudo, através da atuação de fatores de natureza sócio-demográfica. Como exemplo, podemos citar a considerável diferença existente na

proporção de nascidos vivos do sexo masculino quando comparamos populações de diferentes grupos étnicos, nos quais frequentemente se observa maior valor entre asiáticos, isto é, maior proporção de nascimentos masculinos, enquanto que entre negros a proporção de nascidos vivos do sexo masculino é reduzida<sup>4</sup>. Por outro lado, quando se trata de uma mesma população, com características étnicas semelhantes, essa variação parece ocorrer em menor magnitude, na qual fatores naturais como paridade materna (*Poisson association*), idade dos pais, ordem de nascimento de uma criança dentro de uma mesma família (*Markov association*), além da predisposição de alguns indivíduos ou casais a terem predominantemente crianças de um sexo em particular (*Lexis association*), parecem ter maior relevância na associação<sup>4</sup>.

A associação de *Markov* é explicada pela hipótese da existência de uma dependência entre a criança nascida anteriormente e a criança que é gerada posteriormente dentro de uma mesma família. Nesta hipótese, o sexo da criança antecessora influencia a probabilidade de sobrevivência no útero da criança que está sendo gerada<sup>4,7</sup>. Tem sido demonstrado ainda que crianças nascidas de gestações múltiplas tendem a apresentar razão de sexos reduzida (proporção de nascidos vivos do sexo masculino menor), quando comparadas a crianças nascidas de gestações não-múltiplas<sup>4</sup>. Alguns autores mencionam ainda o tempo da concepção, no qual zigotos fertilizados no início e no final do período fértil feminino tendem a ser predominantemente do sexo masculino, enquanto aqueles concebidos no meio do período fértil tendem a ser predominantemente do sexo feminino<sup>8,9</sup>.

A concentração hormonal dos pais no momento da concepção é também considerada fator de extrema importância, uma vez que está intimamente relacionada à definição do sexo do embrião a ser desenvolvido. A partir desta concepção, conclui-se que a relação entre os sexos no momento do nascimento possui relação de dependência com o sistema endócrino, que por sua vez, deve ter sua integridade preservada nos genitores de uma determinada população em estudo<sup>5, 10, 11</sup>. Neste sentido, dados da literatura constataram que altas concentrações de gonadotrofina e progesterona aumentam a probabilidade de nascimento de uma criança do sexo feminino, o que implica numa razão de sexos reduzida, enquanto que altas concentrações de estrogênio e testosterona implicam numa maior probabilidade de nascimento de uma criança do sexo masculino

<sup>5,10</sup>. A partir destas evidências, a explicação biológica para o declínio da razão de sexos ao nascimento com o aumento da idade materna foi sugerida baseada no fato de que a concentração de gonadotrofina tende a aumentar com a idade nas mulheres<sup>8</sup>.

No contexto mundial, a razão de sexos ao nascimento vem apresentando tendência de declínio em diferentes países nas últimas décadas, motivo pelo qual vem despertando crescente interesse na comunidade acadêmica <sup>12, 13, 14</sup>. O fenômeno é observado, sobretudo, em países que se industrializaram nos períodos que sucederam as duas grandes Guerras Mundiais, momento que coincidiu também com a introdução de novos pesticidas e drogas hormonais nas sociedades <sup>15</sup>. Países como Finlândia, Canadá, Estados Unidos bem como outros da Europa ocidental como Inglaterra, País de Gales e Itália confirmaram essa tendência de declínio em recentes publicações <sup>12,13,16,17</sup>.

Alguns autores atribuem este declínio da razão de sexos ao nascimento ao aumento da exposição a compostos químicos ambientais com atividade desreguladora do sistema endócrino, oriundos de resíduos da atividade industrial e, principalmente, da atividade agrícola <sup>17, 18</sup>. A atribuição do declínio observado a exposição a estas substâncias decorre do fato de que muitos apresentam a capacidade de interferir na homeostasia do sistema endócrino, podendo causar distúrbios na saúde reprodutiva das populações expostas, com conseqüente intervenção na estabilidade da razão de sexos ao nascimento <sup>19, 8</sup>. Esta hipótese é reforçada quando analisamos a trajetória de intenso desenvolvimento econômico e industrial, sobretudo, o *boom* da indústria farmo-química na chamada Revolução Verde no século passado, que tiveram como conseqüência, o aumento das quantidades de substâncias químicas lançadas no meio ambiente, sobretudo, a partir do final do século passado <sup>19</sup>. Esta observação tem levado muitos autores a considerar a razão de sexos ao nascimento como indicador sentinela da exposição ambiental a desreguladores endócrinos <sup>20,21</sup>.

Em episódios de exposição acidental e ocupacional os efeitos sobre a razão de sexos ao nascimento são mais facilmente comprovados. Um estudo constatou que trabalhadores expostos ao nematocida dibromocloropropano tiveram diminuição na contagem de espermatozóides, nível de gonadotrofina elevado e proporção de nascimentos masculinos diminuída entre suas proles <sup>53</sup>; trabalhadores da indústria do alumínio assim como outros expostos a organoclorados e outros pesticidas tiveram

igualmente redução significativa de nascimentos masculinos entre seus descendentes. Da mesma forma, o estudo desenvolvido por Talamanca<sup>22</sup> e colaboradores constatou a redução significativa de nascimentos de crianças do sexo masculino em uma coorte exposta à dioxina durante o acidente de Seveso, Itália. Este efeito foi observado ao longo de um período de até oito anos seguintes ao acidente (1977-1984)<sup>22</sup>. O mesmo ocorreu em uma coorte de trabalhadores expostos à gasolina, na qual se observou redução significativa da razão de sexos ao nascimento entre os descendentes quando comparada ao grupo não exposto<sup>23</sup>.

Em alguns países da Ásia, por outro lado, o declínio da proporção de nascidos vivos do sexo masculino é explicado por outros fatores, excluindo a responsabilidade de prováveis exposições ambientais. Na China, a diferença encontrada na razão de sexos ao nascimento entre áreas urbanas e rurais, na qual se verificou uma maior proporção de nascimentos de homens nas áreas urbanas em relação às áreas rurais, foi atribuída a fatores de natureza demográfica e comportamental. A grande variedade de etnias resultando em marcantes diferenças regionais no país, além da prática cultural de sub-notificação de nascimentos femininos comum em determinadas áreas, foram os principais fatores responsabilizados pelas diferenças achadas<sup>24</sup>. Em relação ao Japão, onde foi igualmente confirmado um declínio na proporção de nascimentos de homens nas recentes décadas, não existe ainda um consenso a respeito da participação de desreguladores endócrinos ambientais no fenômeno<sup>25</sup>. Para alguns autores, tal declínio está diretamente ligado ao aumento da incidência de natimortos do sexo masculino em relação ao feminino no país nas últimas décadas, sugerindo um aumento na vulnerabilidade pré-natal de fetos do sexo masculino<sup>26</sup>.

## **1.2 O Papel dos Desreguladores Endócrinos Ambientais**

As interações hormonais desempenham um papel essencial na coordenação das múltiplas atividades das células, tecidos e órgãos, através da regulação de funções biológicas como metabolismo, crescimento, desenvolvimento, equilíbrio hidroeletrólítico e reprodução<sup>27</sup>. Esta cadeia de eventos, no entanto, pode se tornar suscetível a ação de fatores de origem endógena ou exógena, os quais podem lhe conferir alterações

indesejadas, interrompendo a homeostase e conferindo agravos à saúde. Diversos estudos mostram que diversas condições patológicas a exemplo de neoplasias de mama, testículo, próstata, bem como algumas disfunções reprodutivas, são originadas inicialmente a partir de alterações hormonais causadas por agentes desreguladores endócrinos<sup>28, 29, 30</sup>.

Segundo a literatura, os desreguladores endócrinos são definidos como "qualquer substância exógena capaz de interagir na síntese, armazenamento, liberação, transporte, metabolismo, atividade conjugadora ou eliminação de hormônios naturais na corrente sanguínea que são responsáveis pela regulação da homeostase e pelo desenvolvimento" ou ainda "qualquer substância exógena que cause efeitos adversos à saúde, secundários às alterações da função endócrina em organismos intactos, ou na sua prole"<sup>30</sup>.

A descrição dos desreguladores endócrinos na literatura se iniciou no final do século passado, no entanto, seu estudo começou a ganhar importância apenas recentemente, quando diversos estudos experimentais começaram a ser desenvolvidos, confirmando a seriedade dos problemas causados pela exposição a tais substâncias<sup>31</sup>.

O mecanismo de atuação destes compostos pode ser realizado de diversas maneiras, cujo resultado consiste essencialmente na alteração das concentrações hormonais plasmáticas do indivíduo exposto. A ação química destes compostos está baseada, principalmente, no bloqueio da ligação hormônio-receptor, alteração da sinalização celular e expressão gênica, mimetização de hormônios "verdadeiros" (como no caso do estrogênio), uma vez que muitos apresentam estrutura molecular semelhante à molécula hormonal, e alteração do metabolismo endócrino, ou seja, alteração da síntese e degradação fisiológica natural dos hormônios<sup>32</sup>. Outros autores têm considerado ainda que certas substâncias teratogênicas ou mesmo mutagênicas possam afetar a determinação do sexo do embrião, fato que levaria a uma aparente predominância de nascimentos femininos. Este mecanismo se daria através da mutação do gene determinante do sexo no cromossomo Y, o chamado gene SRY, ou ainda através de eventos que deterioram espermatozóides Y no sêmen humano<sup>50, 51</sup>.

No Brasil e no mundo, várias substâncias com atividade endócrina comprovada e mesmo sob suspeita, são amplamente utilizadas sem as devidas medidas de prevenção e controle de riscos. A ação comprovada destes agentes químicos dificultando a reprodução em adultos e ameaçando o desenvolvimento embrionário intra-uterino, é agravada pela



escassez de estudos de avaliação dos efeitos destes compostos sobre a saúde das populações expostas <sup>32</sup>.

Substâncias como as bifenilas policloradas (PCB's) que eram utilizadas até pouco tempo atrás como isolantes em equipamentos elétricos e plastificantes, foram posteriormente proibidas em virtude dos seus efeitos sobre a saúde humana e animal. No entanto, as dificuldades com desativação e destruição de estoques causam ainda hoje problemas de contaminação ambiental e humana <sup>31</sup>.

As dioxinas juntamente com os furanos pertencem a uma classe de hidrocarbonetos produzidos involuntariamente a partir de uma série de reações termoquímicas. São compostos altamente cancerígenos, teratogênicos e persistentes, com efeitos tóxicos ao sistema endócrino através do bloqueio hormonal e ação anti-estrogênica <sup>33</sup>. Outro exemplo trata-se de subprodutos de processos industriais, a exemplo dos originados involuntariamente da síntese de compostos clorados como o PVC e o agrotóxico ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético-2,4,5-T <sup>34</sup>.

Por outro lado, existem ainda substâncias de produção voluntária como o Bisfenol A, um potente xenobiótico amplamente utilizado como ingrediente de produtos de tratamentos dentários e em revestimento de embalagens de alimentos, cuja ação disruptora no sistema endócrino advém de sua estrutura química, muito semelhante à estrutura molecular de estrogênios naturais <sup>35</sup>.

Diversos agravos à saúde de populações humanas e animais vêm sendo atribuídos a exposição a compostos desta natureza, dentre eles o aumento da incidência de neoplasias hormônio-dependentes, abortos, malformação congênita do aparelho reprodutor masculino (hipospádia e criptorquidismo) bem como anormalidades no desenvolvimento sexual durante a puberdade <sup>36, 31, 50</sup>. Um dos primeiros relatos neste sentido foi na década de 60 quando Rachel Carlson publicou seu famoso livro *Silent Spring*, chamando a atenção para insuficiência reprodutiva e comportamento de acasalamento aberrante em aves, resultante da exposição a pesticidas organoclorados persistentes.

A partir da década de 60, os danos à saúde reprodutiva vêm sendo frequentemente confirmados em sucessivas publicações científicas, com especial destaque para a

tendência secular de declínio da qualidade do sêmen humano, na qual muitos autores atribuem o fenômeno à exposição a desreguladores endócrinos lançados na natureza<sup>37,38</sup>.

Um estudo no qual se realizou a investigação das características do sêmen fornecido por grupos homogêneos de homens ao longo de 10 a 20 anos, constatou a diminuição significativa na concentração de espermatozóides, no volume de sêmen e na porcentagem de células normais<sup>39</sup>. Em outro trabalho, as alterações nas características do sêmen, referente a volume e quantidade de espermatozóides, bem como o aumento significativo das concentrações plasmáticas dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) no grupo de homens estudados, foram igualmente atribuídas à exposição a compostos desreguladores do sistema endócrino presentes no ambiente<sup>40</sup>.

A atuação destas substâncias é direcionada à espermatogênese humana, resultando em efeitos deletérios comprometedores do processo de produção das células sexuais masculinas<sup>17, 39</sup>. Considerando que a proliferação das células de Sertoli que compõem o testículo do homem adulto ocorre durante sua vida perinatal, uma exposição intra-uterina a compostos com atividade endócrina presentes no ambiente é, portanto, potencialmente capaz de reduzir a quantidade de espermatozóides produzida na vida adulta<sup>10</sup>.

O declínio da fertilidade em homens cada vez mais jovens, representado pela queda da qualidade do sêmen relatado nos últimos anos, tem, portanto, além dos fatores químicos antropogênicos já mencionados, atribuições relacionadas a alterações ambientais de natureza física, nas quais os indivíduos expostos são submetidos a variações bruscas de temperatura. Diversos estudos em coortes de operários que avaliaram os efeitos na fertilidade masculina da exposição ocupacional a altas temperaturas mostraram que esta situação resulta numa maior proporção de espermatozóides inviáveis, uma vez que o calor provoca o aceleração do metabolismo e degeneração das células sexuais masculinas<sup>28</sup>. Atualmente, ao contrário dos fatores ambientais físicos e químicos aqui relatados, não existem evidências de que o declínio da qualidade do sêmen humano nas últimas décadas tenha uma origem genética<sup>39</sup>.

A maioria dos estudos realizados atualmente sobre fertilidade masculina avaliou mudanças seculares na qualidade do sêmen em países do hemisfério Norte e Austrália, ao passo que tais estudos são ainda escassos na América do Sul. No entanto, um estudo recente desenvolvido na região sudeste argentina, avaliou o impacto de exposições

químicas nas características do sêmen em homens residentes em áreas de intensa atividade agrícola e industrial que buscavam por tratamento de infertilidade. Os resultados mostraram que quase 40% destes homens tinham sido expostos a pesticidas ou solventes. A comparação deste grupo de homens previamente expostos com um grupo não exposto mostrou uma concentração de espermatozóides e porcentagem de células com motilidade normal significativamente menor que a observada no segundo grupo<sup>40</sup>. Este estudo confirma a importância das exposições ambientais como fator de risco para infertilidade masculina, sugerindo que a América do Sul sofre com o mesmo problema de poluição ambiental observado em outros lugares do mundo<sup>39,40</sup>.

Para Carlsen e colaboradores<sup>37</sup>, assim como para outros pesquisadores da saúde reprodutiva humana, é inegável a participação da exposição ambiental a desreguladores endócrinos na responsabilidade pela intensificação dos danos à fertilidade masculina<sup>41</sup>.

### **1.3 A Participação dos Agrotóxicos**

A prática de uso de agrotóxicos e fertilizantes se iniciou na segunda metade do século XX quando, após a utilização para fins bélicos durante a Guerra do Vietnã, seu emprego foi estimulado em escala mundial durante a chamada Revolução Verde, que incentivada pelo *boom* da indústria farmo-química prometia aumentar a produtividade agrícola e acabar com o problema da fome nos países em desenvolvimento<sup>19</sup>.

No *ranking* mundial, os países em desenvolvimento respondem atualmente por aproximadamente 25% do consumo de agrotóxicos, e dentre estes países, o Brasil ocupa posição de destaque, em especial a Região Sudeste que concentra grande parte do consumo brasileiro. No final da década de 90 a estimativa média de consumo anual para esta região já havia ultrapassado a marca de 12 kg por trabalhador rural<sup>42,43,44</sup>.

O incremento no uso destas substâncias quando associado ao manejo inadequado dos solos, constitui uma ameaça às características naturais e potencialidade dos biomas, resultando em contaminação de águas e solos, erosão, rupturas de cadeias tróficas e perda de biodiversidade<sup>19</sup>. Diante deste quadro, o uso massivo de tais substâncias vem se tornando um grave e urgente problema de Saúde Pública, na medida em que atuam como potentes e persistentes poluentes químicos, com comportamentos dinâmicos complexos,

capazes de fluir através das diferentes matrizes ambientais, causando desequilíbrios ao ecossistema e, conseqüentemente, proporcionando agravos à saúde das populações expostas<sup>17,31</sup>.

Nas últimas décadas, toneladas de agrotóxicos, muitos dos quais comprovadamente considerados desreguladores endócrinos e outros ainda sob suspeita (*tabela 1*) vêm sendo despejadas no ambiente, gerando grande preocupação sobre seus potenciais efeitos sobre a saúde humana e ecossistêmica<sup>45</sup>.

**Tabela 1.** Compostos químicos com evidências científicas de atividade disruptora sobre o sistema endócrino e que estão amplamente distribuídos no ambiente (adaptado de Colborn e cols., 1993).

<b>TIPO</b>	<b>SUBSTÂNCIAS</b>
<b>Compostos de uso agrícola</b>	<p><b>Nematocidas:</b> Aldicarb e DBCP.</p> <p><b>Inseticidas:</b> <math>\beta</math>-HCH, Carbaril, Clordano, Dicofol, DDT e metabólitos, Dieldrin, Endosulfan, Heptacloro, Lindano (<math>\gamma</math> - HCH), Metoxicloro, Mirex, Toxafeno, Oxiclordano, Paration e Piretróides.</p> <p><b>Herbicidas:</b> 2,4-D; 2,4,5-T, Alacloro, Amitrole, Atrazina, Metribuzin, Nitrofen e Trifluralin.</p> <p><b>Fungicidas:</b> Benomil, Hexaclorobenzeno, Mancozeb, Maneb, Metiram, Zineb e Ziram.</p>
<b>Compostos de uso industrial</b>	Ftalatos, Estirenos, Cádmio, Dioxina (2,3,7,8-TCDD), Chumbo, PBB's, PCB's, nonilfenóis e Mercúrio.

Uma das substâncias mais estudadas sob o aspecto de desregulação endócrina é o DDT (dicloro-difenil-tricloroetano) que, embora já tivesse sido proibido em mais de 80 países em meados da década de 70, no Brasil o seu uso tornou-se restrito a campanhas de combate a Malária em 1982 e, apenas recentemente em 1994, sua utilização foi completamente proibida. Por ser uma substância altamente persistente no ambiente, ainda hoje é possível encontrá-lo em altos níveis no leite materno e tecido adiposo, sobretudo, em indivíduos residentes de áreas endêmicas de Malária na Amazônia, onde as campanhas de combate ao vetor foram intensas<sup>45,46</sup>.

Mesmo nas regiões mais distantes como as regiões polares, é possível detectar resíduos de inseticidas organoclorados como o DDT e o dicloro-difenil-etilcloro (DDE),

seu principal metabólito, em tecido adiposo de leões marinhos e outros mamíferos aquáticos <sup>47</sup>.

Atualmente, sabe-se que agrotóxicos como o dibromopropano, dibromito de etileno e clordecone provocam efeitos tóxicos relevantes sobre a reprodução, afetando, sobretudo, a espermatogênese humana. No caso do DDT foi constatado que o seu principal metabólito, o DDE, é capaz de interferir na ação dos hormônios masculinos, promovendo uma ação feminizadora <sup>17</sup>.

Um estudo desenvolvido por Lemaire e colaboradores<sup>54</sup> testou a interação *in vitro* de pesticidas organoclorados com receptores andrógenos (hAR) da linhagem de células de próstata PALM e concluiu que a atividade endócrina destas substâncias *in vivo* interferem na via de sinalização hormonal masculina, reforçando a hipótese de que o recente aumento na incidência de distúrbio sexuais masculinos pode ser devido a longas exposições a pesticidas organoclorados presentes no ambiente. Outro estudo avaliou a situação dos níveis de testosterona em ratos depois de exposições *in vivo* e *in vitro* a atrazina, um dos agrotóxicos mais utilizados. Este estudo demonstrou a ação disruptora sobre o sistema endócrino em ratos machos através da inibição direta da síntese de testosterona pelas células de Leydig dos testículos <sup>48</sup>.

As evidências anteriormente mencionadas nos mostram que a contaminação ambiental e conseqüente exposição humana e animal a substâncias com atividade sobre o sistema endócrino representam atualmente um sério problema de Saúde Pública. Neste sentido, o presente estudo se destina a discutir questões relacionadas ao problema, através da caracterização e análise da razão de sexos ao nascimento no cenário brasileiro e avaliação da participação dos agrotóxicos no comportamento deste indicador sentinela.

## **2. OBJETIVO GERAL**

Descrever e analisar a tendência temporal da razão de sexos ao nascimento no Brasil.

### ***2.1 Objetivos Específicos***

- Descrever a distribuição da tendência de razão de sexos ao nascimento por regiões, estados e capitais (1994-2004) do Brasil (artigo 1);
- Determinar a correlação entre o volume de venda de agrotóxicos e a razão de sexos ao nascimento no estado do Paraná (artigo 2);

### **3. ASPECTOS ÉTICOS**

Todas as atividades relacionadas a este projeto de pesquisa foram realizadas conforme as determinações do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, segundo parecer N° 65/07, CAAE 00666.0.031.000-07.

Este estudo não oferece riscos nem constrangimentos, uma vez que os dados coletados são de origem secundária, não envolvendo informações referentes a seres humanos bem como uso de animais em geral.

# **ARTIGO I**



## **ARTIGO II**

#### 4. CONCLUSÃO

A partir dos resultados mostrados, chegamos às seguintes conclusões:

- A proporção de nascidos vivos do sexo masculino observada no Brasil apresentou tendência de declínio no período de 1979 a 1994 e, a partir daí, passou a apresentar tendência crescente que se estendeu até o final da série temporal em 2004;
- Para o período compreendido entre 1979 e 1994, a tendência da proporção de nascimentos masculinos no Brasil mostrou-se semelhante ao padrão de declínio observado na segunda metade do século XX em países europeus, assim como nos Estados Unidos e Canadá, fato que pode estar relacionado ao grande desenvolvimento industrial e a Revolução Verde daquela época;
- Para a maioria dos estados, capitais e Grandes Regiões, foram observadas variações não significativas ao longo do período de estudo, o que nos sugere que a tendência da proporção de nascimentos masculinos se manteve estável ao longo do período de estudo;
- Dentre os estados brasileiros, apresentaram tendências crescentes na proporção de nascidos vivos do sexo masculino o Acre e São Paulo. O incremento no Acre foi de 3,3% (saiu de 49,8 para 51,5 em 2004), enquanto que São Paulo, embora o incremento tenha sido significativo, o mesmo não teve grande impacto na média final;
- O estado do Pará, embora tenha apresentado tendência significativa na proporção de nascidos vivos do sexo masculino, a mesma não foi constante ao longo da série;
- O estado do Ceará foi o único a apresentar tendência de declínio significativa na proporção de nascimentos masculinos, chamando atenção para o valor de 50,7 em 2004, no limite inferior (*boderline*) quando comparado a valores usuais descritos na literatura. Foi observada ainda tendência de declínio para o estado do Paraná, no entanto, não significativa;
- Três capitais brasileiras apresentaram tendências crescentes significativas, sendo que todas saíram de valores abaixo de 50,0 para valores acima de 50,0: Palmas (aumento de 8,2% no período), Cuiabá e Rio Branco, com aumento de 4,8% e 5,6% respectivamente. Belém e Florianópolis também apresentaram tendências significativas, porém, não constante ao longo do período;

- A tendência significativa crescente observada em alguns estados e capitais sugere que esse padrão possam ser explicado, em parte, por transformações demográficas que o país atravessou nas últimas décadas, a exemplo da redução da taxa de fecundidade entre as mulheres. Este resultado distancia a hipótese de possíveis exposições a desreguladores endócrinos ambientais, a exceção do estado do Ceará, cuja tendência foi de declínio;
- A tendência de crescimento observada para a capital Palmas pode ser resultado do grande incremento no número de nascidos vivos (133,8%) desde a recente criação do estado do Tocantins em 1988, possivelmente decorrente de um intenso processo emigratório;
- Por outro lado, a tendência de declínio observada para o estado do Ceará revela a necessidade de estudos futuros, direcionados à investigação de suas causas, uma vez que o fenômeno vem sendo associado à exposição a desreguladores endócrinos ambientais em outros países;
- Ao analisar o padrão da tendência de declínio em dez municípios paranaenses selecionados, verificamos que o mesmo parece ser mais acentuado quando comparado ao padrão observado para o estado do Paraná, sugerindo que a extensão territorial tende a diluir a velocidade com que tal declínio vem ocorrendo;
- O declínio na proporção de nascimentos masculinos observado nos municípios paranaenses selecionados foi visivelmente acentuado considerando que a série estudada foi de apenas 11 anos, cujos valores passaram de usuais (acima de 51,0) a valores típicos de localidades onde ocorreu uma exposição intensa a desreguladores endócrinos (abaixo de 50,0);
- O diagrama de dispersão dos municípios pertencentes ao quarto quartil (maiores consumidores de pesticidas) apresentou tendência de declínio na proporção de nascimentos masculinos na medida em que os valores de consumo de pesticidas aumentam (embora não tenhamos observado correlação significativa), constituindo um forte indício de que o alto consumo de agrotóxicos neste grupo de municípios possa ter contribuído para este declínio nestas localidades;
- A proximidade destes municípios, localizados dentro da região de interpolação apresentada no mapa de Kernel, reforça a hipótese de que o uso intenso de agrotóxicos

com conseqüente contaminação ambiental nesta região tenha contribuído para a tendência de redução na proporção de nascidos vivos do sexo masculino nestas localidades;

- É importante ressaltar ainda que dentre os dez municípios analisados separadamente, os três que apresentaram tendências estatisticamente significativas (Icaraíma, Palmeira e Barra do Jacaré) foram também os que apresentaram maior área colhida em hectares (Icaraíma e Palmeira), maior número de estabelecimentos agropecuários (Palmeira e Icaraíma) e a terceira maior porcentagem da população trabalhando na atividade agropecuária (Barra do Jacaré).

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organização Pan-Americana de Saúde – OPAS/OMS, 2002. *Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações*. Capítulo 3: Fichas de qualificação dos indicadores, pg. 52-53.
2. Gaffelman J. and Hoekstra R.F., 2000. A statistical analysis of the effect of warfare on the human secondary sex ratio. *Human Biology*, 72(3): 433-45.
3. Jorge M.H., Gawryszewski V.P., Latorre M.R., 1997. Análise dos dados de mortalidade. *Ver. Saúde Pública*, 31(14): 5-25.
4. Jacobsen R., Moller H., Mouritsen A., 1999. Natural variation in the human sex ratio. *Human Reproduction*; 14 (12): 3120-3125.
5. Chahnazarian A., 1988. Determinants of the sex ratio at birth: review of recent literature. *Soc. Biol. Fall-Winter*, 35 (3-4):214-35.
6. Mizuno R., 2000. The male/female ratio of fetal deaths and births in Japan. *Lancet*, 356 (9231): 738 -739.
7. Edwards A.W., 1961. A factorial analysis of sex ratio data. *Ann. Human Genetic*, 25:117-121.
8. James W.H., 1980. Gonadotrophin and human secondary sex ratio. *Br. Med. J.*, 281: 711-712.
9. Cagnacci A, Renzi A, Arangino S, Alessandrini C., Volpe A., 2003. The male disadvantage and the seasonal rhythm of sex ratio at the time of conception. *Human Reproduction*, Vol.18 (4): 885-887.

10. James W.H., 2004. Further evidence that mammalian sex ratios at birth are partially controlled by parental hormone levels around the time of conception. *Human Reproduction*, 19 (6): 1250-1256.
11. James W.H., 1986. Hormonal control of sex ratio. *J Theor Biol.*, 118 (4): 427-41.
12. Allan B.B., Brant R., Seidel J.E., Jarrel J.F., 1997. Declining sex ratio in Canada. *Can. Med. Assoc J*, (156): 37-41.
13. Dickinson H.O. and Parker L., 1996. Decline in sex ratios at birth, England and Wales, 1973-1990. *J Epidemiol Community*, 51 (1): 103.
14. Martuzzi M., Di Tanno N.D., Bertollini R., 2001. Declining sex ratio in Europe. *Arch. Environ. Health*, 56 (4): 358-64.
15. Jongbloet, P.H., Zielhuis G.A., Groenewoud M.M. and Pasker-de-Jong P.C.M., 2001. The secular trends in male: female ratio at birth in postwar industrialized countries. *Environmental Health Perspectives*, vol. 109 (7): 749- 752.
16. Martuzzi M., Di Tanno N.D., Bertollini R., 2001. Declining trends of male proportion at birth in Europe. *Arch Environ Health.*, 56 (4): 358-64.
17. Grisolia, C. K., 2005. *Agrotóxicos - mutações, câncer & reprodução*. Brasília: Editora Universidade de Brasília.
18. Vartiainen T., Kartovaara L., Tuomisto J., 1999. Environmental Chemicals and Changes in Sex Ratio: Analysis Over 250 Years in Finland. *Environmental Health Perspectives* , 107 (10): 813-815 .
19. Rathiniam X., Kota R., Thyagar N., 2005. Farmers and formulations- rural health perspective. *Med J Malaysia*, 60 (1):118-24.

20. Smith D. and Von Behren J., 2005. Trends in the sex ratio of California births, 1960-1996. *J Epidemiol Community Health*, 59: 1047–1053.
21. Davis D.L., Gottlieb M.B., Stampnitzky J.R., 2001. Reduced ratio of male to female births in several industrial countries: a sentinel health indicator? *Arch Environ Health*, 56 (4): 358-64.
22. Figa-Talamanca I., Tarquini M., Lauria L., 2003. Is it possible to use sex ratio at birth as indicator of the presence of endocrine disrupters in environmental pollution? *G Ital. Med. Lav Erg*, 25 (3): 52-53.
23. Ansari-Lari M., Saadat M., Hadi N., 2004. Influence of GSTT1 null genotype on the offspring sex ratio of gasoline filling station workers. *Journal Epidemiol Community Health*, 58:393-394
24. Bohua L., 1986. Sex ratio at birth for urban and rural areas. *China Popul. News*, 3(2): 7-9.
25. Uchida H., Katayama Y., Nagain M., 2000. Secular trends of sex ratio in Japan. *Nippon Koshu Eisei Zasshi*, 47 (11): 945-55.
26. Mizuno R., 2000. The male/female ratio of fetal deaths and births in Japan. *Lancet*, 356 (9231): 738 -739.
27. Guyton A.C. e Hall J.E, 2002. In: *Tratado de Fisiologia Médica*, Guanabara Koogan, 10<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro, p. 802-810.
28. Spira A. and Multigner L., 1998. Environmental factors and male infertility: the effect of industrial and agricultural pollution on human spermatogenesis. *Human Reproduction*, 13 (8): 2041-2042.

29. Gartner L.P. and Hiatt J.L., 1999. Endocrine System. In: *Color Textbook of Histology*, EB Saunders Company, 4<sup>th</sup> ed. New York, p. 250-268.
30. Koifman S. and Paumgartten F.J.R., 2002. Impact of environmental endocrine-active substances on Public Health. *Cadernos de Saúde Pública*; Rio de Janeiro, 18(2): 354-355.
31. Meyer A., Sarcinelli P., Moreira J., 1999. Are some Brazilian population groups subject to endocrine disrupters? *Cad. Saúde Pública*, 15 (4): 845-850.
32. Mclachlan J.A., Simpson E., Martin M., 2006. Endocrine disrupters and female reproductive health. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 20 (1): 63 – 75.
33. Washam C., 2003. PCB's legacy: fewer boys. *Environ Health Perspect.* 111 (3): A146.
34. Birnbaum L. S., 1994. Endocrine effects of prenatal exposure to PCBs, dioxins, and other xenobiotics: Implications for policy and future research. *Environmental Health Perspectives*, 102: 676-679.
35. Goloubkova T. and Spritzer P.M., 2000. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, 44 (4): 323-330.
36. E Den Hond and Schoeters, 2006. Endocrine disrupters and human puberty. *International Journal of Andrology*, 29: 264-271.
37. Carlsen E., Giwercman A., Keiding N., Skakkebaek N.E., 1993. Evidence for increasing incidence of abnormalities of the human testis: A review. *Environmental Health Perspectives*, 101(Sup. 2):65-71.



38. Auger J., Kunstmann J., Czyglik F., Jouanet P., 1995. Decline in semen quality among fertile man in Paris during the past 20 years. *New England Journal of Medicine*, 332: 281- 285.
39. Oliva A. and Multigner L., 2002. Secular variations in sperm quality: fact or science fiction? *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 18 (2): 403 -412.
40. Oliva A., Spira A., Multigner L., 2001. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Human Reproduction*, 16 (8): 1768 - 1776.
41. Slama R. and Ducot B., 2004. Studying Human Fertility and Environmental Exposures. *Environmental Health Perspectives*, 112 (11): 604-605.
42. Garcia E.G., 1997. Pesticide control experiences in Brazil. *Pesticide Safety*, 2:5.
43. Pimentel, D., 1991. Diversification of biological control strategies in agriculture. *Crop Protection*, 10: 243-253.
44. Moreira J., Lima J., Meyer A., Oliveira-Silva J., Sarcinelli P., Batista D., Egler M., Faria M., Araújo A.J., Kubota A.H., Soares M.O., Alves S.R., Moura C., Curi R., 2002. Avaliação integrada do impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana em uma comunidade agrícola de Nova Friburgo, RJ. *Ciência & Saúde Coletiva*, 7(2): 299-311.
45. Colborn T., Vom Saal F.S., Soto A.M., 1993. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environmental Health Perspectives*, 101:378-384.
46. Jensen A.A., 1983. Chemical contaminants in human milk. *Residue Rev.*, 89: 1-128.
47. Richardson M.L. and Bowron J.M., 1985. The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 37:1-12.

48. Friedmann A.S., 2002. Atrazine inhibition of testosterone production in rat males following peripubertal exposure. *Reprod Toxicol.*;16 (3): 275-9.
49. Ullizzi L. and Zonta L.A., 1995. Factors affecting the sex ratio in humans: multivariate analysis of the Italian population. *Human Biology*, (67): 59-67.
50. Rittler and Castilla, 2002. Endocrine disruptors and congenital anomalies. *Cad. Saúde Pública*, 18 (2): 421-428.
52. Gustafson M.L., Donahoe P.K., 1995. Reproductive embryology and sexual differentiation. In: *Reproductive Medicine and Surgery* (E. E. Wallach & H. A. Zacur, ed.), pp. 39-59, Saint Louis: Mosby-Year Book.
53. Goldsmith J., Potashnik G., Israeli R., 1984. Reproductive outcomes in families of DBCP-exposed men. *Archives of Environmental Health*, 39:85-89.
54. Lemaire G., Terouanne B., Mauvais P., Michel S., Rahmani R., 2004. Effect of organochlorine pesticides on human androgen receptor activation *in vitro*. *Toxicol Appl Pharmacol.*;196 (2): 235- 46.

# **Tendência Temporal da Razão de Sexos ao Nascimento no Brasil: Análise do Período de 1994 a 2004.**

*Time Trend of Sex Ratio at Birth in Brazil in the Period from 1994 to 2004.*

Gerusa Gibson<sup>1</sup>  
Sergio Koifman<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos  
em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública- ENSP/ FIOCRUZ  
Rua Leopoldo Bulhões 1480, Rio de Janeiro, RJ 21041-210  
gibsonge@gmail.com

## **Resumo**

A tendência de declínio da razão de sexos ao nascimento, medida expressa pela relação entre o número de nascidos vivos do sexo masculino sobre o número de nascidos vivos do sexo feminino, ou ainda através da proporção de nascimentos masculinos em determinado ano e espaço geográfico, vem sendo apontada nas últimas décadas como resultado do aumento da exposição a desreguladores endócrinos presentes no ambiente, poluentes químicos capazes de causar danos à saúde reprodutiva nas populações expostas. Neste sentido, a razão de sexos ao nascimento vem sendo sugerida como indicador sentinela da exposição a tais substâncias.

**Objetivo:** Caracterizar e analisar a tendência temporal da proporção de nascidos vivos do sexo masculino no Brasil, segundo grandes regiões, estados e capitais. **Metodologia:** O estudo caracteriza-se por ser do tipo descritivo com delineamento ecológico. As séries históricas da razão de sexos ao nascimento foram obtidas do banco de dados DATASUS, com utilização de modelos de regressão polinomial na análise da tendência. **Resultados:** Foram observadas tendências crescentes significativas para o Brasil e Região Nordeste, e em nível local para os estados de São Paulo e Acre. Apresentaram igualmente tendências crescentes e estatisticamente significativas as capitais Cuiabá, Palmas e Rio Branco. Por outro lado, o estado do Ceará foi o único a apresentar tendência de declínio significativa. **Conclusão:** A maioria dos estados e capitais do Brasil apresentaram tendências estáveis na proporção de nascidos vivos do sexo masculino, com médias semelhantes aquela considerada usual na literatura científica. No entanto, foram observadas tendências crescentes em alguns estados e capitais, sugerindo que o fenômeno seja decorrente de variações sócio-demográficas locais, enquanto que a tendência de declínio observada para o estado do Ceará aponta para a necessidade de uma investigação futura que analise a hipótese do aumento da exposição à desreguladores endócrinos ambientais, assim como a participação de variáveis de natureza sócio-demográficas já descritas na literatura.

**Palavras chave:** Razão de Sexos ao Nascimento; Desreguladores Endócrinos; Agrotóxicos.

## Introdução

A razão de sexos ao nascimento, expressa pela divisão entre o número de nascidos vivos do sexo masculino sobre o número de nascidos vivos do sexo feminino, ou ainda pela proporção masculina de nascimentos em relação ao total de nascidos vivos em uma população em determinado ano<sup>1</sup>, pode variar dentro de uma mesma população e entre populações ou ainda mudar ao longo dos anos devido a fatores de natureza ambiental e demográfica<sup>2,14</sup>.

Dados da literatura classificam os fatores determinantes da razão de sexos ao nascimento em primários, ou seja, aqueles que determinam o sexo da criança no momento da concepção e secundários, que por sua vez influenciam a sobrevivência do embrião no útero materno e, portanto, estão relacionados à vulnerabilidade neonatal<sup>3</sup>. Dentro desta classificação, a concentração hormonal dos pais no momento da concepção é considerada um fator de importante influência na determinação do sexo da criança a ser gerada<sup>3,20</sup>. Consequentemente, a razão de sexos ao nascimento está diretamente relacionada ao grau de integridade do sistema endócrino dos genitores de uma determinada população<sup>3</sup>. Acredita-se que altas concentrações de gonadotrofina e progesterona aumentem a probabilidade de nascimento de uma criança do sexo feminino, o que implica numa razão de sexos reduzida (menor proporção de nascimentos masculinos), enquanto altas concentrações de estrogênio e testosterona nos genitores aumentem a probabilidade de nascimento de uma criança do sexo masculino<sup>3,4,20</sup>.

Existem relatos ainda de fatores naturais associados à razão de sexos ao nascimento. Diversos estudos mostram diferenças significativas entre etnias, na qual a razão de sexos apresenta maior valor entre asiáticos (maior proporção de nascimentos masculinos), e menor entre negros (menor proporção de nascidos vivos do sexo masculino)<sup>5,6</sup>. A idade dos pais e a ordem de nascimento de crianças dentro de uma mesma família são fatores também mencionados como tendo associação<sup>7</sup>. No entanto, é o declínio atribuído a fatores ambientais decorrentes da ação antrópica nas últimas décadas que vem despertando crescente interesse da comunidade científica<sup>7,8</sup>.

O aumento da exposição a desreguladores endócrinos presentes no ambiente, contaminantes residuais oriundos da intensa atividade agrícola e industrial, vem sendo apontado como o principal responsável por tal declínio<sup>8,9,13</sup>. Isto ocorre porque tais

compostos são capazes de interferir na homeostasia do sistema endócrino, podendo causar distúrbios na saúde reprodutiva das populações expostas com conseqüente intervenção na estabilidade da razão de sexos ao nascimento<sup>9</sup>. Esta observação tem levado muitos autores a considerar a razão de sexos ao nascimento como indicador sentinela da saúde reprodutiva e ambiental<sup>12</sup>.

Diversos estudos mostram episódios de exposição acidental e ocupacional a desreguladores endócrinos associados ao declínio significativo da proporção de nascimentos do sexo masculino<sup>10,11</sup>. No entanto, a ausência de estudos da razão de sexos ao nascimento no Brasil assim como a evidência da crescente contaminação ambiental que vem sendo frequentemente relatada na literatura, refletem a urgência em se realizar estudos sobre o assunto no cenário brasileiro<sup>13</sup>.

Neste sentido, uma vez reconhecida a importância e a necessidade de estudos do gênero no Brasil assim como seu potencial uso na detecção e identificação de exposições a desreguladores endócrinos, o objetivo do presente trabalho consiste em caracterizar e analisar a tendência temporal da proporção de nascidos vivos do sexo masculino no Brasil (segundo estados e capitais), bem como compará-la à observada em países da Europa e nos Estados Unidos.

## **Metodologia**

### *Tipo de Estudo*

O presente estudo caracteriza-se por ser do tipo epidemiológico descritivo com delineamento ecológico, no qual se utilizou dados secundários oriundos do banco de domínio público DATASUS<sup>32</sup>. Os estudos ecológicos têm por finalidade a utilização de um grupo populacional como unidade de análise na sua investigação, o que permite apenas o conhecimento do número de indivíduos expostos a um determinado evento e da frequência deste evento dentro de um determinado grupo populacional, desconhecendo, portanto, as características individuais<sup>15</sup>. De uma forma geral, os estudos ecológicos são empregados em caráter exploratório, visando o melhor entendimento e compreensão do

processo saúde-doença ao nível populacional. Tais estudos são ainda frequentemente utilizados na análise de séries temporais <sup>16</sup>.

### Fonte de Dados

Foram utilizadas as séries históricas das proporções de nascimentos masculinos, calculadas a partir de dados de nascidos vivos para estados e capitais brasileiras no período de 1994 a 2004, fornecidos pelo site de domínio público DATASUS <sup>32</sup>. O comportamento das séries foi, portanto, analisado em um único período de onze anos. Salienta-se aqui que as séries históricas foram as mais longas disponíveis, uma vez que o DATASUS <sup>32</sup> somente começou a disponibilizar os dados sobre nascidos por local de residência a partir de 1994.

### Análise da Tendência

A análise da tendência foi realizada através de modelos de regressão polinomial. A opção pela utilização destes modelos foi devido ao alto poder do ponto de vista estatístico bem como pela facilidade de formulação e interpretação que os mesmos oferecem <sup>17</sup>. O modelo de regressão visa encontrar a curva que melhor se ajusta aos dados, de modo a descrever a relação entre a variável independente X (ano de estudo) e a variável dependente Y (razão de sexos ao nascimento). Em outras palavras, tal modelo tem por objetivo encontrar a equação que melhor descreve a relação existente entre as variáveis citadas <sup>18</sup>. Considerando o mencionado acima, foram então testados os seguintes modelos de regressão polinomial, onde X e Y representam as variáveis independente e dependente respectivamente e  $\beta_0$ ,  $\beta_1$  e  $\beta_2$  são os coeficientes de regressão.

a) Linear (1ª ordem):  $Y = \beta_0 + \beta_1 X$

b) 2ª ordem:  $Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2$

c) 3ª ordem:  $Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2 + \beta_3 X^3$

onde:  $Y$  = Proporção de Nascimentos Masculinos

$X$  = Ano

$\beta_0$  = Proporção Média de Nascimentos Masculinos no Período

$\beta_1$  = Incremento médio anual

A escolha do modelo mais adequado dependeu da análise do diagrama de dispersão, do valor do coeficiente de determinação (quanto mais próximo de 1, mais ajustado o modelo) e da análise dos resíduos. Nas situações em que dois modelos eram semelhantes do ponto de vista estatístico, optou-se pelo modelo mais simples, ou seja, o de menor ordem. Com o objetivo de evitar a correlação serial entre os termos da equação, optou-se por não utilizar os valores de  $X$  e sim o ponto médio da série temporal. Neste caso, para o período estudado, de 1994 a 2004, o termo  $(X-1999)$  representa a variável centralizada. Como exemplo, para o modelo linear tem-se a seguinte expressão:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \cdot (X-1999),$$

onde:  $Y$  = Proporção de Nascimentos Masculinos

$X$  = Ano

$\beta_0$  = Proporção Média de Nascimentos Masculinos no Período

$\beta_1$  = Incremento médio anual

Foi considerada tendência significativa aquela cujo modelo de regressão estimado obteve um  $p$  valor  $< 0,05$ . As localidades que apresentaram tendências com significância acima de 0,10 foram consideradas estáveis. O programa utilizado para a elaboração dos modelos de regressão polinomial foi *SPSS for Windows* (9.0), assim como dos gráficos de dispersão.

## **Resultados**

### Análise da série histórica de 1994 a 2004

A tabela 1 e os gráficos 1 e 2 apresentam os resultados das tendências da proporção de nascimentos masculinos para o Brasil e grandes regiões referentes ao período de 1994 a 2004.

A análise dos dados mostrou tendência crescente estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) da proporção de nascidos vivos do sexo masculino para o país como um todo, o qual apresentou uma proporção média de 51,10 e incremento de 0,03 ao ano no período. Em 1994, a proporção de nascimentos masculinos no Brasil era 50,68 passando para 51,18 em 2004, um aumento de 0,98%. A mesma tendência crescente significativa foi observada para a região Nordeste, que por sua vez apresentou uma média de 50,97 para o período e incremento de 0,1 ao ano. Para esta região, a razão de sexos ao nascimento passou de 49,30 em 1994 para 51,18 em 2004, representando um acréscimo de 3,8% no período. As Regiões Norte, Sudeste, Sul e Centro-Oeste não apresentaram tendências significativas para a proporção de nascimentos masculinos no referido período.

A tabela 2 apresenta os resultados da tendência temporal da proporção de nascimentos masculinos para os estados. Das 26 unidades federativas, tiveram tendência crescente e significativa os estados de São Paulo e Acre (gráficos 3 e 4), enquanto que o estado cearense foi o único a apresentar tendência de declínio significativa para o período estudado (gráfico 6). Por outro lado, o estado do Pará, embora tenha também apresentado tendência significativa, a mesma não foi constante ao longo do período (gráfico 5). O estado do Paraná também apresentou tendência decrescente, porém, sem significância estatística. Os demais estados apresentaram tendências estáveis com variações não significativas.

A proporção de nascimentos masculinos média para o estado de São Paulo foi de 51,17 com incremento anual de 0,01. Em 1994, este estado apresentou proporção de nascidos vivos do sexo masculino de 51,15 passando para 51,18 em 2004, um acréscimo de 0,05%. O estado do Acre apresentou proporção de nascimentos masculinos média de 51,28 no período, com um incremento de 0,16. Para este estado, verificou-se ainda que a tal proporção passou de 49,80 em 1994 para 51,46 em 2004, um aumento de 3,3%. Em relação ao Pará, o comportamento observado da tendência da proporção de nascimentos masculinos não foi constante ao longo do período. Houve inicialmente uma tendência de declínio nos primeiros anos da série seguida de uma tendência crescente que se estendeu até o final do período em 2004 (gráfico 5). A proporção média de nascidos vivos do sexo masculino para este estado foi de 51,33 com incremento médio anual negativo de 0,02. O estado do Ceará, por outro lado, apresentou uma proporção de nascimentos masculinos



média de 51,30 e incremento médio negativo de 0,04 ao ano. Em 1994, a referida proporção para este estado foi de 50,88 passando para 50,70 em 2004, um decréscimo de 0,35%.

Em relação às capitais brasileiras, apenas três apresentaram tendências crescentes estatisticamente significativas: Cuiabá, Palmas e Rio Branco, enquanto que a tendência observada para Belém e Florianópolis não foi constante ao longo do período (tabela 3).

A cidade de Cuiabá apresentou uma proporção de nascimentos masculinos média de 51,43 e incremento anual de 0,16 para o período. Em 1994 tal proporção era 49,58 passando para 51,95 em 2004, um aumento de 4,8% (gráfico 7). Para a capital Palmas verificou-se uma proporção de nascidos vivos do sexo masculino média de 50,99 e incremento anual de 0,3 para o referido período de estudo (tabela 3). Em 1994, esta proporção era de 47,78 passando para 51,70 em 2004, um aumento de 8,2% para o período (gráfico 8).

Em relação a Belém, verificou-se uma proporção média de nascimentos masculinos de 51,40 e incremento negativo médio anual de 0,05 para o período (tabela 3). No entanto, o declínio observado nesta cidade ocorreu apenas na primeira metade da série e, a partir de então, a razão de sexos apresentou tendência crescente (gráfico 9).

Com relação à capital Rio Branco, a mesma apresentou proporção de nascimentos masculinos média de 51,08 e incremento de 0,22 ao ano durante o período de estudo. Em 1994, esta proporção era de 49,24 passando para 52,18 em 2004, um incremento de 5,6% no período (gráfico 10).

Para a capital Florianópolis foi observada uma proporção de nascidos vivos do sexo masculino média de 51,0 e incremento médio negativo anual de 0,09 para o período de 1994 a 2004 (tabela 3). No entanto, assim como Belém, a tendência de declínio observada em Florianópolis se deu apenas na primeira metade da série. Em seguida, tal proporção apresentou tendência crescente até o final do período em 2004 (gráfico 11).

## **Discussão e Conclusão**

Diversos estudos mostram que a razão de sexos ao nascimento vem apresentando tendência de declínio em diversos países da Europa, nos Estados Unidos e Canadá, fato

que vem sendo alvo de intensa discussão na comunidade acadêmica <sup>2, 9, 14, 22</sup>. No entanto, tal tendência não foi confirmada para o Brasil no período de 1994 a 2004 no presente trabalho.

Segundo um estudo de 1992<sup>24</sup>, no qual se utilizou amostras de registros hospitalares de nascidos vivos e natimortos de 11 países da América latina (Uruguai, Argentina, Chile, Brasil, Bolívia, Peru, Paraguai, Equador, Venezuela e Costa Rica), foi observada uma tendência significativa de declínio na proporção de nascidos vivos do sexo masculino para o Brasil para o período de 1967 a 1987, assim como para os demais países, com exceção de Peru e Uruguai. Os autores deste estudo sugeriram que tal declínio poderia estar relacionado à incidência de natimortos nestes países, cuja incidência foi crescente até 1984 <sup>24</sup>.

A partir destes resultados e considerando que havia disponibilidade de dados censitários referentes ao número de nascidos vivos nos Anuários Estatísticos do IBGE a partir de 1979 apenas para o Brasil, foi realizada uma análise da tendência da proporção de nascimentos masculinos computados no país, na qual o declínio descrito para o Brasil no estudo mencionado acima foi confirmado (gráfico 12).

Estes resultados mostram, portanto, que a proporção de nascidos vivos do sexo masculino no Brasil apresentou tendência de declínio entre os períodos de 1979 a 1994 e, somente a partir de então, passou a apresentar tendência crescente, que se estendeu até o final da série em 2004 (gráficos 1 e 12).

Estes achados sugerem que o Brasil apresentou padrão de tendência da razão de sexos semelhante aos padrões observados no Canadá e Estados Unidos no período de 1970 a 1990 <sup>2, 19, 14</sup>. Este mesmo padrão de declínio foi ainda observado na Dinamarca a partir da década de 50, e na Suécia, Finlândia, Alemanha e Noruega a partir da década de 70, momento que coincidiu com o grande desenvolvimento industrial nestes países <sup>25</sup>.

Neste sentido, é irrefutável a afirmação de que a partir da segunda metade do século XX, a tendência de declínio observada nos nascimentos masculinos em países da Europa bem como nos Estados Unidos e Canadá não foi um fato restrito a estes países, uma vez que o fenômeno foi igualmente observado no Brasil assim como em diversos países da América Latina <sup>24</sup>, num contexto histórico parecido, marcado pelo intenso desenvolvimento industrial, sobretudo, da indústria farmo-química <sup>24, 26</sup>.

A partir de 1994, a proporção de nascidos vivos do sexo masculino no Brasil parece ter iniciado uma tendência de estabilização ou mesmo de compensação, apresentando uma discreta e significativa tendência crescente até o final da série em 2004 (gráfico 1).

Em relação aos estados e capitais, os resultados mostraram variações não significativas para a maioria deles, sugerindo que a razão de sexos se manteve estável durante o período de 1994 a 2004. Por outro lado, o incremento observado na Região Nordeste assim como no estado do Acre e nas capitais Palmas, Cuiabá e Rio Branco, permitiu que os valores da proporção de nascimento masculinos que se encontravam abaixo do considerado usual (abaixo de 51,0) no início da série em 1994, atingissem valores acima de 51,0 em 2004, incremento considerado positivo em se tratando de proporção de nascimentos masculinos <sup>19</sup>.

Para o estado de São Paulo, a tendência crescente observada para a proporção de nascidos vivos do sexo masculino, embora significativa estatisticamente, não parece ter grande impacto na média final do período, uma vez que o incremento observado no período foi pequeno. É relevante ressaltar o fato de que este estado apresenta uma grande comunidade de imigrantes asiáticos, etnia cuja razão de sexos ao nascimento tende a ser maior <sup>2</sup>.

Em relação ao estado do Ceará, cuja tendência temporal foi decrescente, é importante que se destaque que o mesmo apresentava proporção de nascimentos masculinos de 50,7 em 2004, ano final da série, valor no limite inferior (*boderline*) quando comparado a valores usuais descritos na literatura <sup>19</sup>, merecendo, portanto, atenção nos anos seguintes.

Por outro lado, o estado do Paraná embora tenha apresentado declínio não significativo, merece maior investigação futura, por se tratar de um estado tipicamente agrícola, potencialmente exposto a desreguladores endócrinos ambientais advindos desta atividade. Os demais estados brasileiros não apresentaram tendências significativas ( $p > 0,05$ ), o que sugere que a razão de sexos ao nascimento manteve tendência estável no período de estudo.

Dentre as cinco capitais que apresentaram tendências estatisticamente significativas. Palmas foi a que apresentou maior incremento no período, totalizando um

aumento de 8,2%, seguida de Rio Branco e Cuiabá e que tiveram aumento de 5,6% e 4,8% respectivamente. Por outro lado, as tendências observadas para Belém e Florianópolis, embora significativas, não foram constante ao longo do período. Ambas capitais apresentaram tendências de declínio nos primeiros anos da série, seguidas de tendências crescentes a partir da metade do período de estudo (1999). É relevante ressaltar ainda que o Acre e a capital Rio Branco apresentaram tendências semelhantes, fato este que sugere que o fenômeno possa estar ocorrendo nos demais municípios do estado, merecendo uma investigação mais detalhada de suas causas. O mesmo foi observado para o estado do Pará e sua capital Belém.

É prudente que se considere a possibilidade de que o aumento da proporção de nascidos vivos do sexo masculino observada em alguns estados e capitais possa ser reflexo da melhoria da assistência pré-natal, com conseqüente redução de óbitos fetais, majoritário no sexo masculino<sup>24, 30</sup>. Outra observação neste sentido refere-se à redução da paridade materna, associada negativamente com a razão de sexos na literatura assim como o aumento da idade materna no país nas últimas décadas<sup>2, 28</sup>.

Segundo dados do banco DATASUS<sup>32</sup>, de 1994 a 2004 ocorreram 33.219.289 nascimentos no Brasil, destes 16.980.877 são homens, 16.145.519 são mulheres e 92.893 são crianças que tiveram o sexo ignorado no momento do registro. Esses números representam um aumento de 17,7% de nascidos vivos no Brasil no período, com 18,9% de aumento de nascimentos masculinos e 18,4% de nascimentos femininos. Embora a utilização de dados censitários apresente limitações, este tipo de dado oferece amplo acesso para investigação de parâmetros populacionais, a exemplo da razão de sexos ao nascimento. Neste sentido, o risco inerente de erros sistemáticos no reporte de dados censitários deve ser considerado na interpretação dos resultados.

Outro ponto a ser considerado é o grande número de nascimentos que tiveram o sexo ignorado, sobretudo no início da série histórica, ainda que este número tenha diminuído 85,9% durante toda a série.

Embora estudos anteriores tenham relatado tendências de declínio da razão de sexo ao nascimento em alguns países, outros mostraram tendência estável ou até mesmo tendência crescente<sup>2, 14</sup>. A sugestão de alguns autores de que a razão de sexos seria um indicador sentinela da saúde ambiental, uma vez que ela se mostrou sensível em

populações expostas a contaminantes químicos presentes no ambiente, vem sendo questionada em muitos trabalhos <sup>14</sup>.

Em episódios de exposição aguda a desreguladores endócrinos ambientais, a razão de sexos mostrou-se visivelmente sensível, apresentando clara tendência de declínio nas populações expostas, principalmente em estudos do tipo caso-controle <sup>10, 11</sup>. No entanto, quando se trata de exposições crônicas, nas quais as limitações metodológicas proporcionam grandes dificuldades em se estabelecer relações de causa e efeito, em especial em estudos ecológicos, a relação com a razão de sexos não é tão evidente <sup>27</sup>.

A tendência significativa crescente na proporção de nascimentos masculinos observada em alguns estados e capitais sugere que essas diferenças possam ser explicadas por fatores sócio-demográficos locais, a exemplo da própria diminuição da paridade materna e conseqüente queda da fecundidade <sup>2, 28</sup>, bem como o aumento da idade materna e queda na incidência de natimortos devido a melhorias na assistência pré-natal <sup>21, 31</sup>. Este resultado distancia a hipótese de possíveis exposições a desreguladores endócrinos ambientais, com exceção do estado do Ceará, cuja tendência foi de declínio.

Em relação à capital Palmas é importante destacar que a mesma vem apresentando grande incremento no número de nascidos vivos desde a recente criação do estado do Tocantins em 1988. Desde então, o número total de nascidos vivos nesta cidade sofreu um incremento de 133,8%, fato que confirma o grande crescimento da cidade.

Segundo a literatura, a razão de sexos tende a variar em maior magnitude entre populações, principalmente quando se trata de populações de diferentes etnias <sup>7</sup>. Por outro lado, a variação intra-população tende ocorrer em menor magnitude e, neste caso, fatores como idade dos pais, gravidez múltipla, ordem de nascimento de uma criança dentro de uma mesma família (*Markov association*) e predisposição de alguns indivíduos ou casais a terem predominantemente crianças de um sexo em particular (*Lexis association*), parecem ter maior relevância na associação <sup>7</sup>.

Baseado nestes conceitos, é plausível que a tendência crescente observada na proporção de nascidos vivos do sexo masculino em um pequeno número de estados e capitais a partir de 1994, seja resultado de diferenças e transformações demográficas que o país vem atravessando nas últimas décadas, ao passo que o declínio desta mesma

proporção observado para o país no período de 1979 a 1994 obedeceu ao mesmo padrão observado para diversos países europeus assim como Estados Unidos e Canadá neste mesmo período <sup>2, 14, 19, 22, 23, 24, 25</sup>. Por outro lado, a tendência de declínio observada para o estado do Ceará revela a necessidade de estudos futuros, direcionados à investigação de suas causas, uma vez que o fenômeno vem sendo associado à exposição a desreguladores endócrinos ambientais em outros países <sup>9</sup>.

Neste sentido, o presente trabalho representa apenas um passo inicial no estudo de caracterização e análise da tendência da razão de sexos ao nascimento no Brasil, considerando a grande escassez de estudos do tipo no cenário brasileiro. Analisar a relevância e participação de variáveis associadas à determinação da relação entre os sexos ao nascimento já descritas na literatura, bem como investigar as possíveis causas associadas ao declínio da proporção de nascidos vivos do sexo masculino observada no estado do Ceará, são metas que devem ser alcançadas em estudos futuros.

### **Referências Bibliográficas**

1. Organização Pan-Americana de Saúde – OPAS/OMS, 2002. *Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações*. Capítulo 3: Fichas de qualificação dos indicadores, pg. 52-53.
2. Allan BB, Brant R, Seidel JE and Jarrel JF., 1997. Declining sex ratio in Canada. *Can. Med. Assoc J*, (156): 37-41.
3. Chahnazarian A., 1988. Determinants of the sex ratio at birth: review of recent literature. *Soc. Biol. Fall-Winter*, 35 (3-4):214-35.
4. James W.H., 1986. Hormonal Control of Sex Ratio. *J Theor Biol.*, 118 (4): 427- 41.
5. James W.H., 1984. The Sex Ratio of Black Births. *Ann. Hum. Biol.*, 11: 39- 34.
6. James W.H., 1985. The Sex Ratio of Oriental Births. *Ann. Hum. Biol.*, 12: 485- 487.

7. Jacobsen R., Moller H. and Mouritsen A., 1999. Natural Variation in the Human Sex Ratio. *Human Reproduction*, 14 (12): 3120-3125.
8. Koifman S. and Paumgartten F.J.R., 2002. Impact of environmental endocrine-active substances on Public Health. *Cadernos de Saúde Pública*, 18(2): 354- 355.
9. James W.H., 1998. Was the widespread decline in sex ratios at birth caused by reproductive hazards? *Human Reproduction*, 13 (4): 1083 - 1084
10. Mocarelli P., Gerthoux P.M., Ferrari E., Patterson D.G.J., Kieszak S.M., Brambilla P., et al., 2000. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet*, 355: 1858-1863.
11. Williams F.L., Lawson A.B. and Lloyd O.L., 1992. Low sex ratios of births in areas at risk from air pollution from incinerators, as shown by geographical analysis and 3-dimensional mapping. *Int Journal Epidemiol*, 21(2): 311- 319.
12. Figa-Talamanca I., Tarquini M. and Lauria L., 2003. Is it possible to use sex ratio at birth as indicator of the presence of endocrine disrupters in environmental pollution? *G Ital. Med. Lav Erg*, 25 (3): 52- 53.
13. Koifman S., Koifman R.J. & Meyer A., 2002. Human reproductive system disturbances and pesticide exposures in Brazil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 18 (2): 435- 445.
14. Smith D. and Von Behren J., 2005. Trends in Sex Ratio of California Births, 1960-1996. *J Epidemiol Community Healthy*, 59:1047- 1053.
15. Morgenstern H., 1982. Use of ecologic analysis in epidemiologic research. *Am J Public Health*, 72: 1336- 44.

16. Latorre MRDO. *Introdução à análise de séries temporais*. São Paulo; 1998.
17. Latorre MRDO. *Modelos de regressão aplicados em epidemiologia*. São Paulo; 1997. [Apostila do Curso de Pós-Graduação- Faculdade de Saúde Pública da USP].
18. Kleinbaum D.G., Kupper L.L., Muller K.E. *Applied regression analysis and other multivariable methods*, 2nd ed. Boston: Pws-Kent Publishing Company; 1988.
19. Mackenzie C.A., Lockridge A., Keith M., 2005. Declining Sex Ratio in a First Nation Community. *Environmental Health Perspectives*, 113 (10): 1295- 1298.
20. James, W.H., 2004. Further evidence that mammalian sex ratios at birth are partially controlled by parental hormone levels around the time of conception. *Human Reproduction*, 19 (6): 1250-1256.
21. Mizuno R., 2000. The male/female ratio of fetal deaths and births in Japan. *Lancet*, 356 (9231): 738 -739.
22. Dickinson H.O. and Parker L., 1996. Decline in sex ratios at birth, England and Wales, 1973-1990. *J Epidemiol Community*, 51 (1): 103.
23. Jongbloet P.H., Zielhuis G.A., Groenewoud M.M. and Pasker-de-Jong, P.C.M., 2001. The secular trends in male: female ratio at birth in postwar industrialized countries. *Environmental Health Perspectives*, vol. 109 (7): 749- 752.
24. Feitosa M.F., Krieger H., 1992. Demography of the human sex ratio in some Latin American countries, 1967- 1986. *Hum Biol.*, 64 (4): 523-30.



25. Davis D.L., Gottlieb M.B., Stampnitzky J.R., 1998. Reduce ratio of male to female births in several industrial countries: a sentinel health indicator? *JAMA*, 279 (13): 1018-23.
26. Rathiniam X., Kota R. and Thyagar N., 2005. Farmers and formulations - rural health perspective. *Med J Malaysia*, 60 (1):118-24.
27. Grisolia, C.K., 2005. *Agrotóxicos - mutações, câncer & reprodução*. Brasília: Editora Universidade de Brasília.
28. Chaimowicz F., 1997. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. *Ver. Saúde Pública*, 31 (2): 184-200.
29. Perpétuo I.O. e Aguirre M.A. O papel da esterilização feminina nos diferenciais sócio-eômicos do declínio da fecundidade no Brasil. In: XI Encontro Nacional de Estudos Populacionais da ABEP, pg. 2997-3024.
30. Ulizzi L. and Zonta L.A., 2002. Sex differential patterns in perinatal deaths in Italy. *Human Biol.*, 74(6):879-88.
31. Vardanega K., De Lorenzi D.R.S., Spiandorello W.P., Zapparoli M.F., 2002. Fatores de Risco para Natimortalidade em um Hospital Universitário da Região Sul do Brasil. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 24 (9): 617-622.
32. DATASUS. Disponível em [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)

**Tabela 1.** Análise de tendência da proporção de nascimentos masculinos no Brasil e Grandes Regiões (1994-2004).

<i>Proporção de Nascimentos Masculinos (Grandes Regiões)</i>	<i>Modelo</i>	<i>Coefficiente de Determinação (r<sup>2</sup>)</i>	<i>p valor</i>	<i>Tendência</i>
Brasil	$Y = 51,10 + 0,03.X$	0.4882	< 0,05	Crescente
Região Norte	$Y = 51,29 + 0,009.X$	0.1805	> 0,10	Estável
Região Nordeste	$Y = 50,97 + 0,10.X$	0.3682	< 0,05	Crescente
Região Sudeste	$Y = 51,09 + 0,004.X$	0.1067	> 0,10	Estável
Região Centro-Oeste	$Y = 51,29 - 0,01.X + 0,002.X^2$	0.2015	> 0,10	Estável
Região Sul	$Y = 51,19 + 0,01.X$	0.3595	> 0,10	Estável

**Tabela 2.** Análise da tendência da proporção de nascimentos masculinos por estados brasileiros (1994-2004).

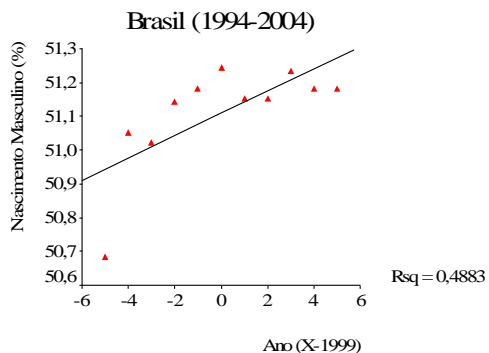
<i>Proporção de Nascimentos Masculinos (estados)</i>	<i>Modelo</i>	<i>Coefficiente de Determinação (r<sup>2</sup>)</i>	<i>p valor</i>	<i>Tendência</i>
São Paulo	$Y = 51,17 + 0,01.X$	0.4260	< 0,05	Crescente
Acre	$Y = 51,28 + 0,16.X$	0.5285	< 0,05	Crescente
Pará	$Y = 51,33 + 0,001.X - 0,02.X^2$	0.6514	< 0,05	Decres./Cres.
Ceará	$Y = 51,30 + 0,0008.X - 0,04.X^2$	0.5999	< 0,05	Decrescente

**Tabela 3.** Análise da tendência da proporção de nascidos vivos do sexo masculino por capitais brasileiras (1994-2004).

<i>Proporção de Nascimentos Masculinos (capitais)</i>	<i>Modelo</i>	<i>Coefficiente de Determinação (r<sup>2</sup>)</i>	<i>p valor</i>	<i>Tendência</i>
Cuiabá	$Y = 51,43 + 0,16.X$	0.4627	< 0,05	Crescente
Palmas	$Y = 50,99 + 0,30.X$	0.6483	< 0,05	Crescente
Belém	$Y = 51,4 - 0,05.X + 0,002.X^2$	0.7544	< 0,05	Decres./Cres.
Rio Branco	$Y = 51,08 + 0,22.X$	0.7017	< 0,05	Crescente
Florianópolis	$Y = 51,00 - 0,09.X + 0,005.X^2$	0.6528	< 0,05	Decres./Cres.

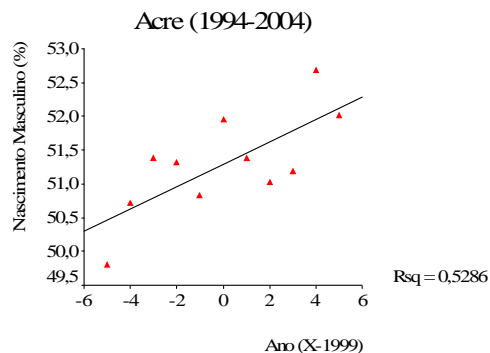
**Gráfico 1**

Proporção de Nascimentos Masculinos



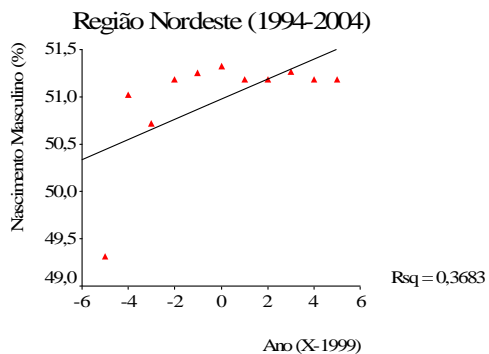
**Gráfico 4**

Proporção de Nascimentos Masculinos



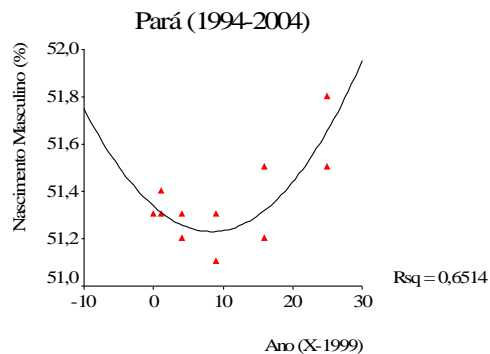
**Gráfico 2**

Proporção de Nascimentos Masculinos



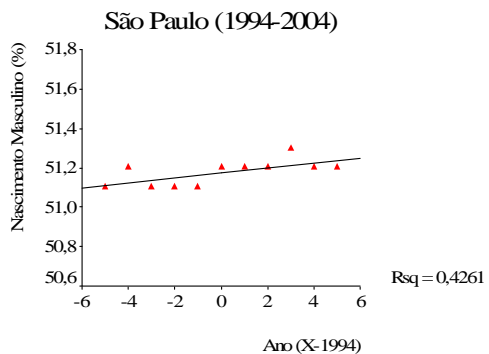
**Gráfico 5**

Proporção de Nascimentos Masculinos



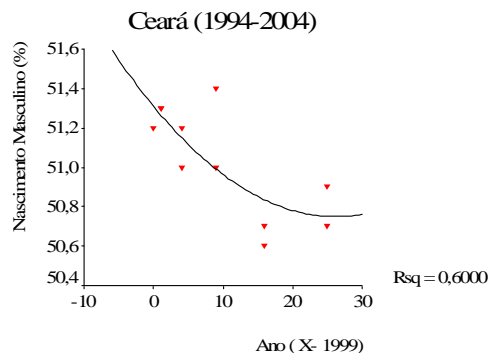
**Gráfico 3**

Proporção de Nascimentos Masculinos



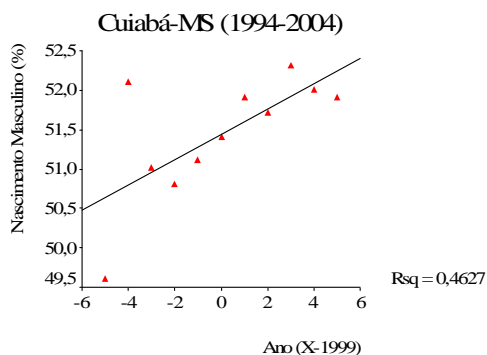
**Gráfico 6**

Proporção de Nascimentos Masculinos



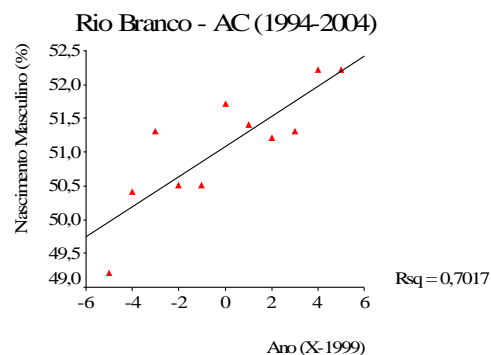
**Gráfico 7**

Proporção de Nascimentos Masculinos



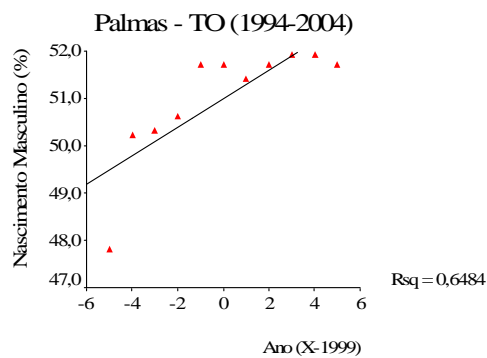
**Gráfico 10**

Proporção de Nascimentos Masculinos



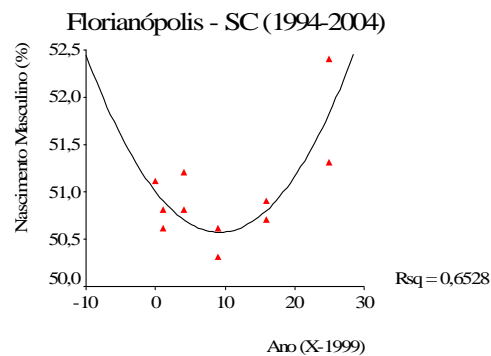
**Gráfico 8**

Proporção de Nascimentos Masculinos



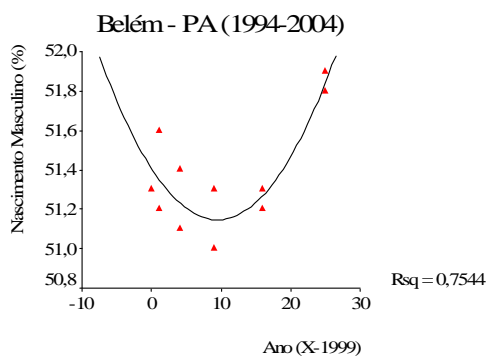
**Gráfico 11**

Proporção de Nascimentos Masculinos



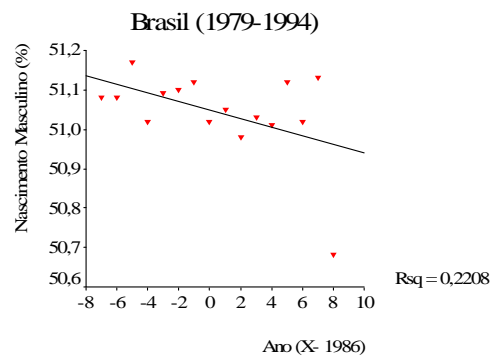
**Gráfico 9**

Proporção de Nascimentos Masculinos



**Gráfico 12**

Proporção de Nascimentos Masculinos





# Consumo de Agrotóxicos em Municípios Paranaenses e Razão de Sexos ao Nascimento: Existe Alguma Relação? <sup>1</sup>

Gerusa Gibson <sup>2</sup>, Sergio Koifman <sup>2</sup>

---

## Resumo

Alguns poluentes químicos ambientais, a exemplo de muitos agrotóxicos utilizados na agricultura, são capazes de provocar alterações no sistema hormonal (desreguladores endócrinos), resultando em distúrbios na saúde reprodutiva e conseqüentemente alterações na razão de sexos ao nascimento. Com isso, a razão de sexos ao nascimento (expressa aqui pela proporção de nascimentos masculinos na população) vem sendo apontada como indicador sentinela da exposição ambiental a esses poluentes, apresentando tendência de declínio frente à exposição a tais substâncias. Por outro lado, a demanda por agrotóxicos nas atividades agropecuárias mais que dobraram no Brasil nas últimas décadas, em especial no Estado do Paraná, grande consumidor brasileiro. **Objetivos:** O presente trabalho mostra os resultados de um estudo epidemiológico-descritivo com delineamento ecológico, no qual se investigou a tendência temporal da proporção de nascidos vivos do sexo masculino para o Estado do Paraná e, a natureza da correlação da tendência desta proporção com o aumento das vendas de agrotóxicos no Estado. **Metodologia:** A tendência temporal da proporção de nascimentos masculinos para o Estado do Paraná foi obtida através da utilização de modelos de regressão polinomial (1994-2004). Em seguida, foi realizada uma correlação bivariada entre o volume de venda de agrotóxicos e as séries temporais das proporções de nascidos vivos do sexo masculino por municípios do estado. O consumo de agrotóxicos foi ainda georeferenciado por municípios e estratificado em quartis. **Resultados:** Uma discreta tendência de declínio da proporção de nascimentos masculinos foi observada para o Estado referente ao período entre 1994 e 2004. A magnitude deste declínio foi aumentada quando se analisou individualmente um grupo de municípios com intensa atividade agrícola, sugerindo altos níveis de contaminação ambiental por desreguladores endócrinos nessas localidades. Estes resultados apontam para a necessidade de estudos futuros que visem esclarecer e dimensionar a força dos impactos da contaminação ambiental por agrotóxicos na saúde reprodutiva, representada aqui pela razão de sexos ao nascimento.

## Palavras chave

Desreguladores Endócrinos; Saúde Reprodutiva; Agrotóxicos.

---

<sup>1</sup> O presente trabalho faz parte do projeto de dissertação de mestrado de Gerusa Gibson e será apresentado ao Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública- ENSP. O trabalho recebe apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

<sup>2</sup> Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública - ENSP, Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, Rio de Janeiro - RJ, Brasil. Correspondência e pedidos de separatas devem ser enviados a Gerusa Gibson no seguinte endereço: Rua Marquês de Abrantes, 172/503, Flamengo, CEP 22230-061, Rio de Janeiro - RJ. Fone: +55-21-2551-9728. Email: [gibsonge@gmail.com](mailto:gibsonge@gmail.com)

---

## Introdução

Grande parte dos agrotóxicos e outros compostos químicos utilizados na atividade agrícola fazem parte de um conjunto de poluentes ambientais definidos como desreguladores hormonais, compostos capazes de alterar a fisiologia do sistema endócrino a partir de múltiplos mecanismos, sobretudo, pela capacidade de mimetização de hormônios verdadeiros, uma vez que apresentam estruturas moleculares semelhantes à de hormônios naturais, a exemplo da atividade estrogênica desempenhada por tais contaminantes <sup>1,2</sup>.

Segundo a literatura científica, a exposição crônica a esse conjunto de poluentes pode resultar, em longo prazo, numa série de agravos de saúde relacionados a disfunções no sistema endócrino, a exemplo de neoplasias hormônio-dependentes e distúrbios na saúde reprodutiva, como redução da fertilidade masculina, abortos espontâneos e má-formações congênitas <sup>3,4</sup>.

A exposição a desreguladores endócrinos ambientais parece ainda estar relacionados à razão de sexos ao nascimento, medida que reflete a relação quantitativa entre os sexos ao nascimento, e que pode ser também expressa pela proporção de nascidos vivos do sexo masculino em relação ao total de nascidos vivos em uma determinado população <sup>4</sup>. Tal razão vem se mostrando sensível a condições ambientais adversas, causadas pelo aumento do nível de desreguladores endócrinos presentes no ambiente <sup>6</sup>.

Por ser um dos fatores determinantes do sexo do embrião durante a concepção, as concentrações hormonais dos pais, especificamente com relação aos hormônios estrogênio, progesterona, testosterona e gonadotrofina, são suscetíveis a ação destes desreguladores endócrinos, influenciando conseqüentemente na razão de sexos ao nascimento <sup>7</sup>. Dados da literatura mostram que altas concentrações de estrogênio e testosterona aumentam a probabilidade de nascimento de uma criança do sexo masculino, enquanto que altas concentrações de gonadotrofina e progesterona aumentam a probabilidade de nascimento do sexo feminino <sup>7</sup>.

Em situações usuais, a razão de sexos ao nascimento apresenta valores próximos a 51,2, ou seja, 51,2% de nascidos vivos do sexo masculino ou, em outras palavras, 105

nascimentos masculinos para cada 100 nascimentos femininos. Isto significa que a proporção de nascimentos masculinos é normalmente superior a de nascimentos femininos.

Em países cujos níveis de compostos com atividade endócrina presentes no ambiente é elevado, assim como em estudos que avaliaram a razão de sexos ao nascimento em coortes expostas a desreguladores endócrinos, a proporção de nascidos vivos do sexo masculino apresentou tendência de declínio e, em muitos casos, inferior a proporção de nascimentos femininos <sup>8,9,10,11,12</sup>.

Fatores relacionados à sobrevivência do embrião no útero, capazes de resultar em uma maior vulnerabilidade em um dos sexos e conseqüentemente mortalidade diferenciada em um dos gêneros, podem igualmente configurar alterações na relação natural entre os sexos ao nascimento <sup>13</sup>. Outras publicações acadêmicas mencionam ainda a idade do ovócito ao nascimento, idade dos pais, etnia, diferenças na motilidade e tempo de vida de espermatozóides X e Y como fatores influentes. A exposição intra-uterina influenciando a proliferação das células de Sertoli e, conseqüentemente alterando a quantidade de espermatozóides produzidos na vida adulta é igualmente mencionada na explicação da redução da fertilidade masculina decorrente da exposição a desreguladores endócrinos <sup>14</sup>.

Dados da literatura mostram que os grupamentos halogênios introduzidos na composição de muitos pesticidas organoclorados são capazes de interagir com o sistema endócrino, provocando uma ação estrogênica que resulta em alterações penianas (hipospádia) e testiculares (criptoquirdia) em animais em desenvolvimento fetal. No caso do DDT foi constatado que o seu principal metabólito, o DDE, é capaz de interferir na ação dos hormônios masculinos, promovendo uma ação feminizadora <sup>14</sup>.

Em outro trabalho, a exposição a desreguladores endócrinos ambientais foi associada a alterações nas características do sêmen e ao aumento das concentrações plasmáticas de hormônio folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) nos grupos de homens estudados <sup>15</sup>. Sob este aspecto, observa-se ainda que as notificações de distúrbios reprodutivos em seres humanos e na vida animal, associados à exposição a tais substâncias vêm se tornando cada vez mais freqüentes <sup>16</sup>. Desta forma, tanto o declínio da qualidade do sêmen observado em diferentes países bem como a rapidez com que essa deteriorização vem ocorrendo, reforçam a hipótese de que suas causas possam estar relacionadas à exposição ambiental a substâncias químicas com atividade endócrina <sup>16</sup>. Conseqüentemente



é factível pensar que distúrbios desta natureza decorrentes da exposição crônica a este conjunto de poluentes químicos ambientais, a exemplo de pesticidas, estejam relacionados ao eventual declínio da proporção de nascimentos de crianças do sexo masculino <sup>1, 2, 8</sup>.

No contexto mundial, sabe-se que a razão de sexos ao nascimento vem apresentando tendência de declínio em diversos países europeus, a exemplo da Inglaterra, País de Gales, Dinamarca e Canadá <sup>17, 18, 19</sup>. Na Finlândia, tal declínio foi atribuído à "quimicalização ambiental" decorrente da intensa atividade industrial no país <sup>14</sup>.

Por outro lado, a tendência de declínio observada em países asiáticos, a exemplo da China, parece ser decorrente de fatores culturais relacionados a padrões comportamentais de sub-notificação de nascimentos femininos, assim como diferenças de etnia e aumento da vulnerabilidade pré-natal nas áreas rurais <sup>23</sup>. Em relação ao Japão, ainda não existe consenso em relação aos motivos do declínio da razão de sexos ao nascimento observado nas últimas décadas no país. Especula-se que um dos fatores responsáveis seria o aumento da incidência de natimortos do sexo masculino em relação ao feminino, evidenciando a maior vulnerabilidade pré-natal dos primeiros, sobretudo, nos primeiros meses de gestação <sup>13</sup>.

Considerando tais evidências, a hipótese de que o quadro citado, caracterizado por um declínio na proporção de nascidos vivos do sexo masculino, possa estar ocorrendo também no Brasil torna-se claramente plausível, sobretudo se considerarmos a trajetória da agricultura brasileira nos últimos anos, cujo modelo de desenvolvimento baseia-se na dependência de uma crescente demanda de agrotóxicos e fertilizantes <sup>14</sup>. Neste contexto, o estado do Paraná destaca-se por ser um grande representante deste modelo de produção <sup>20</sup>.

Diante deste quadro, acredita-se que o uso massivo de tais substâncias, além de representar uma ameaça às características naturais e potencialidade dos biomas, seja um precursor responsável pelo aumento na incidência de inúmeros agravos de saúde, incluindo modificações na razão de sexos ao nascimento, fato que torna a questão da contaminação ambiental por agrotóxicos prioritária para a Saúde Pública.

Neste sentido, o objetivo do presente trabalho consiste em analisar a tendência temporal da proporção de nascidos vivos do sexo masculino para o estado do Paraná, assim como avaliar a natureza da correlação existente entre tal tendência e o consumo de agrotóxicos segundo municípios do estado.

## **Metodologia**

### ***Fontes de Dados***

Este estudo caracteriza-se por apresentar delineamento ecológico no qual se buscou explorar a associação entre o consumo de agrotóxicos no Estado do Paraná e possíveis alterações na distribuição da proporção de nascidos vivos do sexo masculino. Foram empregados como fonte de dados o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para obtenção de informações relativas ao consumo de agrotóxicos e perfil agrícola dos municípios, e o banco DATASUS<sup>30</sup> para a obtenção de informações relativas aos nascimentos segundo sexo no período compreendido entre 1994 e 2004.

### ***Crítérios de Exclusão***

Dos 399 municípios paranaenses oficialmente cadastrados no IBGE, foram excluídos aqueles que sofreram modificações em seus territórios no período de estudo, assim como aqueles cujas informações sobre nascidos vivos e venda de agrotóxicos em moeda local no ano de 1985 não estavam disponíveis. Considerando que, para que os impactos na razão de sexos ao nascimento sejam perceptíveis há necessidade de um período de exposição crônica, optou-se por utilizar séries temporais oito anos após o ano de consumo de agrotóxicos pelos municípios. Neste caso, o ano de consumo escolhido foi 1985 e as séries utilizadas foram de 1994 a 2004.

### ***Correlação Bivariada***

Para a análise de correlação, foi utilizado o *software* estatístico SPSS (versão 9.0). Nesta etapa foi realizada correlação bivariada utilizando como variáveis o consumo de agrotóxicos de 308 municípios do Paraná em 1985 e os correspondentes valores medianos das proporções de nascimentos masculinos referente ao período de 1994 a 2004. O banco de dados referente ao consumo de agrotóxicos foi dividido em quartis resultando em quatro estratos contendo 77 municípios cada um.

Os pontos de corte para o consumo de agrotóxicos foram: 44,5 para os municípios pertencentes ao primeiro quartil, enquanto que o consumo dos municípios pertencentes ao segundo quartil se estendeu até 125,0, o terceiro até 239,0 e, a partir deste valor até 1.195,7 ficaram os municípios pertencentes ao quarto quartil.

A análise de correlação foi realizada separadamente dentro de cada quartil de consumo. Os valores da variável proporção de nascimentos masculinos foram obtidos ano a ano para cada município e, ao final do período, um valor mediano foi calculado para cada uma das localidades. Optou-se por utilizar a mediana em detrimento à média dos valores anuais da razão de sexo para que se evitasse a interferência de valores eventuais incomuns (*outliers*) no valor final da variável.

### ***Análise Exploratória dos Dados***

Foi realizada uma análise descritiva comparativa dos quartis, na qual se calculou o consumo médio bruto por quartil, consumo médio *percapita*, bem como a mediana dos valores das proporções de nascimentos masculinos para cada um dos estratos (quartis) referente ao período de 1994 a 2004 (tabela 1). Foi realizada ainda uma análise descritiva relativa ao perfil agrícola dos municípios selecionados (tabela 2).

### ***Análise da Tendência***

Optou-se pela utilização de modelos de regressão polinomial em virtude do poder estatístico bem como pela facilidade de formulação e interpretação que os mesmos oferecem. O modelo de regressão polinomial tem por objetivo encontrar a equação que melhor descreve a relação existente entre a variável independente X (ano de estudo) e a variável dependente Y (proporção de nascidos vivos do sexo masculino)<sup>21</sup>. Nesta etapa, tal modelo foi utilizado para a análise da tendência da razão de sexos ao nascimento para o estado do Paraná (gráfico 1.a).

Para a referida análise, foi estabelecido um nível de significância de  $\alpha < 0,05$ . Posteriormente, foi construído o diagrama de dispersão para o quarto quartil (municípios com maior consumo) para as variáveis consumo de agrotóxico *percapita* em 1985 e

proporção de nascidos vivos do sexo masculino, referente ao período de estudo (gráfico 2a).

Na análise estatística, optou-se por utilizar o consumo de agrotóxicos *percapita*, de maneira que a exposição estivesse representada de forma mais fidedigna, proporcional ao número de habitantes de cada município. O programa utilizado para a elaboração dos modelos de regressão polinomial foi *SPSS for Windows* (9.0), assim como para os gráficos de dispersão.

### ***Descrição Espacial dos Dados***

Foi utilizado o *software Terraview* (versão 3.1.4) para visualização dos dados geográficos referentes ao consumo de agrotóxicos nos municípios paranaenses. Nesta etapa, foi construído o mapa temático do estado do Paraná referente ao consumo de agrotóxico segundo municípios, estratificado em quatro gradientes. Posteriormente foi construído um mapa de Kernel, ferramenta que permite estimar a quantidade de eventos por unidade de área em cada célula de uma grade regular que recobre a região estudada <sup>22</sup>. O mapa de kernel é técnica não paramétrica que promove o alisamento – ou suavização estatística –, permitindo filtrar a variabilidade de um conjunto de dados, retendo as características essenciais dos locais <sup>22</sup>.

### **Resultados**

A estimativa dos coeficientes de correlação de Pearson entre consumo de agrotóxicos e proporção de nascidos vivos do sexo masculino indicou valores negativos muito próximos a zero para todos os quartis e, ainda assim, sem significância estatística. Os valores dos coeficientes de correlação encontrados foram -0.080, -0.149, -0.098 e -0.125 respectivamente para o primeiro, segundo, terceiro e quarto quartil (tabela1). Os diagramas de dispersão correspondentes aos quartis corroboram com os valores dos coeficientes de Pearson encontrados, evidenciando uma correlação negativa próxima de zero para os municípios dos três primeiros quartis (gráficos não apresentados) e quarto quartil (gráfico 2a).

Foi observada uma discreta tendência de declínio da proporção de nascimentos masculinos para o Estado do Paraná no período, como revela o gráfico 1a, porém, sem significância estatística. No entanto, durante a digitação do banco de dados, percebeu-se que este efeito se mostrava ressaltado em alguns municípios do estado, fato que motivou a realização de uma análise específica para essas localidades. Sendo assim, optou-se pela análise individual dos municípios de Santo Antônio do Caiuá, Nova Aliança do Ivaí, Jardim Olinda, Guairaçá, Icaraíma, Doutor Camargo, Rio Bom, Cafeara, Palmeira e Barra do Jacaré, caracterizados por serem de pequeno porte com intensa atividade agrícola e elevado consumo *percapita* de agrotóxicos no ano de 1985.

Dos onze municípios mencionados, três apresentaram declínio significativo da proporção de nascimentos masculinos ( $p < 0,05$ ): Icaraíma, Palmeira e Barra do Jacaré (gráfico 1b). Em seguida, foi feito um diagrama de dispersão entre o consumo de agrotóxicos (1985) e a referida proporção masculina de nascimentos (1994-2004) para este pequeno grupo de 10 municípios, onde se observou a existência de correlação negativa para as variáveis, embora não significativa (gráfico 2b).

A tabela 2 contém dados referentes à produção agrícola, porcentagem de trabalhadores na atividade agropecuária, número de estabelecimentos agropecuários, área colhida em hectare, consumo de agrotóxicos *percapita* e a respectiva proporção de nascimentos masculinos no ano de 2004 para estes municípios. De acordo com estes dados, a variedade de cultivos não difere consideravelmente nos mesmos. Basicamente, os principais tipos de cultivo nestas localidades são os de mandioca, cana-de-açúcar, soja, milho, trigo, arroz, feijão, algodão herbáceo, café e, em menor frequência, as culturas de girassol, amendoim, erva-mate, fumo, sorgo granífero, banana e cevada. O município com maior porcentagem da população trabalhando na atividade agropecuária no ano de 1996 foi Guairaçá com 47,1%, seguido dos municípios Doutor Camargo com 36,3% e Barra do Jacaré com 35,1% da população respectivamente. O município com maior número de estabelecimentos agropecuários em 1996 foi Palmeira com 2.152 estabelecimentos, seguido de Icaraíma (983) e Doutor Camargo (735), respectivamente. O município que apresentou maior área colhida foi Icaraíma com 1.016,8 hectares, seguido de Palmeira com 623,0 e Guairaçá com 614,8 hectares. Em relação ao consumo de agrotóxicos, o município com maior consumo *percapita* foi Cafeara com 541,8 seguido de Barra do Jacaré com 449,0 e

Palmeira com 359,6. Todos os dez municípios analisados, com exceção de Rio Bom, Nova Aliança do Ivaí e Barra do Jacaré (tiveram a proporção de nascidos vivos do sexo masculino em 2004 acima de 50,0), apresentaram proporção de nascimentos masculinos inferior a 50,0, evidenciando uma inversão nos valores da razão de sexos ao nascimento, na qual o número de nascimentos masculinos foi proporcionalmente inferior ao número de nascimentos femininos.

O mapa temático em seguida mostra a distribuição espacial deste consumo estratificada por diferentes gradientes de consumo de agrotóxicos nos municípios, no qual os 10 municípios selecionados encontram-se dentro das faixas de maior consumo. As informações contidas neste mapa foram estimadas posteriormente em um mapa de Kernel, na qual as "regiões quentes" encontraram-se predominantemente nas Mesoregiões Norte Pioneiro Paranaense e Centro Ocidental Paranaense.

## **Discussão e Conclusão**

Apesar das evidências, os motivos pelos quais a razão de sexos ao nascimento parece estar declinando em alguns países ainda não estão esclarecidos <sup>24</sup>. Parece que ainda há muito que se aprofundar sobre o tema, relevante, mas relativamente novo e pouco explorado. Embora não haja conclusões definitivas sobre seus reais mecanismos de ocorrência, existem evidências de que a razão de sexos ao nascimento possa ser alterada por exposições químicas ambientais e ocupacionais. Por exemplo, a redução da proporção de nascimentos masculinos foi observada em populações expostas à dioxina<sup>9</sup>, mercúrio <sup>25</sup>, pesticidas <sup>26, 27, 28</sup> e bifenilas policloradas <sup>29</sup>. A explicação é que tais compostos têm ação disruptora sobre o sistema endócrino, influenciando a razão de sexos por alteração das concentrações hormonais dos pais ou mesmo através da indução de mortalidade sexo-específica *in utero* <sup>25</sup>.

No entanto, alguns autores sugerem que não se pode atribuir a responsabilidade pelo declínio na proporção de nascimentos masculinos exclusivamente à poluição ambiental por desreguladores endócrinos, uma vez que não se sabe como se comportaria tal proporção na ausência desses poluentes <sup>8</sup>.

Embora existam evidências crescentes de que a exposição ocupacional e ambiental a desreguladores endócrinos possa afetar a razão de sexos ao nascimento, os resultados obtidos até a presente data são de difícil interpretação em virtude de achados conflitantes e do grande número de variáveis envolvidas na determinação da razão de sexos. Desta forma, o efeito da exposição química na razão de sexos ao nascimento das populações parece depender de um grande número de fatores, que incluem a idade dos pais no momento da exposição, a intensidade/ frequência da exposição e se a exposição ocorreu no pai ou na mãe <sup>24</sup>.

Em contrapartida, estudos como o realizado por Figa-Talamanca <sup>6</sup>, no qual se constatou associação significativa entre exposição à dioxina - decorrente do acidente de Seveso em 1976 - e o declínio na proporção de nascimentos de homens na coorte de estudo não devem ser desprezados, assim como os resultados obtidos em outro trabalho no qual se utilizou uma coorte de trabalhadores expostos à dioxina neste mesmo acidente <sup>9</sup> (tabela 3). Outros exemplos de episódios de exposição ocupacional e acidental a desreguladores endócrinos e alterações na proporção de nascidos vivos do sexo masculino são mencionados na tabela 3, para efeitos comparativos.

O resultado de um estudo desenvolvido em um grupo de trabalhadores expostos a diferentes tipos de dioxinas mostrou que a proporção de nascidos vivos do sexo masculino foi significativamente mais baixa nesta coorte (40,0%) quando comparada ao grupo não exposto <sup>10</sup>. Em outro trabalho, atribuiu-se o excesso de nascimentos de crianças do sexo feminino em áreas próximas a indústrias incineradoras na região central da Escócia à exposição a poluentes químicos liberados na fumaça <sup>11</sup>. Outro exemplo refere-se a um estudo que investigou se a exposição ocupacional de trabalhadores a gasolina na província de Farz, no Iran, afetava a razão de sexo de seus filhos. Neste caso, foi concluído que a razão de sexos da prole da coorte exposta foi significativamente mais baixa quando comparada à razão de sexos no grupo não exposto <sup>12</sup>.

Com base nestas evidências, foram buscadas informações sobre o comportamento da razão de sexos no contexto brasileiro, mais precisamente no Estado do Paraná, grande produtor rural e, conseqüentemente, consumidor de agrotóxicos e produtos ligados à atividade agrícola.

Os dados disponíveis sobre consumo de agrotóxicos no ano de 1985 no Estado do Paraná permitiram a realização de uma análise exploratória preliminar, na qual se buscou verificar a existência de uma possível correlação entre o referido consumo (exposição) e a tendência de declínio da proporção de nascimentos masculinos verificada na região. Embora não se observado correlação robusta e estatisticamente significativa entre o consumo de agrotóxicos e a tendência da proporção de nascimentos masculinos, é conveniente que alguns pontos sejam considerados.

A prática de compra de agrotóxicos não significa necessariamente que o produto será para uso exclusivo no território do município comprador, fato que poderia introduzir tendenciosidade na interpretação dos resultados deste estudo. Outro ponto importante refere-se ao fato de que as informações referentes ao consumo de agrotóxicos não estavam disponíveis segundo sua classificação por tipos específicos (inseticidas, herbicidas, fungicidas e outros), o que não permitiu uma avaliação mais detalhada. Neste caso, a multiplicidade de propriedades e efeitos observada nestas diferentes classes de agrotóxicos, resulta em dinâmicas diferenciadas destes poluentes nas matrizes ambientais, assim como na intensidade da gravidade dos danos causados nos sistemas reprodutivos de animais e humanos <sup>14,24</sup>.

Embora os tipos de cultivos pesquisados por municípios (tabela 2) tenham fornecido uma idéia do tipo de agrotóxicos utilizados nos diferentes municípios, - herbicidas, fungicidas e inseticidas em sua maioria - é necessário que haja um maior detalhamento e especificação das substâncias químicas utilizadas <sup>1</sup>.

Algumas características particulares dos municípios mereciam ainda serem levadas em consideração, a exemplo da extensão territorial e proximidade das áreas de cultivo com os centros urbanos, onde possivelmente encontra-se grande parte da população exposta, fator de importante peso na caracterização da intensidade da exposição. Sob este aspecto, é importante mencionar que se utilizou um amplo contingente de municípios agrupados em quartis, cujo critério de formação dos grupos baseou-se exclusivamente no consumo de agrotóxicos. Desta forma, assumiu-se o consumo destas substâncias como único indicador da exposição ambiental a desreguladores endócrinos, quando na verdade sabe-se que tais contaminantes podem ter diversas origens <sup>14,24</sup>.



Ao se agrupar em quartis um grande número de municípios, cada qual com geografia e economia próprias, é provável que tenha ocorrido diluição da exposição, fato que motivou a seleção e análise individual de um grupo de municípios.

O gráfico de tendência polinomial destas localidades revelou um declínio visivelmente acentuado ao longo de um período de apenas dez anos (1994-2004), cujos valores da proporção de nascimentos de crianças do sexo masculino passaram de usuais (acima de 51,%) a valores típicos de localidades que sofreram intensa exposição a desreguladores endócrinos (abaixo de 50%) (gráfico 1b) <sup>6, 9, 10, 24</sup>.

A hipótese de que o uso abusivo de agrotóxicos tenha contribuído para o declínio de nascimentos de homens torna-se consistente quando analisamos o grau de proximidade entre os municípios. O mapa temático, assim como o mapa de Kernel mostraram uma localização próxima entre os municípios selecionados e, mais precisamente, uma localização dentro da área de influência calculada pelo estimador. A partir do mapa de kernel, percebemos que a área de influência calculada se origina desde parte da Mesoregião Oeste Paranaense, passando pelo Centro Ocidental, Nordeste e Norte Central Paranaense indo até a Mesoregião Norte Pioneiro Paranaense.

Além disso, os resultados mostraram que o gráfico de dispersão dos municípios pertencentes ao quarto quartil (maiores consumidores de pesticidas) apresentou tendência de declínio da proporção de nascimentos masculinos na medida em que os valores de consumo de pesticidas aumentam (embora não tenhamos observado correlação significativa), constituindo desta forma, um forte indício de que o alto consumo de agrotóxicos neste grupo de municípios possa estar influenciando a razão de sexos ao nascimento nestas localidades.

É importante ressaltar ainda que os três municípios que apresentaram tendências de declínio significativas foram também os que apresentaram maior área colhida em hectares (Icaraíma e Palmeira), a terceira maior porcentagem da população trabalhando na atividade agropecuária (Barra do Jacaré) e maior número de estabelecimentos agropecuários (Palmeira e Icaraíma).

A limitação inerente aos estudos ecológicos quanto à dificuldade em se estabelecer relações de causa e efeito constitui outro fato que deve igualmente ser considerado. Aliado a isto, acredita-se que a utilização da razão de sexos ao nascimento, expressa aqui na forma

de proporção de nascimentos masculinos, como indicador sentinela da saúde reprodutiva e ambiental é mais confiável quando se trata de populações pequenas, especialmente quando a exposição a poluentes químicos é documentada, o que não ocorre em estudos ecológicos 6, 24.

Sob este aspecto, novos estudos que englobem períodos mais extensos (considerando que o desfecho aqui estudado é produto de exposições crônicas) devem ser realizados, bem como estudos que avaliem a situação da razão de sexos ao nascimento em décadas anteriores a história de consumo excessivo de agrotóxicos nestas localidades, pois, a proporção de nascimentos masculinos referente aos municípios selecionados para o período (1994-2004), mostrou-se frequentemente no limite inferior (*boderline*) em relação àquela considerada normalmente usual. Neste caso, seria possível uma avaliação mais precisa e segura da trajetória do comportamento da razão de sexos ao nascimento no Estado do Paraná, capaz de dimensionar a real magnitude do impacto do consumo de agrotóxicos na razão de sexos ao nascimento.

### **Referências Bibliográficas**

1. Koifman S., Koifman R.J., Meyer A., 2002. Human reproductive system disturbances and pesticide exposures in Brazil. *Cad. Saúde Pública*, 18 (2): 435-445.
2. Meyer A., Sarcinelli P., Moreira J., 1999. Estarão alguns grupos populacionais brasileiros sujeitos a ação de desreguladores endócrinos ambientais? *Cad. Saúde Pública*, 15 (4): 845-850.
3. Schnorr T.M., Lawson C.C., Whelan E.A., 2001. Spontaneous abortion, sex ratio and paternal occupation exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Environ.Health perspect*, (109): 1127-32.
4. Spira A. and Multigner L., 1998. Environmental factors and male infertility: the effect of industrial and agricultural pollution on human spermatogenesis. *Human Reproduction*, 13 (8): 2041-2042.

5. Organização Pan-Americana de Saúde – OPAS/OMS, 2002. Indicadores básicos para saúde no Brasil: conceitos e aplicações. *Cap.3: Fichas de qualificação dos indicadores*, pg. 52-53.
6. Figa-Talamanca I., Tarquini M., Lauria L., 2003. Is it possible to use sex ratio at birth as indicator of the presence of endocrine disrupters in environmental pollution? *G Ital. Med. Lav Erg*, 25 (3): 52-53.
7. Chahnazarian A., 1988. Determinants of the sex ratio at birth: review of recent literature. *Soc Biol. Fall- Winter*, 35 (3-4):214-35.
8. James W.H. Was the widespread decline in sex ratios at birth caused by reproductive hazards? *Human Reproduction*, 1998; 13 (4): 1083 - 1084.
9. Mocarelli P., Gerthoux P.M., Ferrari E., Patterson D.G.J., Kieszak S.M., Brambilla P., et al., 2000. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet*, 355: 1858-1863.
10. Ryan J.J., Amirova Z., Carrier G., 2002. Sex ratio of children on Russian pesticide producers exposed to dioxin. *Environmental Health Perspectives*, 10 (11): 699-701.
11. Williams F.L., Lawson A.B., Lloyd O.L., 1992. Low sex ratios of births in areas at risk from air pollution from incinerators, as shown by geographical analysis and 3-dimensional mapping. *Int. Journal Epidemiol.*, 21(2):311-319.
12. Ansari-Lari M., Saadat M., Hadi N., 2004. Influence of GSTT1 null genotype on the offspring sex ratio of gasoline filling station workers. *Journal Epidemiol Community Health*, 58:393-394.

13. Mizuno R., 2000. The male/female ratio of fetal deaths and births in Japan. *Lancet*, 356 (9231): 738-9.
14. Grisolia C.K., 2005. *Agrotóxicos - mutações, câncer & reprodução*. Brasília: Editora Universidade de Brasília.
15. Oliva A., Spira A., Multigner L., 2001. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Human Reproduction*, 6(8):1768- 1776.
16. Koifman S. and Paumgartten F.J.R., 2002. Impact of environmental endocrine-active substances on Public Health. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 18(2): 354-355.
17. Dickson H.O. and Parker L., 1996. Why is the sex ratio falling in England and Wales? *J. Epidemiol Comm. Health*, (50): 227-228.
18. Moller H., 1996. Change in male: female ratio among newborn infants in Denmark. *Lancet*, (348): 828-829.
19. Allan B.B., Brant R., Seidel J.E., Jarrel J.F., 1997. Declining sex ratio in Canada. *Can. Med. Assoc J*, (156): 37-41.
20. Rezende L.P.F. e Parré J.L., 2003. A hierarquização dos Municípios Paranaenses Segundo as Suas Atividades Agrícolas. *Informe Gepec*, Cascavel, 7 (2): 99-119.
21. Kleinbaum D.G., Kupper L.L., Muller K.E., 1998. *Applied regression analysis and other multivariable methods*, 2nd ed. Boston: Pws-Kent Publishing Company.
22. Bailey T.C and Gatrell A.C., 1995. Interactive spatial data analysis. Harlow: Longman.
23. Bohua L., 1986. Sex ratio at birth for urban and rural areas. *China Popul. News*1., 3(2): 7- 9.
24. Constanze A.M., Lockridge A., Keith M., 2005. Declining sex ratio in a first nation community. *Environmental Health Perspectives*, 13 (10): 1295- 1298.

25. Sakamoto M., Nakano A., Akagi H., 2001. Declining Minamata male birth ratio associated with increased male fetal death due to heavy methylmercury pollution. *Environ. Res.*, 87: 92-98.
26. Garry V.F., Holland S.E., Erickson L.L., Burroughs B.L., 2003. Male reproductive hormones and thyroid function in pesticide applicators in the Red River Valley of Minnesota. *J. Toxicol Environ Health*, 66: 965- 986.
27. Goldsmith J.R., 1997. Dibromochloropropane: epidemiological findings and current questions. *Ann. NY Acad Sci.*, 837:300- 306.
28. Jarrel J., 2002. Rationale for the study of the human sex ratio in population studies of polluted environments. *Cad. Saúde Pública*, 18: 429- 434.
29. Del Rio Gomez I., Marshall T., Tsai P., Shao Y.S., Guo Y.L., 2002. Number of boys born to men exposed to polychlorinated byphenyls. *Lancet*, 360: 143- 144.
30. DATASUS. Disponível em [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)

**TABELA 1.**

Correlação bivariada entre o consumo *per capita* de agrotóxicos (1985) e valores medianos das proporções de nascidos vivos do sexo masculino (1994-2004) por quartil, com seus respectivos valores de coeficiente de Pearson e intervalos de confiança.

	<b>Total de vendas de agrotóxicos (1985)</b>	<b>Consumo <i>per capita</i> de agrotóxicos* (1985)</b>	<b>Nascimentos masculinos (%) - mediana</b>	<b>Coefficiente de Pearson</b>	<b>Sig. (bilateral)</b>
<b>Primeiro Quartil</b>	665.200,6	14,0	51,2	r = - 0,080	0, 487
<b>Segundo Quartil</b>	2.089.287,0	82,5	51,1	r = - 0,149	0, 196
<b>Terceiro Quartil</b>	2.754.912,6	177,6	51,0	r = - 0,098	0, 395
<b>Quarto Quartil</b>	5.874.764,2	429,5	51,3	r = - 0,125	0, 277

\*Fonte: IBGE & DATASUS.

**TABELA 2.** Perfil da atividade agrícola, consumo de agrotóxicos (1985) e proporção de nascidos vivos do sexo masculino em 2004 em municípios selecionados, Paraná, Brasil.

Município	Pessoal Ocupado na Agropecuária em 1996 (%)*	Estabelecimentos Agropecuários, 1996 (unidade)	Área Colhida (hectare) (1996)	Principal tipo de cultivo (lavoura permanente/temporária)	Consumo de Agrotóxicos Per Capita (1985)	Nascimentos masculinos (%) 2004
Sto. Antônio do Caiuá	14,2	65	87,2	Mandioca, algodão (herbáceo), milho, feijão, soja e café;	130,4	44,8
Nova Aliança do Ivaí	32,2	69	61,1	Cana-de-açúcar, mandioca, soja, milho, laranja e café;	95,9	50,0
Guairaçá	47,1	411	614,8	Mandioca, milho, feijão, café, laranja e sorgo granífero;	161,0	41,1
Jardim Olinda	14,2	31	5,4	Milho, soja, mandioca, algodão (herbáceo), feijão, girassol e café;	147,7	26,3
Icaraíma*	32,9	983	1.016,8	Cana-de-açúcar, arroz, feijão, milho, algodão, mandioca, soja e café;	99,2	45,3
Doutor Camargo	36,3	735	318,8	Soja, milho, aveia, trigo, girassol, café e banana;	170,4	40,3
Rio Bom	26,4	608	88,9	Soja, milho, trigo, feijão, avei: triticale (grão), arroz, café e banana;	113,2	52,4
Cafeara	31,9	181	179,5	Soja, milho, feijão, cana-de-açúcar, algodão, café, girassol e amendoim;	541,8	40,0
Palmeira*	23,4	2.152	623,0	Milho, trigo, soja, feijão, fumo, cevada (grão), aveia, batata-inglesa, arroz, erva-mate, maçã e uva;	359,6	48,0
Barra do Jacaré*	35,1	400	46,8	Cana-de-açúcar, café, arroz, algodão, soja, milho e trigo;	449,0	52,0

\* No grupo de trabalhadores na agropecuária, estão incluídos homens, mulheres e crianças. Fonte: IBGE.

**TABELA 3.** Episódios de exposição ocupacional e acidental a desreguladores hormonais e proporção de nascimentos masculinos.

AUTOR	LOCAL	ANO/TEMPO DE EXPOSIÇÃO	POLUENTE	NASCIMENTOS MASCULINOS (%)
Mocarelli e cols., (2000)	Seveso (Itália)	(1976-1977)	TCDD (tetraclorodibenzo p-dioxina)	48,0
Ryan e cols., (2002)	Bashkortostan (Rússia)	(1961-1988)	TCDD (tetraclorodibenzo p-dioxina)	40,0
Willians e cols., (1992)	Distrito de Falkirk (Escócia)	(1975-1979)	Fumaça de Incineradores	50,0
Ansari-Lari e cols., (2004)	Shiraz, província de Fars (Iran)	(7,7anos)	Gasolina	41,0
Gibson e Koifman, (2007)	Paraná, Brasil	(1985)	Agrotóxicos	Todos os quartis = 51,0 Sto. Antônio Caiuá = 44,8 Nova Aliança Ivaí = 50,0 Guairaçá = 41,1 Jardim Olinda = 26,3 Icaraíma = 45,3 Doutor Camargo = 40,3 Rio Bom = 52,4 Cafeara = 40,0 Palmeira = 48,0 Barra do Jacaré = 52,0





*Gráfico 1.a*

Proporção de Nascimentos Masculinos

Paraná - PR (1994-2004)

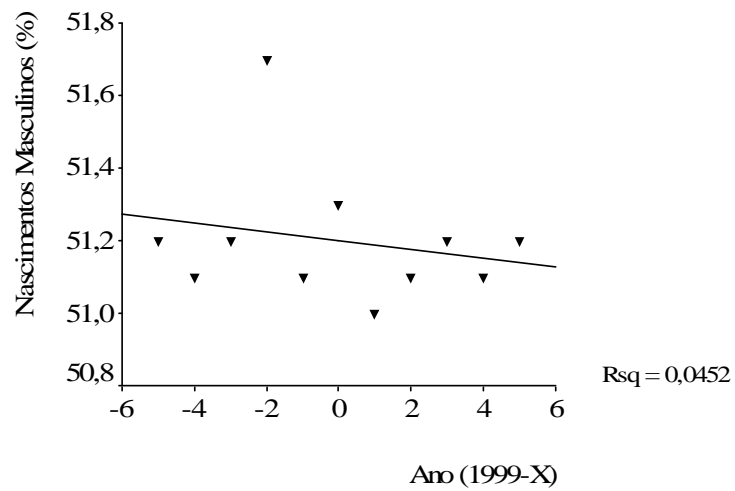
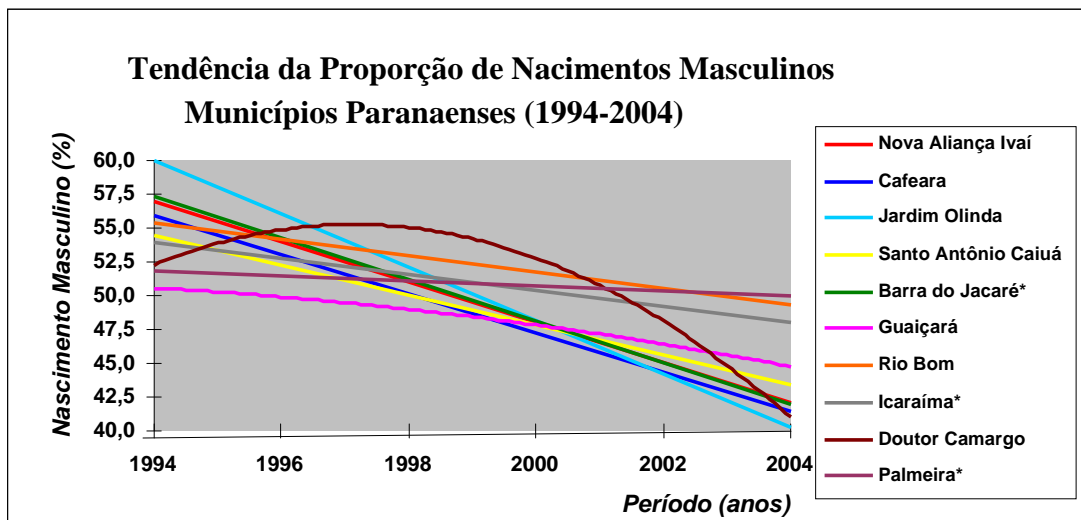


Gráfico 1.b

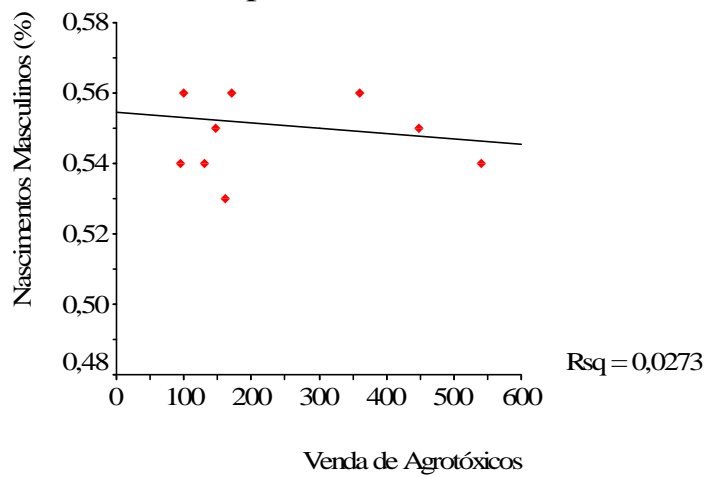


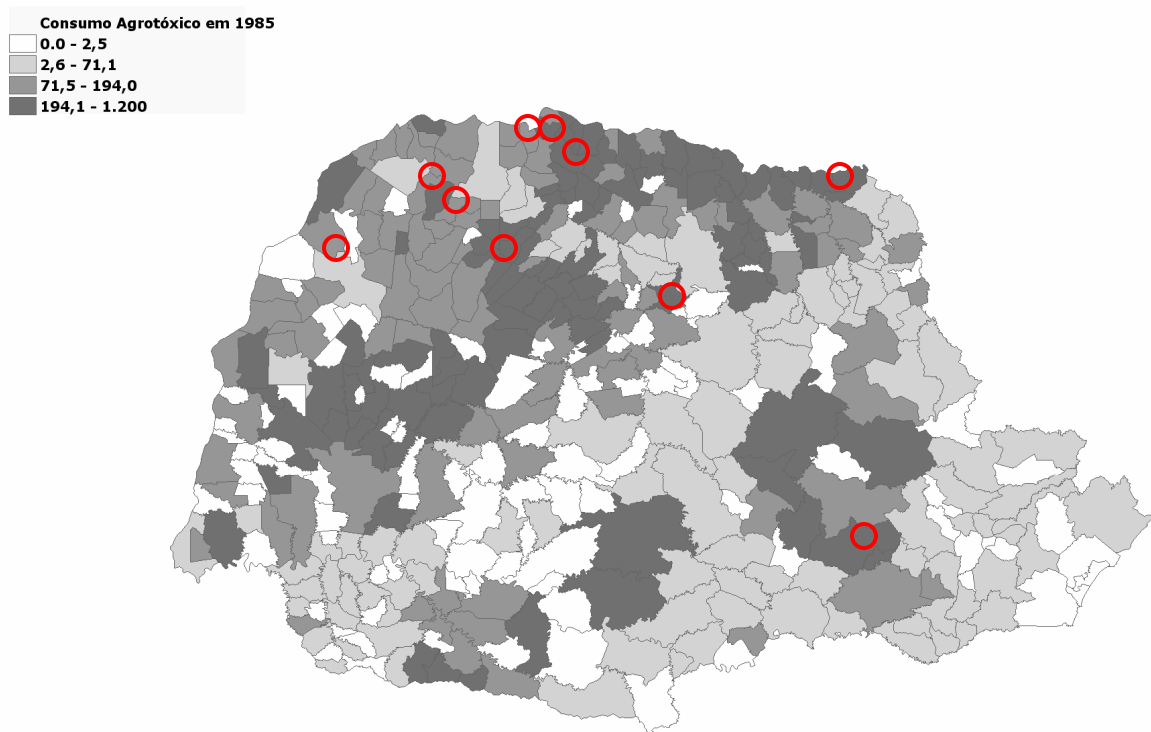
\*Municípios com tendência decrescente com nível de significância  $\alpha = 0,05$

**Gráfico 2.b**

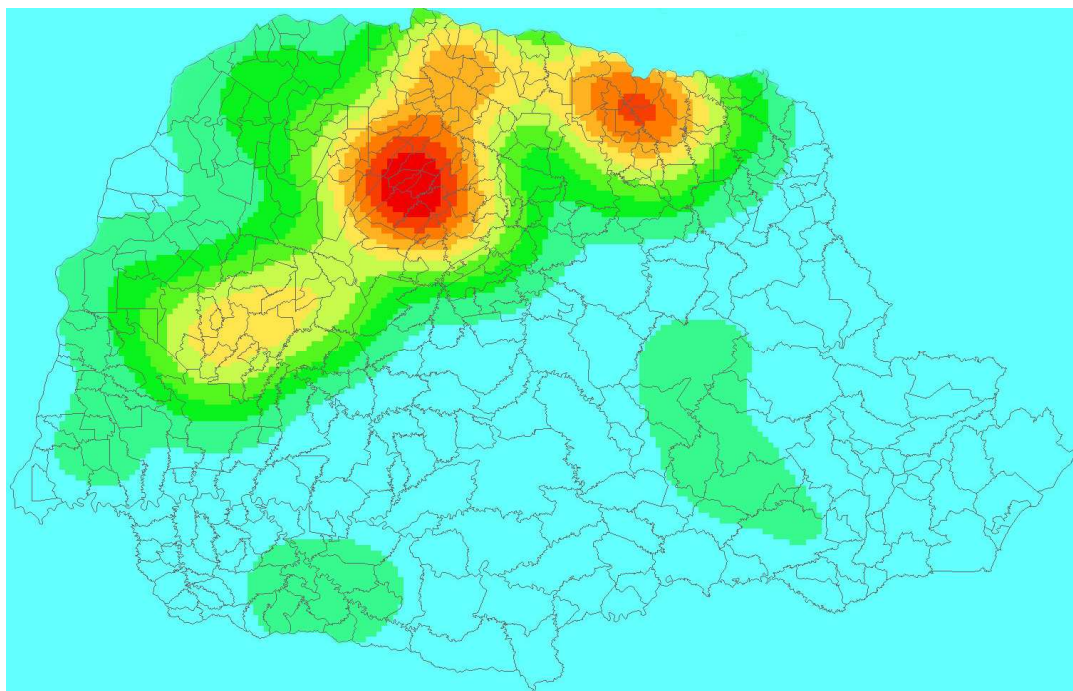
Diagrama de Dispersão

Municípios Seleccionados





**Mapa temático.** Consumo de agrotóxicos em 1985 segundo municípios paranaenses. Pontos em vermelho referente a localização dos 10 municípios selecionados.



**Mapa de Kernel.** Regiões (hot spots) que tiveram alto consumo de agrotóxicos em 1985.