UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO

CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE RONDONÓPOLIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GESTÃO E TECNOLOGIA AMBIENTAL

Análise espacial da exposição humana aos agrotóxicos e a mortalidade por câncer na microrregião Sul do estado de Mato Grosso, Brasil

Cauê Felipe Pimentel

Dissertação de Mestrado

Rondonópolis - MT

Setembro de 2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO

CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE RONDONÓPOLIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GESTÃO E TECNOLOGIA AMBIENTAL

Análise espacial da exposição humana aos agrotóxicos e a mortalidade por câncer na microrregião Sul do estado de Mato Grosso, Brasil

Cauê Felipe Pimentel

Dr. Ricardo Alves de Olinda

Orientador

Dissertação de Mestrado

Rondonópolis - MT

Setembro de 2019

MINISTÉRIO DA EDUCACÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUACÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GESTÃO E TECNOLOGIA AMBIENTAL
Rodovia Rondonópolis-Guiratinga, km 6 (MT-270) - - Cep: 78735910 -Rondonópolis/MT
Tel : 66 3410 4131 - Email : luis otavio@ufmt.br

FOLHA DE APROVAÇÃO

TÍTULO : "Análise espacial da exposição humana aos agrotóxicos e a mortalidade por câncer na microrregião Sul de Mato Grosso, Brasil"

AUTOR : Mestrando Cauê Felipe Pimentel

Dissertação defendida e aprovada em 13/09/2019.

Composição da Banca Examinadora:

Presidente Banca / Orientador Doutor Ricardo Alves de Olinda
Instituição : UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA

Examinador Interno Doutor Domingos Sávio Barbosa
Instituição : UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO

Examinador Externo Doutora Débora Aparecida da Silva Santos
Instituição : UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO

Examinador Suplente Doutora Analy Castilho Polizel de Souza
Instituição : UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO

RONDONÓPOLIS, 13/09/2019.

Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.

P644a Pimentel, Cauê Felipe.
Análise espacial da exposição humana aos agrotóxicos e a mortalidade por câncer na microrregião Sul do estado de Mato Grosso, Brasil / Cauê Felipe Pimentel. – 2019
78 f.: il. color; 30 cm.

Orientador: Ricardo Alves de Olinda.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Mato Grosso, Instituto de Ciências Agrárias e Tecnológicas, Programa de Pós-Graduação em Gestão e Tecnologia Ambiental, Rondonópolis, 2019.
Inclui bibliografia.

1. Análise Espacial. 2. Agrotóxicos. 3. Câncer. 4. Saúde Pública.
I. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo autor.

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.

DEDICATÓRIA

Esta pesquisa se traduz em um momento ímpar na vida acadêmica e de pesquisador. Esta dedicatória é direcionada a pessoas que influenciaram grandemente minha vida.

Meu amado e querido pai, Luiz Airton Pimentel, com todos os ensinamentos me fez crescer, evoluir e acreditar no meu sonho. Nosso caminho ainda será convergente a um ponto comum.

Minha amada Mãe Helena Maria Giacomolli Pimentel e minha amada esposa Camilla Guedes Pimentel, que com motivação, apoio e participação proporcionaram a base para a evolução acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Agradecer é uma simples maneira de retribuir oportunidades, ensinamentos, experiências e convivências. Assim, pela oportunidade de desenvolver esta pesquisa agradeço a minha família, com minha mãe Helena Maria Giacomolli Pimentel, meu irmão Thainã Eduardo Pimentel e minha amada esposa Camilla Guedes Pimentel que sempre me encorajaram e me apoiaram nesta trajetória.

Agradeço a meu fiel amigo Thiago Henrique G. Leonardo que oportunizou uma convivência direcionada ao futuro, discussões com profundidade e exímios aconselhamentos.

A meus colegas da primeira turma do Programa de Pós-Graduação em Gestão e Tecnologia Ambiental, Dhonathan Pessi, Mirelly Xavier, Lucas Balsan e Rafael Loverde que participaram do crescimento acadêmico de pesquisador.

Agradeço aos mestres, primeiramente ao orientador da pesquisa prof. Dr. Ricardo Alves de Olinda, que com sua paciência e seus preciosos ensinamentos proporcionou o desenvolvimento da pesquisa e o crescimento científico almejado. Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Gestão e Tecnologia Ambiental que proporcionaram a evolução do pensamento para a construção e desenvolvimento desta pesquisa, prof. Dr. Domingos Sávio Barbosa, prof. Dr. Luís Otávio Bau Macedo e prof. Dr. André Luiz Janzkovski Cardoso.

Agradeço, também, a profª. Drª Débora Aparecida da Silva Santos pelos seus conselhos, motivação, disponibilidade e empatia.

RESUMO

A utilização de agrotóxicos representa um grave problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, especialmente aqueles com economias baseadas no agronegócio, como o Brasil. É inerente a possibilidade de presença no ambiente em geral, expondo o ser humano ao contato direto e indireto com estas substâncias, que por meio do modelo conceitual de risco, é possível estabelecer a correlação entre a produção agrícola, a exposição humana aos agrotóxicos e o desenvolvimento do câncer. Este estudo objetivou realizar a análise espacial da exposição humana aos agrotóxicos e estabelecer a correlação com a mortalidade por câncer na microrregião Sul de Mato Grosso. Trata-se de um estudo transversal, epidemiológico de tipo ecológico, através da análise espacial de indicadores de produtividade agrícola (porcentagem da área plantada por soja, milho e algodão) e a correlação com indicadores de saúde (mortalidade e taxa de mortalidade por câncer) e socioeconômicos (Densidade populacional, IDH e Índice de Gini) no período de 2006 a 2016. Na análise espacial foi realizada a análise exploratória para caracterizar a distribuição da mortalidade por câncer na microrregião do estudo. Em seguida, foram utilizadas técnicas de estatística espacial, a autocorrelação espacial, a estatística C de Geary, o Índice de Moran e Local Indicators of Spacial Association (LISA), o Índice Global de Moral e o diagrama de espalhamento de Moran. Para a verificação do melhor modelo explicativo de associação das variáveis foram aplicados quatro modelos de regressão, o modelo de regressão clássica, o modelo espacial autoregressivo, o modelo do erro espacial e o modelo espacial de Durbin, utilizando o critério de informação de Akaike para selecionar o modelo que melhor se adapta no ajuste dos dados. As análises foram realizadas por meio do software estatístico R. Os resultados apontaram a maior significância no teste de correlação de Spearman a 5% para a porcentagem de área plantada por algodão, seguido pela porcentagem de área plantada por soja em função da mortalidade por câncer. A análise de regressão espacial possibilitou correlação, estatisticamente significativa, entre a variável de produtividade agrícola (porcentagem de área plantada de soja) e a variável socioeconômica (densidade populacional) com a mortalidade por câncer na microrregião em estudo. Portanto, a utilização da epidemiologia e da estatística espacial contribui para o estabelecimento da correlação entre o ambiente e a exposição aos agrotóxicos e proporciona informações úteis na gestão ambiental aliadas aos processos de produção de uma economia ecológica e no processo de gestão e vigilância em saúde.

Palavras-chave: Análise espacial. Agrotóxicos. Neoplasias. Saúde Pública.

ABSTRACT

The use of pesticides represents a major public health problem in developing countries, especially those with economies based on agribusiness such as Brazil. It is inherent the possibility of presence in the environment in general, exposing humans to direct and indirect contact with these substances, which through the conceptual model of risk, it is possible to establish the correlation between agricultural production, human exposure to pesticides and cancer. This study aimed to perform the spatial analysis of human exposure to pesticides and to establish a correlation with cancer mortality in the Mato Grosso southern micro region. This is an ecological, cross-sectional epidemiological study through spatial analysis of indicators of agricultural productivity (percentage of planted area by soybean, corn and cotton) and the correlation with health indicators (mortality and cancer mortality rate) and socioeconomic (Population Density, HDI and Gini Index) from 2006 to 2016. In the spatial analysis an exploratory analysis was performed to characterize the distribution of cancer mortality in the study micro region. Next spatial statistical techniques, spatial autocorrelation, Geary C statistics, Moran Index and Local Indicators of Spacial Association (LISA), Global Moral Index, and Moran scattering diagram were used. To verify the best explanatory model of variables association, four regression models were applied: the classical regression model, the autoregressive spatial model, the spatial error model and the Durbin spatial model, using Akaike's information criterion to select the model that best fits the data adjustment. The analyzes were performed using the R statistical software. The results showed the highest significance in the Spearman correlation test at 5% for the percentage of cotton planted area, followed by the percentage area planted by soybean as a function of cancer mortality. Spatial regression analysis allowed a statistically significant correlation between the agricultural productivity variable (percentage of soybean planted area) and the socioeconomic variable (population density) with cancer mortality in the micro region under study. Therefore, the use of epidemiology and spatial statistics contributes to the establishment of the correlation between the environment and exposure to pesticides and provides useful information in environmental management combined with the processes of producing a green economy and in the health management and surveillance process.

Keywords: Spatial Analysis. Pesticides. Neoplasms. Public Health.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 13
2. DESENVOLVIMENTO 18
2.1 REVISÃO DE LITERATURA 18
2.1.1 IMPACTO DA EXPANSÃO DO AGRONEGÓCIO NO MEIO AMBIENTE E NA REGIÃO SUL DE MATO GROSSO 18
2.1.2 EXPOSIÇÃO HUMANA AOS AGROTÓXICOS 21
2.1.3O CÂNCER E OS AGROTÓXICOS COMO PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA E A ANÁLISE ESPACIAL EM SAÚDE 35
3. MATERIAIS E MÉTODOS 40
3.1 TIPO DE ESTUDO 40
3.2 LOCAL DE ESTUDO 40
3.3. VARIÁVEIS 42
3.3.1 VARIÁVEIS DE PRODUTIVIDADE AGRÍCOLA 42
3.3.2 VARIÁVEIS DE SAÚDE 42
3.3.3 VARIÁVEIS SOCIOECONÔMICAS 43
3.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS 44
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA 44
3.7.1 MÉTODOS DESCRITIVOS DE VISUALIZAÇÃO DA VARIÁVEL 44
3.7.2 AUTOCORRELAÇÃO ESPACIAL 45
3.7.2.1 ESTATÍSTICA C DE GEARY 45
3.7.2.2 ÍNDICE GLOBAL DE MORAN 46
3.7.2.3 ÍNDICE DE MORAN LOCAL (LOCAL INDICATORS OF SPATIAL ASSOCIATION – LISA) 46
3.7.2.4 DIAGRAMA DE ESPALHAMENTO DE MORAN 47
3.7.3 ANÁLISE GRÁFICA 47
3.7.4 MODELAGEM 48
3.7.4.1 REGRESSÃO CLÁSSICA 48
3.7.4.2 MODELO ESPACIAL AUTORREGRESSIVO MISTO 49
3.7.4.3 MODELO DE ERRO ESPACIAL 49
3.7.4.4 MODELO ESPACIAL DE DURBIN 50
3.7.5 SELEÇÃO DE MODELOS 51
4. RESULTADOS 52
5. DISCUSSÃO 63
6. CONCLUSÃO 66
7. REFERÊNCIAS 67
ANEXO 1 76

LISTA DE FIGURAS

Figura 01. Fluxograma da metodologia da pesquisa..... 40

Figura 02. Distribuição espacial dos municípios de pertencentes a microrregião Sul do estado de Mato Grosso..... 41

Figura 03. Modelo do diagrama de Espalhamento de Moran descrido por Druck et al. (2004)..... 47

Figura 04. Distribuição espacial da mortalidade por câncer no período de 2006 a 2016 na microrregião Sul de Mato Grosso, Brasil..... 55

Figura 05. Distribuição espacial da taxa de mortalidade por 100 mil habitantes por câncer no período de 2006 a 2016 na microrregião Sul de Mato Grosso..... 56

Figura 06. Diagrama de espalhamento de Moran para a taxa de mortalidade por câncer no ano de 2006 (A), 2007 (B), 2010 (C), 2011 (D), 2013 (E) E 2014 (F) na microrregião Sul de Mato Grosso, Brasil..... 58

Figura 07. Diagrama de espalhamento de Moran para a taxa de mortalidade por câncer no ano de 2015 (A) e 2016 (B) na microrregião Sul de Mato Grosso, Brasil..... 59

Figura 08. Box Map da taxa de mortalidade por câncer na microrregião Sul de Mato Grosso, Brasil, nos anos de 2006 (A), 2007 (B) e 2010 (C) 60

Figura 09. LISA Map da taxa de mortalidade por câncer na microrregião Sul de Mato Grosso, Brasil, nos anos de 2006 (A), 2007 (B) e 2010 (C) 60

LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Classificação dos agrotóxicos pelo tipo de praga a ser controlada ou destruída de acordo com suas categorias..... 23

Tabela 02. Análise descritiva da mortalidade por câncer no período de 2006 a 2016 na microrregião Sul de Mato Grosso, Brasil..... 52

Tabela 03. Análise descritiva da taxa de mortalidade por câncer, por 100.000 habitantes, no período de 2006 a 2016 na microrregião Sul de Mato Grosso, Brasil..... 53

Tabela 04. Análise descritiva da porcentagem de área plantada por soja no período de 2006 a 2016 na microrregião sul de Mato Grosso, Brasil..... 53

Tabela 05. Análise descritiva da porcentagem de área plantada por algodão no período de 2006 a 2016 na microrregião sul de Mato Grosso, Brasil..... 54

Tabela 06. Análise descritiva da porcentagem de área plantada por milho no período de 2006 a 2016 na microrregião sul de Mato Grosso, Brasil..... 5

Tabela 07. Descrição da estatística I de Moran, variância e valor-p em função da taxa de mortalidade por câncer nos municípios da microrregião Sul de Mato Grosso, Brasil no período de 2006 a 2016..... 57

Tabela 08. Coeficiente de correlação de Spearman, com valor-p < 0,05, dos óbitos por câncer em função das variáveis ambientais no período de 2006 a 2016 na microrregião sul de Mato Grosso, Brasil..... 61

Tabela 09. Modelos ajustados de regressão espacial e de erro espacial tendo como variável dependente o número de óbitos por câncer na microrregião sul de Mato Grosso no período de 2006 a 2016 em função das covariáveis..... 62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIC – Critério de Akaike.

AMPA - Ácido aminometilfosfórico.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CAR – Conditional AutoRegressive.

CID-10 – Revisão da Classificação Internacional de Doenças.

DCNT – Doenças Crônicas Não Transmissíveis.

DL_{50} – Dose Letal 50.

DNA – Ácido Desoxirribonucleico.

EPA – Environmental Protection Agency.

EUA – Estados Unidos da América.

IARC - International Agency for Researh on Cancer.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia Estatística.

IDHM – Índice de Desenvolvimento Humano Municipal.

INCA – Instituto Nacional de Câncer.

MAPA – Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

MEE – Modelo de Erro Espacial.

NOAS – Norma Operacional da Assistência à Saúde.

PAM – Produção Agrícola Municipal.

PARA – Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos.

PIB – Produto Interno Bruto.

REC – Modelo de Regressão Linear Clássico.

RTL – Comprimento relativo dos telômeros.

SAR – Spatial AutoRegressivo.

SDM – Modelo Espacial de Durbin.

SIM – Sistema de Informação sobre Mortalidade.

SUS – Sistema Único de Saúde.

TDAH – Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade.

1. INTRODUÇÃO

Reflexões acerca da gestão ambiental proporcionaram uma visão focalizada para a busca e entendimento da correlação entre as externalidades negativas dos meios de produção agrícola contemporâneos e a área da Saúde Coletiva. Configura-se pelo anseio de profundidade científica das evidências, descritas nesta pesquisa, a coexistência do estabelecimento de uma relação de causa e efeito entre o ambiente, o estilo e ciclo de vida das pessoas que residem e pertencem a uma determinada região.

A agricultura apresenta destaque como atividade econômica prioritária em países da América do Sul, em destaque o Brasil, devido a sua vasta extensão territorial, condições climáticas, reestruturação produtiva e socioespacial. Os processos de produção e consumo são então direcionados para o comércio interno e para as exportações, garantindo o país como um dos maiores produtores mundiais de *commodities agrícolas* do mundo. No relatório publicado pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA, em dezembro de 2018 os destinos de exportação do agronegócio compreenderam em 55% para a China, em 17,52% para a União Europeia e em 6,69% para os Estados Unidos, o que demonstra a relevância do agronegócio como atividade econômica no país (MAPA, 2018).

Em todo o mundo, as pessoas recebem seu suprimento diário de calorias de diferentes dietas, na Europa e na América do Norte, esta oferta é largamente obtida a partir de produtos pecuários, enquanto em muitas outras regiões como a América Latina, Ásia e África a oferta de calorias é obtida principalmente a partir de grãos de cereais. A população mundial deverá aumentar em mais de um bilhão de pessoas nos próximos 15 anos, chegando a 8,5 bilhões em 2030 e aumentar ainda mais para 9,7 bilhões em 2050 e 11,2 bilhões até 2100. Hoje, a população mundial continua a crescer, embora mais lentamente do que no passado recente. Nos anos 2000, a população mundial estava crescendo 1,24% ao ano, hoje, está crescendo 1,10% ao ano, gerando mais de 83 milhões de pessoas anualmente (UNITED NATIONS, 2017).

Entretanto, o atual modelo de desenvolvimento hegemônico e seus processos de produção e consumo, baseados no crescimento e na globalização da economia mundial, vêm sendo criticados pelas ameaças à sustentabilidade ambiental e de saúde, associadas às inequidades sociais que vulnerabilizam diferentes territórios e populações na condição de trabalhadores, moradores de áreas afetadas e consumidores (PORTO; SOARES, 2012). Ainda é imperativo considerar que os níveis de saúde da população expressam a organização social e

econômica de um país, não havendo uma relação constante entre indicadores de riqueza de uma sociedade com indicadores de saúde. Há de se firmar que a Segurança Alimentar é soberana às vistas da necessidade de mais "*commodities*". Para tanto, é necessário desconstruir a cultura da erradicação da fome no mundo às custas de largas produções de alimentos em monoculturas na lógica do agrotóxico/negócio (RIGOTTO et al., 2012).

Evidenciando os últimos cinquenta anos, o Brasil seguiu uma tendência mundial, ou seja, os incentivos governamentais fazem parte de uma política mundial para países em desenvolvimento pautada na "Revolução Verde", que se traduz na expansão de monocultivos por grandes empresas agroindustriais, mecanização da produção, intensiva utilização de insumos químicos e incorporação da biotecnologia (RIGOTTO et al., 2013).

Neste período, a base apresentada pelo pacote tecnológico da Revolução Verde foi intensificada, o poder dos grupos ligados à indústria agroquímica foi aumentado e os agrotóxicos se tornaram o principal instrumento de ação do capital no campo, consolidando o agronegócio como projeto de desenvolvimento para o Brasil (DUTRA; SOUZA, 2017). Desta forma, os resultados da implantação desta revolução ainda são pouco visíveis e questionados, do ponto de vista científico, que resulta em implicações ambientais, culturais, fundiárias e de saúde.

Como forma de garantir a terminologia coerente ao estudo em questão, utiliza-se o termo agrotóxico conforme descreve Araújo et al. (2007), sendo o mais recomendado para designar os pesticidas, pois atesta a toxicidade destas substâncias químicas, especialmente, quando manipuladas sem adequados equipamentos de proteção.

É fundamental a conceituação dos agrotóxicos, que de acordo com a Lei nº 7.802/1989:

> é qualquer substância ou mistura de substâncias destinadas a prevenir, destruir e controlar qualquer praga, incluindo os vetores de doenças humanas e de animais, que causam prejuízo ou interferem de qualquer outra forma na produção, elaboração, armazenagem, transporte e comercialização de alimentos para humanos ou animais, produtos agrícolas, madeira e produtos da madeira, produtos administrados aos animais para combater insetos, aracnídeos ou outras pragas (endoparasitas ou ectoparasitas). O termo inclui as substâncias utilizadas como reguladores de crescimento de plantas, desfolhantes, dessecantes, agentes para reduzir a densidade de frutas ou agentes para evitar a queda prematura da fruta, e as substâncias aplicadas na pré ou pós-colheita para proteger contra a deterioração durante o armazenamento e transporte.

O uso de agrotóxicos, destacado por Camponogara et al. (2017) é um tema que vem despertando atenção considerando as suas consequências para a saúde humana e meio ambiente causadas pela sua crescente e, muitas vezes, inadequada utilização. Por conseguinte, a extensiva

utilização de agrotóxicos representa um grave problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, especialmente, aqueles com economias baseadas no agronegócio, caso do Brasil (ARAÚJO et al, 2007).

Conforme Camponogara et al. (2017) a exposição do trabalhador rural aos agrotóxicos se constitui em um grave problema de saúde pública, considerando que os próprios trabalhadores são os primeiros a serem penalizados, por estarem cronicamente expostos a esses produtos perigosos. Como é destacado por Pignati, Machado e Cabral (2007), acerca das aplicações de agrotóxicos nas monoculturas de Mato Grosso, que são feitas através de pulverizações por tratores ou por aviões agrícolas, onde as névoas de agrotóxicos, além de atingirem o alvo (plantas e pragas), também atingem os trabalhadores e, indiretamente, o ar, o solo, a água, os moradores, os animais e outras plantas que estão no entorno das "áreas tratadas".

De forma concernente Porto e Soares (2012) descrevem que esta exposição ocorre porque os agrotóxicos podem ser encontrados em diversos ambientes, tais como: locais de trabalho, casas, escolas, nos alimentos e na comunidade em geral. Igualmente o impacto do uso dos agrotóxicos percorre uma cadeia processual, que vai desde o trabalhador rural até o consumidor final, atingindo não somente a população rural, mas também a população urbana.

É inerente a possibilidade de que os agrotóxicos estão presentes no ambiente em geral, o que expõe o ser humano ao contato direto com estas substâncias em diversas situações, ocasionando uma exposição prolongada no decorrer da vida do indivíduo.

Portanto, o modelo hegemônico do agronegócio e o uso intensivo de agrotóxicos geram diversas externalidades negativas, ou seja, impactos sociais, ambientais e à saúde que não são incorporados pela cadeia produtiva e são pagos pela sociedade como um todo através de gastos públicos e, mais importante, doenças e mortes que poderiam ser evitadas (PORTO; SOARES, 2012).

Em sua pesquisa Costa et al. (2019) afirma que embora exposição aos agrotóxicos possa parecer uma declaração inespecífica, estudos epidemiológicos são frequentemente utilizados para considerar a exposição, porque os agrotóxicos são quase sempre utilizados como misturas. A disseminação e o uso descontrolado de agrotóxicos podem gerar poluição ambiental e possíveis riscos à saúde, devido aos efeitos tóxicos em organismos não-alvo. De maneira que a exposição é frequentemente influenciada por fatores como o clima e a tarefa específica desenvolvida (pulverizador, misturador, transporte e armazenamento), obtendo destaque e relevância para a saúde ambiental, pois implica a existência do perigo, ou seja, a possibilidade

de que algum efeito danoso à saúde venha a ocorrer (COSTA et al., 2019; TAVSAN; KAYALI, 2014).

Assim, Taiwo (2019), Lerro et al. (2018), Pignati et al. (2017), Castro-Correia e Fontoura (2015), Mori et al. (2015), Parrón et al. (2014), Porto e Soares (2012), descrevem que o uso intensivo de agrotóxicos geram diversos impactos sociais, ambientais e à saúde, os quais não são incorporados pela cadeia produtiva, podendo-se destacar a ocorrência de doenças e mortes que poderiam ser evitadas, entre elas o câncer.

Embora os efeitos dos agrotóxicos na agricultura sejam bem conhecidos, os seus potenciais efeitos adversos sobre a saúde humana permanecem sob pesquisa contínua, uma vez que os componentes ativos de cada substância química, pertencente aos agrotóxicos, podem apresentar diferentes propriedades carcinogênicas ou mutagênicas. Neste estudo, serão abordados os efeitos crônicos da exposição aos agrotóxicos, que podem ocorrer em meses, anos ou até décadas após a exposição, manifestando-se sob a forma de várias doenças como: cânceres, malformações congênitas, distúrbios endócrinos, neurológicos e mentais. Desta forma, George e Shukla (2011) afirmam que os agrotóxicos podem, assim, agir como carcinógeno completo, iniciadores tumorais, enquanto outros podem ser mutagênicos, além disso, muitos deles também são fortes imunossupressores, o que significa que eles também podem agir como promotores da imunossupressão. A associação entre agrotóxicos e diferentes tipos de câncer, apresentados com maior frequência, são os do sistema hematopoiético — linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo e leucemias, além de pulmões, próstata, cérebro, fígado, estômago, melanomas, testículos e sarcomas (FERMENT, 2014; PARRÓN et al., 2014).

O câncer configura-se como um grande problema de saúde pública tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento. No Brasil, a distribuição dos diferentes tipos de câncer sugere uma transição epidemiológica em andamento, associado ao recente envelhecimento da população, que projeta o crescimento exponencial de idosos, sendo possível identificar um aumento expressivo na prevalência do câncer.

No Brasil, desde o ano 2000, as neoplasias correspondem à segunda causa de morte, atrás apenas das doenças do aparelho circulatório e superando o total de óbitos por causas externas. De acordo com o INCA (2017) as estatísticas mundiais mostram que, em 2012, ocorreram 14,1 milhões de casos novos de câncer e 8,2 milhões de óbitos. Houve um discreto predomínio do sexo masculino tanto na incidência (53%) quanto na mortalidade (57%).

Estima-se, para o Brasil, biênio 2018-2019, a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer, para cada ano. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (cerca de 170 mil casos novos), ocorrerão 420 mil casos novos de câncer, os cânceres de próstata (68 mil) em homens e mama (60 mil) em mulheres serão os mais frequentes. A Região Centro-Oeste incorpora em seu perfil os cânceres do colo do útero e de estômago entre os mais incidentes, (INCA, 2017).

Para o estabelecimento da relação entre câncer e a exposição aos agrotóxicos, Rigotto et al., (2013) descrevem que existem muitas dificuldades, apesar do reconhecido poder carcinogênico desses biocidas. Relativo a esta exposição, a utilização de um modelo conceitual de risco, conforme descreve Rebelo e Caldas (2014) possibilita e avalia a probabilidade da ocorrência de um efeito ecológico adverso, como resultado da exposição a uma ou mais substâncias dos agrotóxicos, de forma que seja útil para a tomada de decisão do ponto de vista ambiental e de saúde. Neste momento a distribuição espacial do uso de agrotóxicos e dos agravos à saúde, como a mortalidade por câncer, pode auxiliar as análises exploratórias, geração de hipóteses e associações territoriais, posteriormente podendo ser confirmadas em testes estatísticos (PIGNATI et al. 2017).

O câncer e a exposição aos agrotóxicos são problemas de saúde pública e ao utilizar a análise espacial garante a relevância deste estudo, que promove a capacidade de produção de informações concretas sobre um assunto cientificamente novo e potencializa a identificação de fatores que exigem ações mediatas e imediatas para reduzir a vulnerabilidade de populações e territórios, apresentando-se como um método comprovado e útil para os gestores públicos e tomadores de decisão. Não obstante, a região Sul do estado de Mato Grosso ainda não apresenta estudos acerca desta temática como forma de contribuir para a prevenção e promoção da saúde e conservação do meio ambiente.

Ao considerar as reflexões acima, este estudo apresenta o objetivo de realizar a análise espacial da exposição humana aos agrotóxicos e estabelecer a correlação com a mortalidade por câncer na microrregião Sul do estado de Mato Grosso, no período de 2006 a 2016. Concerne ainda no escopo deste estudo propor um modelo espacial para a exposição humana aos agrotóxicos e a relação entre variáveis de produtividade agrícola (porcentagem de área plantada de lavouras) e socioeconômicas (IDH, Índice de Gini, densidade populacional e PIB municipal per capita) dos municípios da microrregião Sul do estado de Mato Grosso.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 REVISÃO DE LITERATURA

2.1.1 Impacto da expansão do agronegócio no meio ambiente e na região Sul de Mato Grosso

O estado de Mato Grosso está localizado no Centro-Oeste brasileiro, no centro geodésico da América Latina, possui 903.357,908 km² de extensão, sendo o terceiro maior estado do Brasil, ficando atrás somente do Amazonas e do Pará. A área urbana de Mato Grosso é de 519,7 km², o que coloca o estado em 11º lugar no ranking de estados com maior mancha urbana (GOVERNO DE MATO GROSSO, 2017; IBGE, 2018). É considerado um estado com altitudes modestas, o relevo apresenta grandes superfícies aplainadas, talhadas em rochas sedimentares e abrange três regiões distintas: na porção centro-norte do estado, a dos chapadões sedimentares e planaltos cristalinos (com altitudes entre 400 e 800m), que integram o planalto central brasileiro. A do planalto arenito-basáltico, localizada no Sul, simples parcela do planalto meridional. A parte do Pantanal Mato-Grossense, baixada da porção centro-ocidental (GOVERNO DE MATO GROSSO, 2017).

Mato Grosso está inserido no bioma Cerrado brasileiro, apresenta grande diversidade de formas fitofisionômicas, ocorrendo em 15 estados e o Distrito Federal, ocupando uma área de aproximadamente dois milhões de km², a qual corresponde a um quarto da superfície do país. A forma mais extensa, o cerrado sensu stricto, ocupava aproximadamente 65% da área geográfica do Bioma, enquanto o cerradão ocupava apenas cerca de 1%, no restante da área original (34%), diversos outros tipos fitofisionômicos dividem a paisagem (MARIMON JUNIOR; HARIDASAN, 2005).

A realidade rural oligárquica no Brasil e no Mato Grosso advém do processo intensificado a partir da década de 1970, com a inserção de maior peso do capital internacional no campo evidenciado pelo processo histórico de privatização de extensas áreas de terras, criando as oligarquias rurais, no Cerrado e na Amazônia brasileira. Esse processo vem reproduzindo modelo não sustentável de “desenvolvimento” por meio dos empreendimentos de produção agrícola mecanizada químico-dependente, de produção e corte de pecuária, de

extração de madeira e de minério, entre outras formas de exploração da natureza e do trabalho voltadas para a exportação, formando uma realidade socioeconômica de enorme concentração de terra, riqueza e poder, acompanhada da socialização dos custos das degradações ambientais (OLIVEIRA et al., 2018; PIGNATTI, 2005).

Nesse contexto:

> a economia de Mato Grosso vem se caracterizando pela predominância da produção agropecuária e, com maior abrangência, pela dinâmica do agronegócio, que opera com padrões internacionais de qualidade. O atrativo da economia do Estado não está no valor baixo da terra, mas sim nos elevados índices de produtividade, que já se igualam ou até ultrapassam os melhores do mundo, graças à combinação de solo, clima, disponibilidade de água e, naturalmente, tecnologias (MELO, 2009 p.16).

Estas tecnologias mantêm a característica da dependência da importação e utilização dos agrotóxicos, dos fertilizantes químicos e maquinário agrícola, para a continuidade estratégica da expansão do agronegócio para o mercado globalizado, ou seja, a ênfase na economia primário-exportadora. Vale destacar que Mato grosso, no ano de 2017, congregou o maior rebanho bovino do Brasil, com 29,7 milhões de cabeças (MAPA, 2018), no mesmo ano Mato Grosso utilizou para a produção agrícola 15,6 milhões de hectares, representando 19,8% do total da área plantada no Brasil (IBGE, 2017).

Ao observar o crescimento e desenvolvimento econômico de Mato Grosso é possibilitada a inferência de que este processo não ocorre independente do ambiente natural. Muitos economistas preocupados com a questão ambiental consideraram os sistemas econômicos independentes da evolução das instituições, tecnologias e preferências. Contudo, as interações entre sistemas econômicos e sistemas ambientais dão origem a padrões históricos de mudanças irreversíveis. Essa coevolução pode tomar forma de respostas à escassez de recursos, à degradação ambiental, à regulação ambiental e possíveis danos à saúde das pessoas. O olhar coevolutivo enfatiza que as inovações tecnológicas num sistema econômico podem ser estimuladas por diferentes características dos recursos naturais e dos ecossistemas no tempo e no espaço (CECHIN, 2010).

Como consequência inevitável da transformação dos recursos do ambiente, o processo econômico produz resíduos que não podem ser reaproveitados. Contudo, o aumento da quantidade de energia e de materiais dissipados não é o objetivo de tal processo. Correlacionado a possibilidade da expansão do agronegócio ser responsável pelas mudanças na estrutura fundiária de Mato Grosso, no sentido da expansão das propriedades. Ora, se o agronegócio adquire uma terra desmatada, muitas vezes utilizada pela pecuária, pode significar o

deslocamento do agropecuarista para uma outra área mais ao norte, no caso de Mato Grosso. Nesse sentido, a expansão do agronegócio é responsável por um impacto da progressiva incorporação de terras agricultáveis e promove a reflexão de o que configura uma concentração fragmentada de terras, devido a expansão patrimonial de imóveis rurais (CAVALCANTE; FERNANDES, 2008).

Neste momento, ocorre a crítica a economia neoclássica em contradição a economia ecológica, em que seu propósito não é um fluxo físico de resíduos, mas, sim, o aproveitamento da vida, ou um fluxo imaterial de bem-estar, isto é, ao negligenciar ou reconhecer o aspecto de intencionalidade da atividade humana não se está no mundo econômico (CECHIN, 2010).

O que remete as afirmações de Cavalcanti (2004) que descreve a consideração de que os princípios organizadores básicos da economia ecológica incluem a ideia de que os sistemas ecológicos e econômicos são sistemas vivos complexos e adaptativos, que necessitam ser estudados como sistemas integrados em coevolução para que possam ser adequadamente compreendidos, trabalhados e desenvolvidos. Na cadeia produtiva do agronegócio, as poluições, os agravos e as doenças relacionadas aos agrotóxicos têm se apresentado como um dos impactos de maior relevância para a saúde do(a) trabalhador(a), da população e do ambiente (OLIVEIRA et al., 2018).

Nesta perspectiva, ao pensar sobre a economia ecológica e as externalidades negativas, irrompem a correlação com a saúde coletiva, devendo haver a consideração da dimensão geográfica, ambiental, cultural e econômica de Mato Grosso, dentro de suas complexidades e necessidades para uma gestão elaborada por meio de delimitações geoespaciais, com características similares e com uma rede de serviços articulada.

Portanto, identifica-se o fenômeno global da descentralização da assistência à saúde tendo como componente a regionalização da sua gestão, sendo este, um reflexo das mudanças proporcionadas pela implantação do Sistema Único de Saúde – SUS, iniciado em 1990, em que as políticas de atenção à saúde ampliaram a cobertura e favoreceu o acesso da população as ações e serviços de saúde.

Assim, a regionalização da saúde está contemplada no artigo 198 da Constituição Federal de 1988, sendo uma diretriz do SUS, que prevê a articulação dos três entes federativos para a conformação do sistema de saúde e efetivação do direito à saúde. No âmbito nacional, nos anos 2000, os limites da municipalização autárquica são apresentados pelos gestores,

ampliam-se os debates sobre a regionalização como estratégia necessária para avançar na descentralização, e a NOAS é editada (MARTINELLI, 2014).

O destaque da Portaria nº 373/2002 que estabelece a Norma Operacional da Assistência à Saúde – NOAS-SUS 01/2002, amplia as possibilidades de gestão e apresenta a definição de Região de Saúde:

> base territorial de planejamento da atenção à saúde, não necessariamente coincidente com a divisão administrativa do estado, a ser definida pela Secretaria Estadual de Saúde, de acordo com as especificidades e estratégias de regionalização da saúde em cada estado, considerando as características demográficas, socioeconômicas, geográficas, sanitárias, epidemiológicas, oferta de serviços, relações entre municípios, entre outras. Dependendo do modelo de regionalização adotado, um estado pode se dividir em macrorregiões, regiões e/ou microrregiões de saúde. Por sua vez, a menor base territorial de planejamento regionalizado, seja uma região ou uma microrregião de saúde, pode compreender um ou mais módulos assistenciais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002; p. 33).

É importante destacar o conceito de região à luz da normativa vigente, o Pacto pela Saúde, mais especificamente seu componente instituído como Pacto de Gestão. Documento este que considera as regiões de saúde como recortes territoriais inseridos em um espaço geográfico contínuo, identificadas pelos gestores municipais e estaduais a partir de identidades culturais, econômicas e sociais, de redes de comunicação e infraestrutura de transportes compartilhados do território (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Ainda sob a ótica de Martinelli (2014) as diretrizes da regionalização propiciam avançar na descentralização e trabalhar a governança no território, aqui entendido como o espaço usado, que não considera apenas os limites territoriais, mas um espaço vivido com sua população, seus atores e seus problemas sociais, de maneira integrada. Ou seja, a região é entendida como aquela que resulta da ação hegemônica da conjuntura em que está circunscrita, e sim, das forças econômicas e políticas que dominam o território (MARTINELLI, 2014; SANTOS, 2013).

2.1.2 Exposição humana aos agrotóxicos

A exposição a agrotóxicos está relacionada com diversos efeitos sobre a saúde humana, incluindo alterações subclínicas (alterações de biomarcadores de exposição, efeito e suscetibilidade), intoxicação aguda e/ou crônica, podendo ser fatais. Os agrotóxicos são moléculas biologicamente ativas comumente usadas para destruir organismos indesejáveis em ambientes agrícolas e residenciais. Eles podem ter efeitos ambientais adversos consideráveis

em outros seres vivos, como também ter impactos no ar, solo ou água (GOMEZ-BARROSO et al., 2016).

Considerar o agrotóxico e forma de exposição, além das manifestações que ocorrem em diversos aparelhos e sistemas e evoluem de forma singular, descritas como causadoras de efeitos deletérios sobre os sistemas nervoso, respiratório, cardiovascular, gastrintestinal, geniturinário, hematológico, endócrino, imunológico, bem como danos na pele, olhos e efeitos sistêmicos como problemas neurocomportamentais, genéticos e o desenvolvimento do câncer (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Estudos revelaram a estreita associação de agrotóxicos e o desenvolvimento de cânceres em crianças e adultos. Pessoas que estão intimamente associadas com esta exposição apresentaram maior risco para várias neoplasias malignas, como leucemia, linfoma de Burkitt, neuroblastoma, linfoma não-Hodgkin do tumor de Wilm, sarcoma dos tecidos moles, câncer de ovário, de pulmão, de estômago, de cólon, de bexiga e do reto (BONNER et al., 2017; SABARWAL et al., 2018).

A intoxicação crônica caracteriza-se pelo surgimento tardio, após meses ou anos, por exposição pequena ou moderada a produtos tóxicos ou a múltiplos produtos, além de:

> A intoxicação crônica pode manifestar-se por meio de inúmeras doenças, que atingem vários órgãos e sistemas, com destaque para os problemas neurológicos, imunológicos, endocrinológicos, hematológicos, dermatológicos, hepáticos, renais, malformações congênitas, tumores, entre outros. Os efeitos danosos sobre a saúde humana aparecem no decorrer de repetidas exposições, que normalmente ocorrem durante longos períodos de tempo. Os quadros clínicos são indefinidos, inespecíficos, sutis, gerais, de longa evolução e muitas vezes irreversíveis. Os diagnósticos são difíceis de serem estabelecidos e há uma maior dificuldade na associação causa/efeito, principalmente quando há exposição de longo prazo a múltiplos produtos. Vale salientar que um indivíduo com intoxicação aguda também pode apresentar sinais e/ou sintomas de intoxicação crônica. Portanto, sempre que alguém sair de um quadro de intoxicação aguda deve ser seguido ambulatorialmente para investigação de efeitos tardios e, se for o caso, monitoramento da exposição de longo prazo e investigação de intoxicação crônica (BRASIL, 2014; p. 742-743).

Existem diferentes formas para classificar os agrotóxicos, conforme descreve Alonzo e Corrêa (2014) quem consideram as pragas que matam, o grupo químico e a toxicidade, assim, primeiramente a classificação pelo tipo de praga a ser controlada ou destruída (categoria agronômica) compreendendo as categorias apresentadas na Tabela 01.

Tabela 01. Classificação dos agrotóxicos pelo tipo de praga a ser controlada ou destruída de acordo com suas categorias.

Categoria do Agrotóxico	Praga a ser controlada ou destruída
Inseticidas	Insetos
Herbicidas	Ervas Daninhas
Fungicidas	Fungos
Raticidas	Roedores
Bactericidas	Bactérias
Nematicidas	Nematóides; Vermes
Larvicidas	Larvas
Cupinicidas	Cupins
Formicidas	Formigas
Pulguicidas	Pulgas
Piolhicidas	Piolhos
Carrapaticidas	Carrapatos
Acaricidas	Ácaros
Moluscicidas	Moluscos
Avicidas	Aves
Columbicidas	Pombos

Uma segunda maneira de classificar os agrotóxicos decorre do uso e estrutura química, como os inseticidas (organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretróides, neocotinóides), os herbicidas (cloroacetanilidas, ácidos ariloxialcanóico, triazinas, uréias e glicina substituída), os fungicidas (triazol, ditiocarbamatos, benzimidazol, dicarboximidas), quantidade de grupos nesta classificação é bastante extensa, podendo ser trabalhada com maior especificidade em textos específicos (ALONZO; CORRÊA, 2014).

A terceira forma de classificar os agrotóxicos se relaciona à toxicidade, no Brasil a classificação da toxicidade adotada é baseada na Dose Letal 50 (DL_{50}), que corresponde à dose necessária para provocar o óbito de 50% da população exposta, de modo que, quanto mais baixa a DL_{50}, maior é o perigo da substância e a probabilidade de óbitos imediatos. Nos casos de exposição a toxicidade aguda (baseada na dose letal 50 – DL_{50}), vale ressaltar que os dados de carcinogenicidade e mutagenicidade, irritação, corrosão, ulceração e lesão ocular, decorrem de exposição prolongada e são obtidos a partir de estudos experimentais. O efeito mais grave define a classificação, a modalidade de emprego, entre outros. Além disso, para cada classe foi adotada uma tarja colorida nos rótulos dos produtos. Existem quatro classes, a saber: Classe I (rótulo vermelho) - extremamente tóxica com DL_{50} < 5mg/kg, Classe II (rótulo amarelo) - altamente tóxica com DL_{50} 5 - 50mg/kg, Classe III (rótulo azul) - moderadamente tóxica com DL_{50} 50 - 500mg/kg, Classe IV (rótulo verde) - pouco tóxica com DL_{50} 500 - 5000mg/kg (ALONZO; CORRÊA, 2014).

As vias de exposição humana (ou de ingresso da substância no organismo) nas intoxicações por agrotóxicos podem ocorrer de forma passiva ou ativa, com a via de exposição representando uma preocupação com a dose que o indivíduo será exposto. Assim, Sabarwal et al. (2018) descreve que esta exposição pode ser classificada em três categorias, sendo a primeira a intencional representada por acidentes ou pelo uso na tentativa de suicídio, caracterizada como uma intoxicação aguda e com altas doses dos agrotóxicos, preferencialmente pela via digestiva, e relacionada às intoxicações intencionais graves e com evidência de maior utilização dos agrotóxicos da classe dos organofosforados.

A segunda categoria é a exposição ocupacional, ocorrendo durante atividades de venda, transporte, preparo, manejo e aplicação dos agrotóxicos, além de vendedores de frutas e vegetais, que receberam aplicação de agrotóxicos, nos mercados possibilitando o contato, destas substâncias, pela via dérmica ou cutânea, sendo absorvidas pela pele íntegra, não havendo necessidade de solução de continuidade, pela via inalatória, eficiente para a absorção de gases, vapores, aerossóis, com lesões das vias aéreas e comprometimento respiratório, pela via ocular, com substâncias químicas podendo ocasionar graves lesões nos olhos, com sequelas permanentes, é destacado que esta exposição pode ocorrer de forma aguda ou crônica em baixas doses ou altas doses. Por fim a exposição não ocupacional, ocorrendo nas populações de consumidores de produtos agrícolas, caracterizado pela exposição crônica e em baixas doses, através do contato com os agrotóxicos na água, no solo, no ar e nos alimentos (SABARWAL et al., 2018).

Desta forma, torna-se relevante a discussão dos agrotóxicos, com maior profundidade em relação a suas características químicas, exposição e efeitos no ser humano.

PIRETROÍDES

Os ésteres cetoalcoólicos dos ácidos crisantémico e piretóico são conhecidos como piretrinas, cinerinas e jasmolinas. Estes ésteres fortemente lipofílicos penetram rapidamente em muitos insetos e paralisam seus sistemas nervosos. Tanto o extrato bruto de piretro quanto as piretrinas purificadas estão contidos em vários produtos comerciais, comumente dissolvidos em destilados de petróleo. Alguns são embalados em recipientes pressurizados, geralmente em combinação com os sinergistas butóxido de piperonila e dicarboximida n-octilbiciclohepteno. Os sinergistas retardam a degradação enzimática das piretrinas e são usados principalmente para o controle interno de pragas. Eles não são suficientemente estáveis em luz e calor para permanecer como resíduos ativos nas plantações sendo que os inseticidas sintéticos conhecidos

como piretróides (quimicamente similares às piretrinas) têm a estabilidade necessária para aplicações agrícolas (EPA, 2013).

A toxicidade de um piretróide individual varia muito, dependendo da via de administração e do veículo utilizado para a dosagem, são rapidamente metabolizados em mamíferos *in vivo* pela hidrólise da ligação éster central e pelo ataque oxidativo em vários locais, para originar conjuntos complexos de metabolitos primários e secundários. Os piretróides têm toxicidades agudas muito baixas após a exposição dérmica devido à sua absorção limitada através da pele, porém, envolve rápida e extensiva absorção pelo trato gastrointestinal após a administração oral e pelo trato respiratório através da inalação de pó ou spray (SODERLUND, 2010).

Os sintomas pulmonares podem ser devidos à inalação do (s) veículo (s) hidrocarboneto (s) dos inseticidas. As piretrinas refinadas são provavelmente menos alergênicas, mas parecem reter algumas propriedades irritantes e / ou sensibilizantes. As piretrinas são absorvidas através do trato gastrointestinal e das membranas pulmonares, mas apenas ligeiramente através da pele intacta. Eles são muito eficientemente hidrolisados em produtos inertes por enzimas hepáticas de mamíferos. Esta rápida degradação, combinada com uma biodisponibilidade relativamente baixa, provavelmente responde em grande parte por sua relativa baixa toxicidade em mamíferos (EPA, 2013).

Como os inseticidas piretróides são utilizados rotineiramente contra pragas domésticas (mosquitos, moscas domésticas e baratas) representam destaque em relação aos efeitos adversos de sua aplicação no combate a estas pragas. Seus efeitos mediados pela inibição do fechamento dos canais de sódio e dos canais de cloreto dependentes de voltagem, quando ocorre a inalação ou a ingestão oral destes inseticidas podem ocasionar parestesias, cefaleia, náuseas, vômitos, diarreia, dor epigástrica, dispnéia, broncoespasmo, dor torácica, podendo até mesmo causar excitabilidade neural e convulsões. As toxicidades cardiovasculares relatadas com a exposição ao piretróide incluem hipotensão, taquicardia sinusal, parada sinusal (com ritmo de escape juncional), dissecção aórtica, função sistólica ventricular esquerda deprimida e cardiomiopatia takotsubo. A toxicidade induzida pelo piretróide na maioria das vezes se resolve espontaneamente dentro de 48 horas após a exposição apenas com o tratamento de suporte, sendo necessário o monitoramento de intoxicações recorrentes (RAHNAMA-MOGHADAM et al., 2015).

ORGANOFOSFORADOS E CARBAMATOS

Os organofosforados são uma classe de inseticidas, muitos dos quais são altamente tóxicos e são usados na agricultura, casas, jardins e práticas veterinárias, no entanto, na última década, vários notáveis foram descontinuados para uso, incluindo o Parathion, que não é mais registrado para qualquer uso, e Clorpirifos, que não é mais registrado para uso doméstico. Todos compartilham um mecanismo comum de inibição da colinesterase e podem causar sintomas semelhantes, embora haja algumas diferenças dentro da classe. Como compartilham esse mecanismo, a exposição ao mesmo organofosforado por múltiplas vias ou a múltiplos organofosforados por múltiplas vias pode levar a uma séria toxicidade aditiva (EPA, 2013).

Esses agentes, apresentam como mecanismo de ação a inibição da enzima acetilcolinesterase, responsável pela degradação do neurotransmissor acetilcolina. O organofosforado liga-se à esta enzima, fazendo com que sofra a fosforilação em seu local de ligação a acetilcolina. Quando o organofosforado permanece ligado a enzima acetilcolinesterase no período de 24 a 48 horas, mantém a ligação irreversivelmente à enzima, que é permanentemente inativada. A recuperação da intoxicação ocorre apenas com a síntese de novas enzimas acetilcolinesterase, um processo lento, podendo levar várias semanas, devido a liberação prolongada causada pela afinidade pelo tecido adiposo (BRAITBERG, 2019).

Organofosforados são eficientemente absorvidos pela inalação e ingestão, já a penetração dérmica e a subsequente absorção sistêmica variam com os agentes específicos. Há considerável variação na absorção relativa por essas várias rotas, com destaca EPA (2013), exemplificando, a DL_{50} oral do paration em ratos é entre 3-8 mg / kg, o que é bastante tóxico e essencialmente equivalente à absorção dérmica com um DL_{50} de 8 mg / kg. Ao considerar os efeitos tóxicos causados pelos organofosforados no sistema cardiovascular, divide-se em três estágios clínicos de intoxicação, o primeiro como um breve período de atividade simpática, atribuído a um efeito agonista nos receptores nicotínicos, manifestado como hipertensão e taquicardia sinusal. Em segundo lugar, ocorre um período de extrema atividade colinérgica, caracterizada por bradicardia, hipotensão e alterações eletrocardiográficas das ondas T e ST, possivelmente com arritmias potencialmente fatais. Finalmente, no terceiro estágio da intoxicação ocorre o prolongamento do intervalo QTc com o aumento do risco de morte súbita, além do risco de outras arritmias potencialmente fatais, incluindo bradicardia, bloqueio atrioventricular, fibrilação atrial e taquicardia ventricular polimórfica (torsades de pointes). A gravidade do envenenamento sistêmico pode ser estimada medindo-se a concentração de

organofosforado no plasma ou na urina e pela atividade da colinesterase (RAHNAMA-MOGHADAM et al., 2015).

Em consonância, com estas substâncias evidencia-se os carbamatos, resultando em ésteres N-metil carbâmico que causam a carbamilação reversível da enzima acetilcolinesterase (AChE), permitindo o acúmulo de acetilcolina, substância neuromediadora, nas junções neuroestimuladoras parassimpáticas, responsável pelos efeitos muscarínicos, nas junções mioneurais do músculo esquelético e gânglios autonômicos, responsável pelos efeitos nicotínicos e no cérebro com efeitos no SNC, (EPA, 2013).

São apresentados exemplos de agrotóxicos Organofosforados: Clorpirifós (Dursban®, Lorsban®, Capataz®, Klorpan®, Nufos®, Record®, Sabre®) Diclorvos (DDVP®), Dimetoato (Dimexion®, Agritoato®), Fenitrotion (Pirephos®, Sumigran®, Sumithion®), Fention (Lebaycid®), Malation (Malatol, Malaton®), Metamidofós (Tamaron®), Paration metilico (Folisuper®, Paracap®). Também são apresentados exemplos de carbamatos: Aldicarb (Temik®), Carbaril (Sevin®), Carbofuran (Carboran®, Furazin®, Furadan®), Metiocarb (Mesurol®), Metomil (Bazuka®, Brilhante®, Lannate®, Methomex®, Methomil®, Voraz®), Propoxur (Baygon®) amplamente comercializados em estabelecimentos agromercantis.

O malation, fórmula química $C_{10}H_{19}O_6PS_2$, é usado na agricultura, saúde pública e controle residencial de insetos e continua a ser produzido em volumes substanciais em todo o mundo, ele é moderadamente solúvel em água e facilmente solúvel em muitos solventes orgânicos, bastante volátil e tem um baixo potencial de lixiviação para as águas subterrâneas, geralmente não é persistente no solo ou nos sistemas hídricos. O malation é considerado moderadamente tóxico para mamíferos, através da exposição via oral apresenta DL_{50} 1778 mg/kg^{-1}, na exposição via cutânea sua $DL_{50} > 2000$ mg/kg^{-1}, e na via inalatória com $DL_{50} > 5,0$ mg/kg^{-1}, com o mecanismo de ação através da inibição da enzima colinesterase. É classificado como altamente tóxico para as abelhas e espécies aquáticas, com exceção das algas e moderadamente tóxico para pássaros e minhocas (LEWIS et al., 2016).

Há evidências limitadas em humanos para a genicidade de câncer decorrente da exposição ao malation. Assim, Guyton, et al. (2015) relata o resultado de análises caso-controle de exposições ocupacionais com associações positivas com linfoma não-Hodgkin nos EUA, Canadá e Suécia, embora não tenha sido observado aumento do risco de linfoma não-Hodgkin na grande coorte de Estudo de Saúde Agrícola. O uso ocupacional foi associado a um risco aumentado de câncer de próstata em um estudo de caso-controle canadense e no Estudo de

Saúde Agrícola, que relatou uma tendência significativa para cânceres agressivos após ajuste para outros pesticidas. Desta forma, na publicação da IARC sobre a carcinogenicidade, Guyton et al., (2015) apresentam os inseticidas malathion e diazinon classificados como "provavelmente carcinogênicos para humanos" (Grupo 2A).

Os agrotóxicos organofosforados e os carbamatos são absorvidos através da pele, pelo trato respiratório e pelo trato gastrintestinal, e muitas vezes sua absorção é favorecida pelos solventes presentes na formulação. Alonzo e Corrêa (2014) descrevem que nas exposições que ocorrem durante os processos industriais de fabricação, na formulação, na aplicação agropecuária ou no controle de vetores em saúde pública, as principais vias de exposição são a respiratória e a cutânea. A absorção cutânea é maior em temperaturas elevadas ou quando existem lesões na pele. Há diferentes taxas de absorção entre os vários tipos de compostos, mas todos podem levar a quadros de intoxicação caso os trabalhadores não estejam suficientemente protegidos. A dose de exposição também deve ser considerada, uma vez que um composto com alto DL_{50} pode produzir sintomas de risco de vida se uma dose grande o suficiente for ingerida. Os n-metil carbamatos são hidrolisados enzimaticamente pelo fígado, e os produtos de degradação são excretados pelos rins e pelo fígado (EPA, 2013).

Os agrotóxicos organoclorados foram amplamente utilizados no mundo na agricultura, na silvicultura, na saúde pública e no domicílio. A partir da década de 1970, a maioria deles foi proibida ou restringida em muitos países por apresentarem bioacumulação, biomagnificação e persistência por várias décadas, e consequentes danos aos seres vivos e ao ambiente em geral (ALONZO; CORRÊA, 2014). Nesta perspectiva, Farooq et al. (2010) apresenta que os pesticidas organoclorados receberam mais atenção no passado devido à sua persistência no meio ambiente, detecção contínua no suprimento de alimentos e do leite materno e sua capacidade de ser armazenada no tecido adiposo de animais e humanos. Além disso, como alguns compostos organoclorados demonstraram atuar como agonistas ou antagonistas do estrogênio em vários experimentos com animais, é plausível a possível associação do risco de câncer de mama com a exposição ao organoclorado.

HERBICIDAS

Os herbicidas, são substâncias químicas usadas para controlar plantas indesejáveis, são substâncias químicas fitotóxicas usadas para destruir várias ervas daninhas ou inibir seu

crescimento, com graus variáveis de especificidade. O consumo mundial de herbicidas é quase 48% do uso total de agrotóxicos. Durante as últimas décadas, os herbicidas representaram o setor de crescimento mais rápido da indústria de agrotóxicos, devido em parte ao movimento em práticas de monocultura e da mecanização de práticas agrícolas causado pelo aumento dos custos de mão-de-obra, assim é possível proteger culturas desejáveis e obter altos rendimentos, eliminando seletivamente espécies de plantas indesejadas, reduzindo assim a competição por nutrientes (GUPTA, 2018).

Os herbicidas podem ser classificados de diferentes maneiras, por nome químico, por características químicas do composto, por toxicidade ou por modo de ação. Entre as classes mais importantes de herbicidas estão os compostos de clorofenoxi, como o ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) e ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T), dinitrofenóis como o dinitro-ortocresol), compostos bipiridílicos como o paraquat e diquat, ureias substituídas como o monômero, carbamatos como o propham e as triazinas como a simazina (TAYLOR, 2017).

Existem duas categorias principais de herbicidas classificados por modo de ação, os herbicidas de contato e os herbicidas translocados. Os herbicidas de contato afetam apenas a parte da planta que ocorre o contato e a absorção através da folhagem é mínima. A aplicação, portanto, deve ser feita em quantidade suficiente para cobrir completamente a folhagem, são exemplos de herbicidas de contato o diclofop, o dinoseb, o diquat e o paraquat. Certos herbicidas de contato, como o diquat e o paraquat, são desativados pelas partículas do solo, portanto, eles devem ser misturados com água limpa e aplicados diretamente na vegetação. No nível molecular, nem todos os herbicidas de contato agem da mesma maneira. Por exemplo, o diquat e o paraquat geram radicais livres fitotóxicos que interferem no metabolismo lipídico da planta e levam à morte final, enquanto os herbicidas de éter difenílico causam clorose e necrose resultantes da inibição do processo fotossintético (AU, 2003).

Ao contrário dos herbicidas de contato, os herbicidas sistêmicos podem ser translocados para outras partes da planta, alterando a função biológica normal da planta e interferindo com certas reações bioquímicas. Assim, quando aplicados à folhagem ou ao solo, entram na planta e são translocados para o local de ação. Exemplos de herbicidas translocados são a atrazina, o glifosato, o ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) e a simazina (AU, 2003).

Desta forma, Taylor (2017) considera a necessidade de avaliar os riscos potenciais do uso de herbicidas nos alimentos, a toxicidade dos herbicidas, suas meias-vidas ambientais e a

presença de impurezas tóxicas. A maioria dos herbicidas é seletivamente tóxica para as plantas, assim, eles apresentam muito pouco risco para os seres humanos. As exceções são os compostos bipiridil, como paraquat e diquat, pois são herbicidas não seletivos e geralmente usados para matar todo o crescimento vegetativo em uma área. Os compostos bipiridílicos são também bastante tóxicos para os seres humanos e seu uso deve ser monitorado.

GLIFOSATO

O glifosato, fórmula química $C_3H_8NO_5P$, é o herbicida mais comumente utilizado nos Estados Unidos da América e no Brasil, é altamente solúvel em água, relativamente volátil e normalmente não lixivia para as águas subterrâneas, não é persistente em solos, mas pode estar em sistemas aquáticos sob certas condições. Considerado moderadamente tóxico para os seres humanos e irritante para a pele e os olhos e moderadamente tóxico para as aves, a maioria dos organismos aquáticos, minhocas e abelhas. Em mamíferos apresenta DL_{50} > 2000 mg/kg^{-1}, em aves a DL_{50} >2250mg/kg^{-1}, em peixes DL_{50} 38 mg/L^{-1} e em abelhas (*Apis* spp.) DL_{50} >100 µg/abelha^{-1} (LEWIS et al., 2016).

O advento de plantas geneticamente modificadas produtoras de sementes resistentes ao glifosato permite o plantio de culturas como o milho, que pode tolerar ampla aplicação do glifosato. Embora Roundup® seja a marca mais conhecida de glifosato, é fato que alguns produtos com o mesmo nome de marca podem incluir ingredientes ativos adicionais e conter adjuvantes (estabilizadores, penetrantes, surfactantes) que podem ter efeitos irritantes e tóxicos significativos além do herbicida primário. Um certo número de produtos pré-misturados pode conter formulações de combinação com ingredientes ativos adicionais que são mais tóxicos do que o herbicida principal (EPA, 2013).

Para a caracterização da toxicocinética Alonzo e Corrêa (2014) comentam que a exposição cutânea é a mais frequente nos trabalhadores, já a inalação é considerada mínima em decorrência da baixa pressão de vapor. Nos casos de acidentes e exposição intencional, a ingestão é mais frequente. Em estudos in vitro com tecidos humanos, a absorção cutânea foi menor de 2%. Em ratos, a absorção chegou a 35 - 40%, quando administrado via oral. Após a absorção, é distribuído no organismo, sendo encontrado principalmente nos intestinos, nos ossos, no cólon e nos rins. Aparentemente a biotransformação do glifosato em animais é mínima, em torno de 1% para o ácido aminometilfosfônico (AMPA), de forma que, quase 100%

da quantidade encontrada nos tecidos corresponde ao produto original, sua excreção ocorre em maior proporção pelas fezes e o glifosato absorvido é eliminado sem alterações na urina.

Na publicação da *International Agency for Researh on Cancer* – IARC sobre a carcinogenicidade, Guyton, et al. (2015) apresentam que o glifosato foi detectado no sangue e na urina de trabalhadores, indicando absorção. Os micróbios do solo degradam o glifosato em ácido aminometilfosfórico (AMPA). A detecção de AMPA no sangue após intoxicações sugere o metabolismo microbiano intestinal em humanos. As formulações de glifosato induziram danos no DNA e cromossomos em mamíferos e em células humanas e animais in vitro. É apresentado o aumento nos marcadores sanguíneos de danos cromossômicos (micronúcleos) em residentes de várias comunidades após a pulverização de formulações de glifosato. Os testes de mutagênese bacteriana foram negativos. Glifosato e formulações de glifosato, induziu estresse oxidativo em roedores in vitro. Desta forma, o Grupo de Trabalho da IARC (2015) classificou o glifosato como "provavelmente carcinogênico para humanos" (Grupo 2A).

PARAQUAT

O Paraquat, fórmula química $C_{12}H_{14}N_2$, é um herbicida de contato sintético não seletivo, comercializado como paraquat, sal dicloreto de paraquat e sal bismetilsulfato. Apresenta suas propriedades ecotoxicológicas em mamíferos, contato via oral, com DL_{50} > 110 mg/kg^{-1}, em aves a DL_{50} 35 mg/kg^{-1}, em peixes DL_{50} 19 mg/L^{-1} e em abelhas (*Apis* spp.) DL_{50} 9,26 µg/abelha^{-1} (LEWIS et al., 2016).

Conforme descreve Martins (2013) o paraquat é um sal solúvel em água que desseca rapidamente todo o tecido verde no qual entra em contato, amplamente utilizado em agricultura, não é volátil, explosivo ou inflamável em solução aquosa. Geralmente é comercializado como Gramoxone®, Gramocil®, Agroquat®, Gramuron®, Paraquat®, Paraquol® e também em misturas com outros princípios ativos, como o Secamato®. O paraquat age na presença de luz, desidratando as partes verdes de todas as plantas com as quais entra em contato, após a aplicação a penetração ocorre quase imediatamente, tendo seu local de ação no cloroplasto, contendo os sistemas fotossintéticos das plantas que absorvem a energia luminosa, usada para produzir açúcares.

O estudo da toxicologia do paraquat, descrito pela Agência Americana de Proteção Ambiental, EPA (2013), apresenta efeitos ameaçadores quando uma dose tóxica é ingerida, no trato gastrointestinal, nos rins, no fígado, no coração e em outros órgãos. A DL_{50} em humanos

é de aproximadamente 3-5 mg / kg, o que se traduz em apenas 10-15 ml de uma solução a 20%, e apesar de o pulmão ser o órgão alvo primário, a toxicidade da inalação é raro. Porém, a manifestação mais grave da intoxicação pelo paraquat é a pulmonar, como descreve a EPA (2013)

> Os efeitos pulmonares representam a manifestação de toxicidade mais letal e menos tratável deste agente. O principal mecanismo é a geração de radicais livres com dano oxidativo ao tecido pulmonar. Embora o edema agudo de pulmão e o dano pulmonar precoce possam ocorrer dentro de poucas horas após exposições agudas graves, o dano tóxico retardado da fibrose pulmonar, a causa usual da morte ocorre mais comumente entre 7 e 14 dias após a ingestão. Nos pacientes que ingerem uma quantidade muito grande de solução concentrada (20%), alguns morreram mais rapidamente devido à insuficiência circulatória (em 48 horas) antes da ingestão. o início da fibrose pulmonar. Ambos os pneumócitos tipos I e II parecem acumular seletivamente o paraquat. A biotransformação do paraquat nessas células resulta na produção de radicais livres com peroxidação lipídica resultante e lesão celular. O fluído do edema proteico hemorrágico e os leucócitos infiltram os espaços alveolares, após os quais ocorre uma rápida proliferação de fibroblastos. Há um declínio progressivo na tensão arterial de oxigênio e na capacidade de difusão de CO2. Um comprometimento tão grave das trocas gasosas causa proliferação progressiva de tecido conjuntivo fibroso nos alvéolos e eventual morte por asfixia e anóxia dos tecidos, (EPA, 2013 p. 110).

Trata-se de um agrotóxico de uso restrito nos EUA e no Brasil desde dezembro de 2017, sendo que a ANVISA, por meio da Resolução 190/2017 estabeleceu a proibição da produção e a importação de produtos contendo paraquat formulados em embalagens de volume inferior a 5 (cinco) litros, a proibição da utilização nas culturas de abacate, abacaxi, aspargo, beterraba, cacau, coco, couve, pastagens, pera, pêssego, seringueira, sorgo e uva e também estabeleceu a proibição para as aplicações costal, manual, aérea e por trator de cabine aberta. Além disso, a resolução 190/2017 mantêm a decisão acerca da proibição do uso de paraquat no país a partir de 22 de setembro de 2020 (ANVISA, 2017).

FUNGICIDAS

Os fungicidas são amplamente usados na indústria, na agricultura, na jardinagem e no ambiente doméstico com vários propósitos, conforme descreve Alonzo e Corrêa, (2014) incluindo: 1) proteção de sementes durante armazenagem, transporte e germinação; 2) proteção de culturas maduras, de mudas, de frutos, de flores, de culturas em geral e de pastagens; 3) proteção de paredes (adicionados à tinta), carpete e móveis. Os fungicidas são derivados das mais variadas estruturas químicas, podendo ser encontrados compostos inorgânicos simples, como o enxofre e o sulfato de cobre, como também, compostos aril ou alquilmercuriais, organoestânicos, fenóis clorados e derivados ácido-tiocarbâmicos contendo metais. Serão

abordados os ditiocarbamatos e os compostos do cobre, que são os mais frequentemente encontrados no mercado (ALONZO; CORRÊA, 2014).

Os fungicidas variam enormemente em seu potencial para causar efeitos adversos em humanos, historicamente, algumas das epidemias mais trágicas de envenenamento por pesticidas ocorreram pelo consumo equivocado de grãos de sementes tratados com mercúrio orgânico ou hexaclorobenzeno. Além de envenenamentos sistêmicos, os fungicidas, como classe, também causam lesões irritantes na pele e membranas mucosas, bem como alguma sensibilização dérmica (EPA, 2013).

Desta forma, com o relevante conhecimento acerca dos agrotóxicos mais presentes nas lavouras, podem-se realizar estimativas de exposição a agrotóxicos em alimentos, afinal, são derivadas de duas informações distintas: a quantidade de resíduos de pesticidas presentes nos alimentos (ou seja, o nível de resíduos) e os tipos e quantidades de alimentos que as pessoas comem (isto é, consumo de alimentos). A informação sobre resíduos vem dos numerosos ensaios de campo de cultivo, dados de monitoramento e outras fontes onde a quantidade de resíduos de agrotóxicos em uma determinada mercadoria é medida (EPA, 2000).

O Instituto Nacional de Câncer – INCA no desenvolvimento de ações integradas para prevenção e controle do câncer discorre sobre os últimos resultados do Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos (PARA) da Anvisa, que revelaram amostras com resíduos de agrotóxicos em quantidades acima do limite máximo permitido e com a presença de substâncias químicas não autorizadas para o alimento pesquisado. Além disso, também constataram a existência de agrotóxicos em processo de banimento pela Anvisa ou que nunca tiveram registro no Brasil (INCA, 2015).

Os agricultores são normalmente expostos a vários agrotóxicos durante toda a vida, frequentemente são usados juntos ou durante a mesma estação de crescimento, representando um desafio para a identificação de fatores de risco específicos. Embora exposições múltiplas e simultâneas sejam comuns em epidemiologia e a situação em relação aos agrotóxicos não seja única, elas exigem um grande número para identificar os riscos de exposições específicas (DE ROOS et al., 2003)

No estudo desenvolvido por De Roos et al. (2003) Houve um aumento de 40% na incidência associada ao uso de cinco ou mais inseticidas; no entanto, não houve tendência aparente de exposição-resposta. Em uma análise do número de pesticidas “potencialmente

carcinogênicos", a incidência de linfoma não Hodgkin aumentou pelo número de pesticidas usados pelo indivíduo. Os indivíduos que relataram o uso de cinco ou mais pesticidas "potencialmente carcinogênicos" foram duas vezes mais propensos a serem casos de linfoma não Hodgkin do que os controles, em comparação com aqueles que não usam pesticidas. Os resultados para os pesticidas "potencialmente carcinogênicos" foram altamente sensíveis à remoção de certos pesticidas da contagem, incluindo dieldrina, atrazina ou glifosato. Por exemplo, a remoção do glifosato da contagem resultou na falta de tendência para o aumento do número de pesticidas "potencialmente carcinogênicos" (DE ROOS et al., 2003).

No entanto, o estudo desenvolvido por Bouchard et al., (2010) que metodologicamente utiliza um tamanho de amostra maior do que investigações anteriores sobre os efeitos do neurodesenvolvimento da exposição a organofosforados, bem como os resultados diagnósticos baseados no DSM-IV. Assim, foi possível concluir como estudo contribuiu para a evidência acumulada que liga níveis mais altos de exposição a pesticidas a resultados adversos de desenvolvimento. De maneira que os resultados apoiam a hipótese de que os níveis atuais de exposição a pesticidas organofosforados podem contribuir para o fardo infantil do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade – TDAH.

Neste contexto, o estudo desenvolvido por Sena, Vergas e Oliveira (2013) uma pesquisa de caráter observacional transversal no estado de Sergipe, revelou que houve associação dos efeitos dos agrotóxicos sobre a saúde auditiva e a qualidade de vida perante este grupo populacional. Ainda possibilitou a evidenciação dos agricultores do Povoado Colônia Treze, usuários de agrotóxicos, apresentarem os piores escores de qualidade de vida quando comparados com aqueles que não os utilizaram. Outro aspecto relevante foi o uso de agrotóxico e sua classe toxicológica interferiram de maneira impactante no grau de perda auditiva apresentada nos mesmos.

Paralelamente, o estudo desenvolvido por Camponogara et al. (2017) utilizando a análise temática por meio de uma entrevista dirigida orientada por um formulário sociodemográfico e entrevista semiestruturada, obtiveram resultados que demonstraram como as percepções remetem ao uso de agrotóxicos, como é perigoso, mas necessário, sendo reconhecido como a única forma de se conseguir a produção agrícola. Ainda, foi demonstrado que existe um reconhecimento das interações ambientais e que o uso de agrotóxicos pode contaminar o meio ambiente.

Em princípio, múltiplas exposições a pesticidas devem ser modeladas simultaneamente para explicar sua provável correlação com a intoxicação crônica, (DE ROOS et al., 2003). Tornar efetivas as ações de vigilância à saúde no Brasil envolvem processos e práticas interinstitucionais e participativas que incorporem informações de impactos sociais, ambientais e de saúde relacionados ao processo produtivo agropecuário e à exposição ocupacional, alimentar, ambiental e populacional aos agrotóxicos (PIGNATI et al., 2014).

2.1.3 O câncer e os agrotóxicos como problema de saúde pública e a análise espacial em saúde

O crescimento populacional e a melhoria da longevidade estão levando a números e proporções crescentes de idosos em muitas partes do mundo. À medida que as populações envelhecem, prevê-se que as mortes anuais por Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) aumentem substancialmente para 52 milhões em 2030 em todo o mundo. Prevê-se que a mortalidade anual mundial por doença cardiovascular aumente de 17,5 milhões em 2012 para 22,2 milhões em 2030, e as mortes anuais mundiais por câncer passem de 8,2 milhões para 12,6 milhões. Esses aumentos ocorrerão apesar das reduções projetadas nas taxas de mortalidade por DCNTs (WHO, 2014).

A proporção de mortes, dados mundiais, por DCNT por causa em 2012 entre pessoas com menos de 70 anos, observa-se esta tendência, com as doenças cardiovasculares responsáveis pela maior proporção de mortes por DCNTs com idade inferior a 70 anos (37%), seguidas por cânceres (27%), (WHO, 2014). Com o advento do envelhecimento populacional, é fundamental refletir, também, sobre a mortalidade prematura, que ocorre entre as idades de 30 e 70 anos amplamente relacionada por doenças cardiovasculares, câncer, diabetes melitus ou doenças respiratórias crônicas, que refletem as políticas públicas para a melhoria da saúde e qualidade de vida.

No Brasil, as DCNT foram responsáveis por 73% dos óbitos em 2016, com destaque para as doenças cardiovasculares (28%) e para os cânceres (18%), (WHO, 2018). Em todo o país tem aumentado o número de casos de câncer relacionados à fatores ambientais, especialmente ao uso intensivo de agrotóxicos. Estudos têm indicado a influência destas substâncias químicas no desenvolvimento de neoplasias (TAIWO, 2019; LERRO et al. 2018; PIGNATI et al., 2017; CASTRO-CORREIA; FONTOURA, 2015; MORI et al., 2015;

PARRÓN et al., 2014; PORTO; SOARES, 2012). Desta forma, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) em 2015 publicou o posicionamento acerca dos agrotóxicos:

> O modelo de cultivo com o intensivo uso de agrotóxicos gera grandes malefícios, como poluição ambiental e intoxicação de trabalhadores e da população em geral. As intoxicações agudas por agrotóxicos são as mais conhecidas e afetam, principalmente, as pessoas expostas em seu ambiente de trabalho (exposição ocupacional). São caracterizadas por efeitos como irritação da pele e olhos, coceira, cólicas, vômitos, diarreias, espasmos, dificuldades respiratórias, convulsões e morte. Já as intoxicações crônicas podem afetar toda a população, pois são decorrentes da exposição múltipla aos agrotóxicos, isto é, da presença de resíduos de agrotóxicos em alimentos e no ambiente, geralmente em doses baixas. Os efeitos adversos decorrentes da exposição crônica aos agrotóxicos podem aparecer muito tempo após a exposição, dificultando a correlação com o agente. Dentre os efeitos associados à exposição crônica a ingredientes ativos de agrotóxicos podem ser citados infertilidade, impotência, abortos, malformações, neurotoxicidade, desregulação hormonal, efeitos sobre o sistema imunológico e câncer (INCA, 2015, p. 2).

Neste contexto, estudos ecológicos, utilizam como unidades de investigação, geralmente, populações inteiras (áreas geográficas específicas ou em momentos específicos), e a frequência de câncer está relacionada a uma medida resumida da exposição na população em estudo. A adequação dos métodos estatísticos utilizados e sua capacidade de obter estimativas imparciais de associações exposição-resultado, intervalos de confiança e estatísticas de teste para a significância das medidas de associação possibilitam análises detalhadas dos riscos de câncer em relação as medidas de exposição, como exposição cumulativa, variáveis temporais, idade na primeira exposição ou tempo desde a primeira exposição, podendo ser revisadas e resumidas quando disponíveis (IARC, 2019).

O uso mundial de agrotóxicos resulta na exposição da maioria das pessoas a baixas doses dessas substâncias ativas e seus resíduos por meio de vias não ocupacionais de exposição, especialmente a dieta e o meio ambiente, como descreve Alvanja et al. (2005) p. 45

> O crescente peso da evidência de estudos epidemiológicos de câncer nas últimas décadas sugere que os efeitos na saúde humana ocorrem nos níveis atuais de exposição em ambientes ocupacionais e ambientais. Isso apoia a noção de que a exposição crônica a baixas doses de agrotóxicos pode ser considerada como um dos importantes fatores de risco para a expansão do câncer.

No entanto, esta associação implica que as exposições a pesticidas devem ocorrer décadas antes do início clínico da doença. O risco de câncer na população geral é qualitativo e quantitativamente diferente do risco profissional devido a diferenças importantes na rota, dosagem, duração e frequência de exposição a agrotóxicos.

Assim, os agrotóxicos ao interagirem em níveis baixos de exposição podem aumentar o risco de câncer, porém, sua atividade não precisa ser simultânea ou contínua. Combinar várias

exposições a diferentes agrotóxicos em vários momentos da vida pode, assim, induzir efeitos crônicos que estão relacionados ao câncer, diferentemente de efeitos causados pela exposição aguda e individual em humanos, (GOODSON et al., 2015; MARTIN et al., 2018).

Exposições como a descrita podem regular e estimular os processos da carcinogênese, envolvem múltiplos mecanismos em que as células se adaptam para responder e lidar com os estressores ambientais que podem destinar à neutralização e excreção de compostos químicos. Em diferentes casos, o metabolismo dos compostos químicos, que formulam o agrotóxico, dá origem a metabólitos mais tóxicos ou induzem as espécies reativas de oxigênio, se tornando ainda mais nocivo para as células humanas. Desta forma, os mecanismos de ação dos agrotóxicos necessitam de estudos no nível molecular. Devido ao fato de existirem diferentes caminhos, após a intoxicação aguda ou crônica, para o agrotóxico causar o dano celular, faz-se necessário a discussão dos mecanismos mais estudados, como a desregulação endócrina, danos e mutação genética, estresse oxidativo e a mudança no DNA.

Os produtos químicos de desregulação endócrina ambiental, como produtos químicos industriais e determinados agrotóxicos, são liberados no meio ambiente com possibilidade de proporcionar uma exposição crônica. A desregulação endócrina é um dos alvos importantes desses agrotóxicos, sendo definido como uma substância exógena que causa efeitos adversos à saúde em um organismo intacto, ou sua progênie, secundária a mudanças na ação de hormônios específicos como também alteração em sua função endócrina (WHO, 2013).

Os agrotóxicos podem atuar como agonistas e se ligar a receptores androgênios e estrogênios desempenhando a ação natural do hormônio, e em outros casos, podem se ligar aos receptores sem ativá-los, bloqueando os receptores e inibindo sua ação fisiológica (WHO, 2013; TOLSON e WANG, 2010).

Assim, o aumento da incidência de cânceres dependentes de hormônios, como mama, testículos, próstata e do sistema reprodutor masculino têm sido associados com os desreguladores endócrinos. Pode-se destacar como agrotóxicos desreguladores endócrinos, o mancozebe, o maneb, o zinebe, o zirame, o tiazopir, o pirimetanil, a amitrole, a cialotrina, a prodiamina e o fipronil, que conhecidamente interferem a síntese, o metabolismo, o transporte e a eliminação do hormônio, o que resulta na diminuição da concentração hormonal natural, (SABARWAL et al., 2018).

Em sua pesquisa de revisão Sabarwal et al. (2018) descrevem que o estresse oxidativo é uma condição quando há um desequilíbrio entre a homeostase pró-oxidante e antioxidante que resulta na formação de espécies tóxicas reativas de oxigênio. A geração de espécies reativas ao oxigênio está associada ao risco de câncer, de maneira que estas espécies podem influenciar a expressão de muitos genes envolvidos na inflamação, na transformação celular e morte ou sobrevivência de células tumorais, além de possibilitar a proliferação, invasão, angiogênese e o desenvolvimento de metástases.

No estudo desenvolvido por Saad-Hussein, et al. (2019) sobre a exposição ocupacional a agrotóxicos com a possibilidade de resultar em danos significativos ao DNA, podendo correlacionar esta exposição com o desenvolvimento de câncer, o autor discorre:

> O ensaio de cometa, método de avaliação do DNA, é considerado uma ferramenta importante e sensível para medir quebras de DNA de cadeia simples e dupla em populações expostas a agrotóxicos. Células com aumento de danos no DNA apresentam aumento da migração de DNA cromossômico do núcleo para o ânodo, o que resulta na forma de um cometa. Os telômeros humanos são definidos como complexos de repetições em série de DNA, associados a proteínas de proteção, que protegem a estabilidade cromossômica da degradação nucleolítica, da fusão extremidade a extremidade dos cromossomas e dos ciclos de quebra-fusão-ponte. A enzima telomerase desempenha um papel fundamental ao adicionar hexamérica (TTAGGG) às extremidades teloméricas dos cromossomos, compensando assim a erosão contínua dos telômeros e mantendo o comprimento dos telômeros. Com a idade, os telômeros tornam-se mais curtos e o estresse oxidativo resulta da exposição a fatores ambientais e ocupacionais, acelerando esse processo. Portanto, o comprimento relativo dos telômeros (RTL) pode ser considerado como um indicador de exposição a estressores oxidativos ambientais e ocupacionais. Além disso, ficou provado que ambos os telômeros extremamente curtos e longos foram associados ao risco de câncer (SAAD-HUSSEIN et al., 2019 p. 50).

O comprimento relativo dos telômeros (RTL) foi significativamente menor entre os trabalhadores expostos rurais e urbanos em comparação com os trabalhadores controles rurais e urbanos. A telomerase diminuiu significativamente entre os dois grupos expostos em comparação com o grupo controle urbano. Todos os parâmetros do cometa, comprimento da cauda, porcentagem de DNA no momento da cauda e cauda foram significativamente elevados em grupos expostos a agrotóxicos em relação aos seus controles.

> Como o fígado desempenha um papel central no metabolismo de substâncias, pode ser considerado como um órgão alvo de numerosas substâncias químicas, de forma que no estudo apresentado conclui que o ensaio cometa, bem como o comprimento relativo dos telômeros (RTL) e telomerase, são considerados bons biomarcadores preditivos precoces para o desenvolvimento neoplásico devido à exposição a pesticidas (SAAD-HUSSEIN, et al., 2019 p. 50).

O que corrobora com o estudo de Wafa et al. (2013), que examinou os efeitos bioquímicos dos agrotóxicos em indivíduos residentes no norte da Tunísia, de forma que os

agrotóxicos resultaram em alterações de alguns parâmetros hematológicos, como a diminuição da hemoglobina, que pode ser atribuída à diminuição do tamanho dos glóbulos vermelhos ou ao comprometimento da biossíntese do fator heme na medula óssea. Para a função renal, os resultados mostraram que os trabalhadores agrícolas apresentavam níveis elevados de ureia e creatinina no plasma. Os resultados do status lipídico sérico de agricultores tunisianos com exposição prolongada a pesticidas mostram uma perturbação marcante do metabolismo lipídico que pode levar a doenças vasculares, como aterosclerose e patologias. O aumento da atividade do superóxido dismutase reflete uma ativação do mecanismo compensatório através dos efeitos de pesticidas nas células progenitoras, e sua extensão depende da magnitude do estresse oxidativo e da dose de estressores. Destaca-se, no estudo, que não foram observadas correlações entre os biomarcadores estudados para jovens agricultores, enquanto correlações positivas foram observadas em fazendeiros mais velhos.

Estudos como este consideram a realização de estudos para analisar distribuição das doenças, os fatores etiológicos e de risco, de maneira mais eficiente, com destaque para a realização da análise espacial. As técnicas de análise espacial se adequam às necessidades dos estudos ecológicos, ou seja, áreas geográficas como unidade usual de observação. No caso particular da análise espacial da ocorrência de doenças, onde se dispõe de dados referidos a uma área geográfica, deve-se dar atenção especial ao pressuposto básico de que taxas e indicadores epidemiológicos de uma doença, calculados para um determinado período, são uma única realização de um processo que é probabilístico e que se procura identificar (BRASIL, 2007).

Desta forma, torna-se imperativa a denominação da estatística espacial, como:

> o ramo da estatística que permite analisar a localização espacial de eventos. Ou seja, além de identificar, localizar e visualizar a ocorrência de fenômenos que se materializam no espaço, tarefas possibilitadas pelo uso dos SIG, utilizando-se a estatística espacial é possível modelar a ocorrência destes fenômenos, incorporando, por exemplo, os fatores determinantes, a estrutura de distribuição espacial ou a identificação de padrões (BRASIL, 2007 p. 17).

De acordo com Pignati et al. (2017) a distribuição espacial das informações permite identificar o risco de intoxicação, os padrões de consumo e áreas prioritárias com maior exposição a agrotóxicos, gerar análise exploratória, correlações estatística, espacial e visual. De forma que a análise da variabilidade do risco no nível ecológico se torna fundamental para a compreensão dos determinantes sociais e ambientais do processo saúde-doença, onde, particularmente, a condição socioeconômica e ambiental dos grupos populacionais desempenha papel preponderante na explicação das condições de saúde desses grupos (BRASIL, 2007).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, epidemiológico de tipo ecológico, através da distribuição espacial de indicadores de produtividade agrícola (porcentagem da área plantada) e a correlação com indicadores de saúde (mortalidade por câncer e taxa de mortalidade por câncer) considerando a provável toxicidade dos agrotóxicos, oriundos das exposições humanas crônicas e contaminações ocupacionais, ambientais e alimentares. Para estabelecer as correlações, utilizaram-se os dezenove municípios pertencentes a microrregião Sul do estado de Mato Grosso, no período de 2006 a 2016, conforme representado no fluxograma da Figura 01.

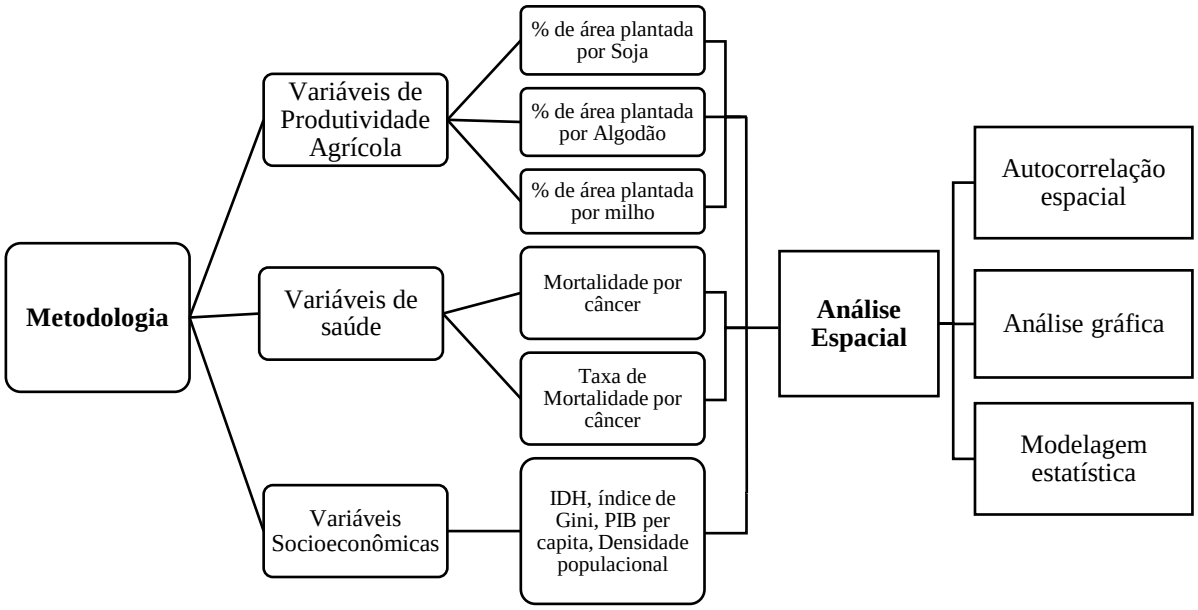

Figura 01. Fluxograma da metodologia da pesquisa. Fonte: elaborado pelo autor.

3.2 LOCAL DE ESTUDO

Mato Grosso possui 3.035.122 habitantes distribuídos em 141 municípios, em uma área territorial de 903.206,997 km² e uma densidade demográfica de 3,36 hab./km², IDH 0,725, com características sociais, econômicas, geográficas, demográficas, ambientais, culturais e

epidemiológicas heterogêneas. Dos municípios mato-grossenses, 77,2% apresentam população menor que 20.000 habitantes; 16,3% entre 20.000 e 50.000 habitantes, 3,6% de 50 a 100.000 habitantes e 2,9% acima de 100.000 habitantes, (IBGE, 2010).

A Microrregião Sul, de acordo com Souza (2011), teve sua consolidação com a participação de dezenove municípios, no ano de 2003 (Ata CIB-Regional 77 de 13/11/2003, fl.136v) que somam 459.992 habitantes (15,15% da população do estado) e que se distribuem numa área de 89.471km², correspondendo a cerca de 10% da área do estado. Dos municípios que compõem esta microrregião 78,9% possuem até vinte mil habitantes, enquanto o município polo, o único com população acima de 100.000 habitantes, concentra 42,49% da população. Devido ao número de municípios pequenos, com elevada extensão territorial, a densidade demográfica da microrregião situa-se em 5 hab./km2, variando de 0,80 a 47 hab./km², (IBGE, 2010).

Os municípios que pertencem a microrregião sul, conforme visualizado na Figura 02, são: Rondonópolis, Alto Araguaia, Alto Garças, Alto Taquari, Araguainha, Campo Verde, Dom Aquino, Guiratinga, Itiquira, Jaciara, Juscimeira, Paranatinga, Pedra Preta, Poxoréo, Primavera do Leste, Santo Antônio do Leste, São José do Povo, São Pedro da Cipa e Tesouro.

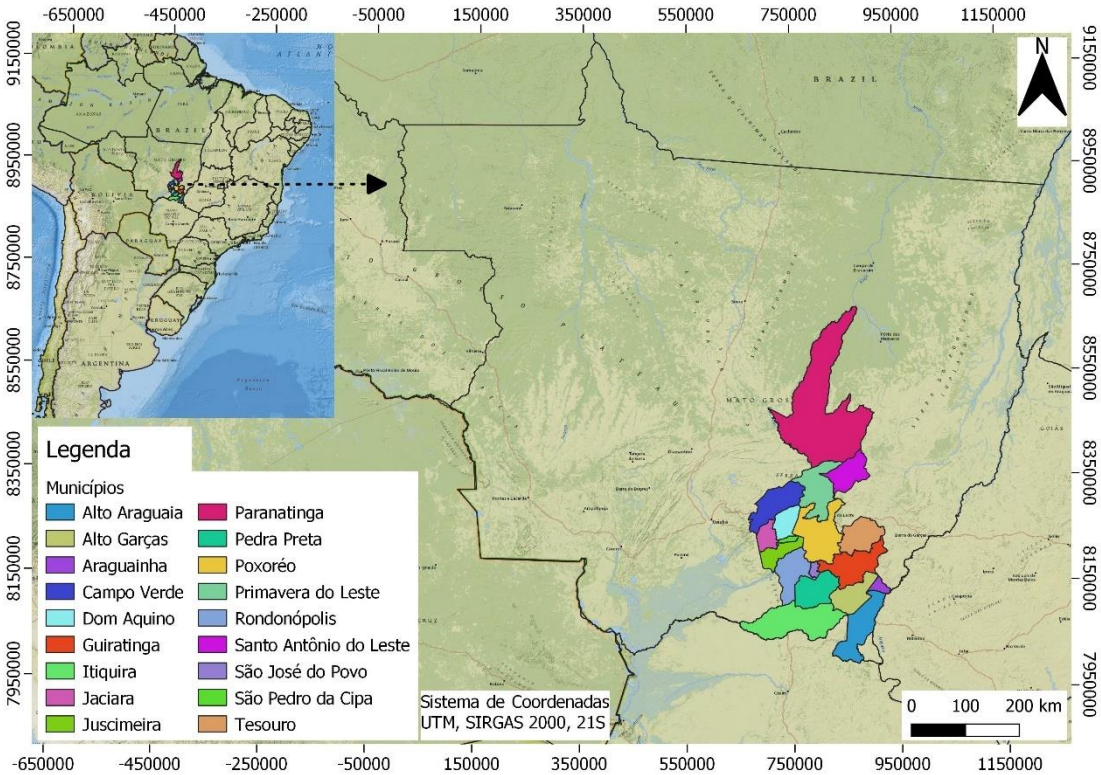

Figura 02. Distribuição espacial dos municípios de pertencentes a microrregião Sul do estado de Mato Grosso. (SIRGAS 2000, 2019).

3.3. VARIÁVEIS

3.3.1 VARIÁVEIS DE PRODUTIVIDADE AGRÍCOLA

Os dados de porcentagem de área plantada de lavouras foram obtidos na Produção Agrícola Municipal (PAM) do Sistema IBGE de Recuperação Automática do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE-SIDRA), para o período de 2006 a 2016. Optou-se pela variável de produtividade agrícola porcentagem de área plantada, destinada à colheita, de lavouras temporárias. Verificou-se que dentre as 21 variedades de lavouras predominantes no território brasileiro dependentes de insumos químicos, inseridas nas 66 culturas disponíveis no IBGE-SIDRA, foram incluídos na pesquisa três cultivos algodão, milho e soja.

3.3.2 VARIÁVEIS DE SAÚDE

Os dados de saúde foram obtidos por meio do site de domínio público, do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) do Ministério da Saúde. Selecionou-se o indicador de saúde que corresponde a característica de intoxicação crônica, com provável causa de exposição ocupacional, alimentar e ambiental do uso de agrotóxicos.

Como critério de inclusão no estudo obteve-se do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) as ocorrências de óbitos por câncer, nos municípios da microrregião sul do estado de Mato Grosso no período de 2006 a 2016. Os dados de câncer obtidos pelo SIM, referentes as ocorrências de óbitos, abrangendo todas as faixas etárias, na população total correspondentes aos códigos C00 a C97 e D46 do capítulo II – Neoplasias [tumores], da 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10).

A partir dos dados sobre a mortalidade por câncer, realizou-se o cálculo da taxa de mortalidade específica por neoplasias malignas, representado pelo número de óbitos por neoplasias malignas, por 100 mil habitantes, na população residente nos municípios que pertencem a microrregião sul do estado de Mato Grosso, no período de 2006 a 2016.

A utilização da taxa de mortalidade específica estima o risco de morte por neoplasias malignas e dimensiona a sua magnitude como problema de saúde pública, além, de retratar a incidência dos cânceres na população, associada ao envelhecimento e a fatores de risco específicos, principalmente, de natureza ambiental. Além de, contribuir para a avaliação dos

níveis de saúde e de desenvolvimento socioeconômico da população, correlacionando a ocorrência e a magnitude do dano a fatores associados ao ambiente (DATASUS, 2019). Vale destacar que os critérios de exclusão da pesquisa serão as informações acerca das variáveis do estudo que se apresentarão incompletas.

3.3.3 VARIÁVEIS SOCIOECONÔMICAS

As variáveis socioeconômicas utilizadas no desenvolvimento da pesquisa foram o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM), o Índice de Gini, o Produto Interno Bruto – PIB per capita, a população residente nos municípios e a densidade demográfica dos municípios.

É relevante a caracterização das variáveis socioeconômicas, tendo como primeiro o IDHM, medida composta de indicadores de três dimensões do desenvolvimento humano municipal: média geométrica dos índices das dimensões: longevidade, educação e renda. O IDHM varia de 0 a 1. Quanto mais próximo de 1, maior o desenvolvimento humano (Muito baixo: 0 a 0,499; Baixo: 0,500 a 0,599; Médio: 0,600 a 0,699; Alto: 0,700 a 0,799; Muito Alto: 0,800 a 1). A segunda variável socioeconômica é o Índice de Gini, que é um indicador que expressa as desigualdades na distribuição de renda. Quanto maior o coeficiente, que varia de 0 a 1, maior será a concentração de renda do município, em sua interpretação observa-se que “0” significa completa igualdade e “1” significa a completa desigualdade, tendo com intervalos interpretativos, o índice baixo: < 0,550, o índice médio: 0,550 a 0,699, o índice alto: 0,700 a 0,799 e o índice muito alto: > 0,800.

A terceira variável socioeconômica é o Produto Interno Bruto – PIB per capita, que é baseado na distribuição, entre os municípios, do valor adicionado bruto a preços básicos, em valores correntes das atividades econômicas, obtido pelo Sistema de Contas Regionais do Brasil. Fundamenta-se na identificação de indicadores de diversas fontes que permitam distribuir o valor adicionado bruto das atividades econômicas de cada Unidade da Federação entre seus respectivos municípios. O nível de desagregação necessário ao cálculo do PIB dos municípios requer maior abertura das mencionadas atividades, chegando-se especificamente na Agropecuária, Industria e construção (IBGE, 2018).

A quarta variável socioeconômica é a população residente nos municípios, referente ao último censo demográfico realizado pelo IBGE, ou população residente (IBGE, 2010). É caracterizado, por meio do censo demográfico, como as pessoas que têm a unidade domiciliar (domicílio particular ou unidade de habitação em domicílio coletivo) como local de residência habitual e estão presentes na data da referência da pesquisa, ou ausentes, temporariamente, por período não superior a 12 meses em relação aquela data. A quinta variável socioeconômica é a densidade demográfica que representa a relação entre o número de habitantes de um determinado município com a sua área territorial calculada em quilômetros quadrados (IBGE, 2018).

3.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Trata-se de uma pesquisa que está acerca das tendências mundiais de caráter epidemiológico, envolvendo o ambiente e o câncer. Para a realização de pesquisas que incluem o manejo de informações de origem secundária, que envolvam os seres humanos, individual ou coletivamente, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, é imprescindível que os aspectos éticos estejam firmados e garantidos. Desta maneira, esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso Campus Universitário de Rondonópolis sob o protocolo número 12509519.6.0000.8088 e parecer 3.334.461 (Anexo 1). Assim, respeita todos aspectos éticos de pesquisa com seres humanos conforme Resolução 466/2012 (BRASIL, 2012). A relevância social da pesquisa apresenta vantagens significativas para as populações futuras, considerando que o câncer é caracterizado como um problema de saúde pública e a exposição crônica aos agrotóxicos gera externalidades negativas e situações de vulnerabilidade.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.7.1 Métodos descritivos de visualização da variável

Antes de iniciar qualquer análise estatística de um conjunto de dados foi necessário fazer uma análise descritiva. Três métodos de visualização da variável resposta foram realizados

neste trabalho. O *método de intervalos iguais*, que é a diferença entre o valor máximo e o valor mínimo da variável que é dividida pelo número de classes, obtendo-se o valor do intervalo de cada classe. O *Método dos quintis* onde intervalo de valores de cada classe é calculado por meio do ordenamento dos valores da variável, é uma forma de separar as classes em percentual de valores da variável e o M*étodo de número de desvios padrão* onde são geradas classes separadas pelo valor do desvio padrão (DUNCAN et al., 2014).

3.7.2 Autocorrelação espacial

A autocorrelação espacial (associação) é a correlação entre as observações de uma única variável estritamente atribuível a proximidade destas observações no espaço geográfico. Esta definição é resumida pela primeira lei da geografia descrita por Tobler (1970), que afirma que "todas as coisas são parecidas, mas coisas mais próximas se parecem mais que coisas mais distantes".

Atualmente, uma série de medidas de autocorrelação espacial estão disponíveis. As medidas de autocorrelação espacial lidam com a covariância ou a correlação entre as observações vizinhas de uma determinada variável. As medidas e testes de autocorrelação espacial (associação) podem ser diferenciadas pelo alcance ou escala de análise. Geralmente distingue-se entre as medidas globais e locais; as duas medidas mais utilizadas para avaliar o grau de autocorrelação espacial entre áreas são o Índice de Geary e o Índice de Moran (FISCHER; WANG, 2010).

3.7.2.1 Estatística C de Geary

A estatística C de Geary possibilita a avaliação da existência de associação entre os valores de um determinado atributo entre as áreas de uma região de estudo, levando-se em consideração a localização espacial dessas áreas. Este parâmetro varia em um intervalo de 0 a 2, onde 0 significa associação perfeita, 1 representa um comportamento aleatório e 2 indica dispersão perfeita (FISCHER; WANG, 2011).

A estatística C e Geary é calculada como:

$$\mathrm{C} = \frac{(n-1)}{2\sum_{i=1}^{n}\sum_{j\neq i}^{n} w_{ij}} \times \frac{\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{n} w_{ij}(z_i-\bar{z})(z_j-\bar{z})}{\sum_{i=1}^{n}(z_i-\bar{z})^2}$$

3.7.2.2 Índice global de Moran

Primeiramente, foi testada a autocorrelação espacial global da incidência, através do Índice Global (I), que mede o grau de associação linear entre um vetor de valores observados e a média ponderada dos valores vizinhos (spatial lag). A associação linear entre **Y** (vetor de valores observados de dimensão Nx1) e **W** (matriz ponderada) está subjacente aos processos espaciais autoregressivos, os quais são usados para expressar o mecanismo (ou processo) gerador da dependência espacial (NAJAR, 1998). O índice I de Moran é dado pela seguinte expressão:

$$I = \frac{\sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{n} w_{ij}(y_i - \bar{y})(y_j - \bar{y})}{\sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y})^2},$$

em que: *n* é o número de áreas, y_i valor observado da variável Y_i da i-ésima área, $\bar{y}$ é a média dos valores observados na região de estudo e W_{ij} os elementos da matriz de proximidade espacial **W**.

Seu resultado pode variar entre -1 e 1, sendo que para os dados com distribuição espacial aleatória, o I Moran é próximo a zero. Para aqueles que apresentam padrão espacial, os valores são positivos, próximos a 1, ou seja, áreas vizinhas apresentam comportamento similar. Já valores próximos a -1, indicam autocorrelação espacial negativa, isto é, o valor do atributo numa região não é dependente dos valores dessa mesma variável em áreas diferentes e 0 representa um comportamento aleatório (GOMES, 2011).

3.7.2.3 Índice de Moran Local (Local Indicators of Spatial Association – LISA)

Com intuito de evidenciar os locais em que a dependência espacial foi mais acentuada, e verificar com mais detalhes os diferentes regimes de associação formados foi utilizado o *Local Indicators of Spatial Association* (LISA). Este indicador demonstra o grau de autocorrelação espacial local. O coeficiente *Ii* de Moran local para uma variável y padronizada, observada na região *i*, pode ser dado pela expressão (TOBLER, 1970):

$$I_i = \frac{(y_i - \bar{y}) \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{n} W_{ij}(y_j - \bar{y})}{\sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y})^2 / n}.$$

3.7.2.4 Diagrama de Espalhamento de Moran

O Diagrama de Espalhamento de Moran local foi utilizado para comparar os quadrantes, representado pela Figura 03: Q1 (valores positivos, médias positivas) e Q2 (valores negativos, médias negativas): indicam pontos de associação espacial positiva, no sentido que uma localização possui vizinhos com valores semelhantes. Já Q3 (valores positivos, médias negativas) e Q4 (valores negativos, médias positivas): indicam pontos de associação espacial negativa, no sentido que uma localização possui vizinhos com valores distintos (DRUCK et al. 2004). Para ambos os índices, o nível de significância para a autocorrelação espacial será de 5%.

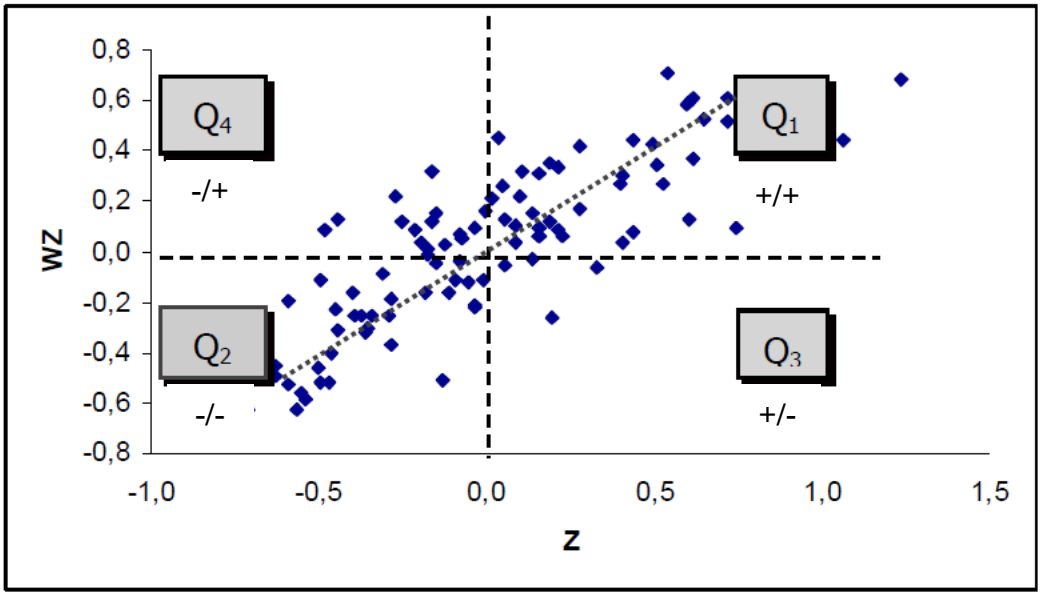

Figura 03. Modelo do diagrama de Espalhamento de Moran descrido por Druck et al. (2004).

3.7.3 Análise gráfica

A análise gráfica do Índice Local de Moran pode ser obtida através das seguintes técnicas: Box Map, que mapeia os municípios segundo os quadrantes que pertencem; LISA Map, que mostra quais municípios apresentaram dependência espacial local estatisticamente significativa quando comparada à global (valor-p 0,05); e o Moran Map, que destaca, através da divisão dos quadrantes, somente os municípios que apresentaram significância estatística (PEREIRA, 2018).

Neste estudo, foram realizados os três métodos. Primeiramente, serão plotados os Box Maps, dividindo os municípios da microrregião Sul de Mato Grosso, em cada ano separadamente. Em seguida, foram plotados os LISA Maps, que evidenciaram os municípios

que apresentarem p-valor menor que 0,01 e menor que 0,05, em cada ano. Finalmente, foram realizados os Moran Maps, para mostrar apenas os municípios que apresentaram significância estatística, porém distribuídos em seus respectivos quadrantes, coloridos com as mesmas cores que identificavam os quadrantes dos Box Maps.

3.7.4 Modelagem

Com o intuito de verificar o melhor modelo explicativo de associação das variáveis do contexto socioeconômico e ambiental, foram aplicadas quatro alternativas de modelos de regressão: regressão clássica, espacial Autoregressivo, erro espacial e o modelo espacial de Durbin.

3.7.4.1 Regressão Clássica

Um modelo de regressão baseia-se no relacionamento entre duas ou mais variáveis de forma que uma delas possa ser explicada ou ter seu valor predito por meio de outras variáveis (AZEVEDO et al., 2015). No caso de dados espaciais, havendo autocorrelação espacial, o modelo gerado deve incorporar a estrutura espacial, já que a dependência entre as observações afeta a capacidade de explicação do modelo (CÂMARA; MONTEIRO, 2001).

Para cada observação i (área: municípios da microrregião Sul do estado de Mato Grosso), com i = 1, ... n, mantém-se a seguinte relação (FISCHER; WANG, 2011):

$$Y_i = \sum_{q=1}^{Q} X_{iq}\beta_q + \varepsilon_i,$$

em que *Yi* é uma observação da variável dependente, *Xiq* é uma observação sobre uma variável explicativa (variável independente), com q = 1, ... Q, βq os coeficientes de regressão correspondentes, e εi é o erro associado as observações da variável dependente.

Na especiação da regressão clássica, os termos do erro possuem média zero, isto é, E[εi] = 0 para todo i, e são independentes e identicamente distribuídos (i.i.d). Por isso a sua variância

é constante, Var[εi] = σ^2, para todo i, e eles são não correlacionados, E[εi×εj] = E[εi]×E[εj] para $i = j$ (FISCHER; WANG, 2011).

A suposição de que as observações sejam independentes simplifica o modelo, mas no contexto de dados de área está simplificação é pouco provável que aconteça, por causa da possibilidade de dependência espacial entre os termos do erro. Uma alternativa é utilizar o modelo espacial autoregressivo misto (Spatial AutoRegressivo - SAR ou Spatial Lag Model), que atribui à variável resposta yi a autocorrelação espacial ignorada. Outra alternativa é pelo modelo do erro espacial (Spatial Error Model ou Conditional AutoRegressive - CAR), que considera os efeitos espaciais como um ruído, isto é, como um fator a ser removido (FISCHER; WANG, 2011).

3.7.4.2 Modelo Espacial Autorregressivo Misto

O modelo espacial autoregressivo misto (*Spatial Lag Model*) atribui à variável resposta Y a autocorrelação espacial ignorada. Dado que se considera a dependência espacial através da adição ao modelo de regressão de um novo termo na forma de uma relação espacial para a variável dependente (CHEN, 2013). Assumindo a forma:

$$y_i = \rho \sum_{j=1}^{n} W_{ij} y_j + \sum_{q=1}^{Q} X_{iq} \beta_q + \varepsilon_i,$$

em que: W é a matriz de proximidade espacial; Wy expressa a dependência espacial em Y; e ρ é o coeficiente espacial autoregressivo. Neste modelo a autocorrelação espacial é incorporada como componente do modelo.

3.7.4.3 Modelo de Erro Espacial

Outra forma de dependência espacial ocorre quando a dependência é obtida através do processo de erros, em que os erros das diferentes áreas podem apresentar covariância espacial (BIVAND; PIRAS, 2015), determinado da seguinte forma:

$$\varepsilon_i = \lambda \sum_{j=1}^{n} W_{ij}\varepsilon_j + u_i,$$

em que λ é o parâmetro auto-regressivo que indica a intensidade da autocorrelação espacial entre os resíduos da equação observada, esse parâmetro mensura o efeito médio dos erros dos vizinhos em relação ao resíduo da região em questão e ui é o termo do erro aleatório, tipicamente assumindo ser independente e identicamente distribuído (i.i.d.).

Modelo de Erro Espacial (MEE) pode ser visto como uma combinação do modelo de regressão padrão com o modelo autorregressivo espacial em termos do erro ε, e, portanto, seu valor esperado é igual ao modelo de regressão padrão. Para grandes amostras, as estimativas pontuais do vetor de parâmetros β, a partir do MEE é semelhante ao modelo de regressão padrão, mas em pequenas amostras pode haver um ganho de eficiência ao modelar corretamente a dependência espacial em termos do erro (BIVAND; PIRAS, 2015).

3.7.4.4 Modelo Espacial de Durbin

Uma extensão dos modelos SAR e SEM têm-se o modelo espacial de Durbin onde é incluído o "spatial lag" na variável dependente *Yi* e também na variável independente (OLINDA et al., 2013).

$$Y_i = \rho \sum_{j=1}^{n} W_{ij}y_j + \sum_{q=1}^{Q} X_{iq}\beta_q + \sum_{j=1}^{n} W_{ij}X_{iq}\theta_q + \varepsilon_i,$$

em que y contém um vetor de variáveis dependentes e **X** representa a matriz de dados contendo as variáveis independentes com um vetor de parâmetro associado β. **W** é a matriz de peso espacial e o parâmetro ρ é um coeficiente de "spatial lag" da variável resposta.

Um conjunto adicional de variáveis explicativas é adicionado ao modelo construindo um intervalo espacial das variáveis explicativas usando o produto da matriz **W X**, com os parâmetros associados θ. Este conjunto de variáveis representa variáveis explicativas construídas como medias de observações vizinhas.

3.7.5 SELEÇÃO DE MODELOS

Como não existem modelos probabilísticos exatos, sempre haverá perda de informações, fato inerente à presença da componente de aleatoriedade. Dessa forma, é necessário selecionar o modelo que melhor se adapta no ajuste de dados.

Diante disto, foi utilizada uma das metodologias mais empregadas para esse fim o critério de informação de Akaike (AIC), estando baseado na existência de um modelo real que é desconhecido, dessa forma busca quantificar a diferença entre o modelo avaliado e esse modelo real desconhecido. Onde o melhor modelo é aquele que apresentar o menor valor de AIC.

As análises foram realizadas por meio do software estatístico R, (R CORE TEAM, 2019) com auxílio dos pacotes *geoR, POT, spatialExtremes, spatial e spdep*.

4. RESULTADOS

A análise descritiva das variáveis mortalidade por câncer e a taxa de mortalidade por câncer de 2006 a 2016, utilizando o método dos intervalos iguais, o método dos quintis e o número de desvios padrão, são apresentadas nas Tabelas 02 e 03. Ao observar na Tabela 02, o valor máximo de mortalidade por câncer ocorreu em 2013 com 224 óbitos, havendo municípios que não registraram óbito, representado pelo valor mínimo zero nos anos de 2006, 2008, 2009 2010, 2012, 2013, 2014 e 2016. O ano que alcançou a maior média da mortalidade por câncer foi 2015 com 22,58 óbitos, permitindo a análise do aumento da mortalidade ao longo do tempo. Ainda na Tabela 02 ao observar o ano de 2013 nota-se a maior variância (2479,81), maior assimetria (3,51), e maior desvio padrão (49,8) demonstrando que os dados estão distribuídos de maneira heterogênea nos municípios.

Tabela 02. Análise descritiva da mortalidade por câncer no período de 2006 a 2016 na microrregião Sul de Mato Grosso, Brasil.

	2006	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**
Valor Mínimo	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Valor Máximo	122	143	153	153	153	195	217	224	200	211	214
1º Quartil	5,5	3	4	4	4,5	2,5	5	4	4	4	3
3º Quartil	15	13,5	15	16	14,5	16	15	15,5	14	17,5	16,5
Média	15,32	15,42	16,47	17,11	17,37	19,26	21,74	21,58	21,53	22,58	22,21
Mediana	8	8	7	6	9	10	10	9	9	9	10
Variância	714,23	997,81	1139,6	1136,1	1135,58	1869,2	2324,43	2479,81	1995,71	2190,15	2310,62
Desvio Padrão	26,73	31,59	33,76	33,71	33,7	43,23	48,21	49,8	44,67	46,8	48,07
Assimetria	3,31	3,44	3,45	3,41	3,4	3,51	3,47	3,51	3,33	3,41	3,32
Curtose	10,39	11,02	11,09	10,92	10,83	11,38	11,17	11,38	10,43	10,84	10,36

Contudo, na Tabela 03 é possível observar que a taxa de mortalidade por câncer, no período de estudo, obteve seu valor mínimo em 2006 (12,39 óbitos por 100.000 habitantes) e seu valor máximo em 2009 (273,72 óbitos por 100.000 habitantes), com a maior média obtida em 2015 (86,44 óbitos por 100.000 habitantes). Ao avaliar a taxa de mortalidade por câncer, por meio do intervalo de valores, *método dos quintis*, ao separar as classes em percentual de valores da variável taxa de mortalidade, o ano 2012 apresenta destaque, com o maior valor do terceiro quartil (101,39) representando que 75% dos dados são menores ou iguais a este valor, e maior mediana (87,12) com 50% das observações abaixo e 50% das observações acima do valor representado.

Tabela 03. Análise descritiva da taxa de mortalidade por câncer, por 100.000 habitantes, no período de 2006 a 2016 na microrregião Sul de Mato Grosso, Brasil.

	Taxa 2006	Taxa 2007	Taxa 2008	Taxa 2009	Taxa 2010	Taxa 2011	Taxa 2012	Taxa 2013	Taxa 2014	Taxa 2015	Taxa 2016
Valor Mínimo	12,39	26,14	19,18	26,14	25,92	26,14	26,64	26,64	26,64	24,78	25,57
Valor Máximo	204,8	102,28	182,48	273,72	230	182,48	182,48	182,48	182,48	182,48	182,48
1º Quartil	51,5	44,74	45,7	51,02	57,58	46,42	54,69	56,35	59,05	62,66	56,72
3º Quartil	87,49	82,24	91,49	95,84	93,56	86,81	101,39	97,66	95,9	107,8	103,72
Média	72,72	60,94	71,93	81,54	82,08	68,38	81,87	82,39	81,14	86,44	82,65
Mediana	61,24	55,68	61,94	78,27	76,71	62,39	87,12	81,88	79,55	78,74	83,52
Variância	1786,35	552,77	1471,14	2818,91	2061,77	1388,85	1435,14	1349,01	1170,76	1578,8	1445,86
Desvio Padrão	42,27	23,51	38,36	53,09	45,41	37,27	37,88	36,73	34,22	39,73	38,02
Assimetria	1,56	0,24	1,12	2,35	1,7	1,31	0,59	0,84	1,11	0,53	0,63
Curtose	2,67	-1,35	1,17	6,18	3,39	2,03	0,4	0,7	1,64	0,18	0,28

Nas Tabelas 04, 05 e 06 são apresentadas as estatísticas descritivas acerca das variáveis de produtividade agrícola, porcentagem de área plantada por soja, algodão e milho na região do estudo. Na Tabela 04, observa-se que ocorreu o crescimento do cultivo de soja ao longo dos anos e tendo como cultivo temporário predominante com o valor de 100% da área plantada nos anos de 2014, 2015 e 2016 e com a maior média registrada no ano de 2016 (60,33). No ano de 2006 observa-se que ocorreu a maior variância (828,61) e maior heterogeneidade da amostra, representada pelo maior valor do desvio padrão (28,79) de forma que os municípios utilizavam formas variadas de cultivo. Acerca da assimetria, nos anos de 2014 e 2015 apresentaram os valores positivos, ou seja, representaram distribuição desigual com valores altos e baixa frequência da porcentagem de área plantada por soja nos municípios do estudo.

Tabela 04. Análise descritiva da porcentagem de área plantada por soja no período de 2006 a 2016 na microrregião sul de Mato Grosso, Brasil.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Valor Mínimo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Valor Máximo	84,62	80,04	79,39	77,95	74,02	77,99	71,06	72,38	100	100	100
1º Quartil	49,3	44,23	46,3	44,88	49,18	48,69	44,57	48,35	54,12	52,1	55,67
3º Quartil	75,06	63,92	69,28	70,92	70,33	66,63	63,62	65,83	66,77	66,39	67,7
Média	56,89	50,03	51,58	52,53	52,56	50,62	48,53	52,39	58,98	57,17	60,33
Mediana	70,78	60,02	60,28	62,22	61,49	58,77	56,71	60,23	57,19	59,22	58,91
Variância	828,61	611,72	633,16	680,53	618,55	594,56	537,92	476,74	374,43	364,94	388,54
Desvio Padrão	28,79	24,73	25,16	26,09	24,87	24,38	23,19	21,83	19,35	19,1	19,71
Assimetria	-1,04	-1,05	-1,14	-1,09	-1,32	-1,2	-1,27	-1,42	0,94	0,83	-1,01
Curtose	0,38	0,1	0,02	0,21	0,28	0,12	0,18	0,78	2,8	2,67	2,78

Tabela 05. Análise descritiva da porcentagem de área plantada por algodão no período de 2006 a 2016 na microrregião sul de Mato Grosso, Brasil.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Valor Mínimo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Valor Máximo	31,79	37,21	38,9	38,96	29,18	37,95	34,64	29,93	26,34	27,16	21,26
1º Quartil	0,38	2,03	1,01	0,12	0,1	2,73	4,67	3,57	4,33	1,31	0,72
3º Quartil	11,86	17,32	18,21	0,84	12,19	18,85	16,39	8,94	10,04	8,86	10,82
Média	8,59	11,32	10,77	4,65	8,7	12,79	11,62	7,34	7,8	6,7	6,76
Mediana	8,51	10,46	7,93	0,39	6,2	11,55	10,94	6,49	6,77	4,12	4,56
Variância	70,72	112,68	122,59	115,25	84,98	129,47	97,39	51,96	46,8	56,07	48,39
Desvio Padrão	8,41	10,62	11,07	10,74	9,22	11,38	9,87	7,21	6,84	7,49	6,96
Assimetria	1	0,73	0,9	2,12	0,83	0,63	0,7	1,55	1,04	1,32	0,71
Curtose	0,69	0,38	0,12	3,28	0,6	0,56	0,33	2,52	0,66	0,93	0,84

Ao analisar a Tabela 05, observa-se que ocorreu a diminuição do cultivo de algodão ao longo dos anos e tendo como cultivo temporário com seu maior valor de área plantada nos anos de 2008 e 2009 (38,9 e 38,96 respectivamente), com a maior média registrada no ano de 2011 (12,79). No ano de 2011, também, observa-se que ocorreu a maior variância (129,47) e maior heterogeneidade dos dados, representada pelo maior valor do desvio padrão (11,38).

Na Tabela 06, apresenta-se a estatística descritiva da porcentagem de área plantada por milho, em que a análise permite observar que durante o período de 2006 a 2016 os municípios da microrregião Sul apresentaram em sua quase totalidade o cultivo temporário do milho, com a porcentagem zero nos anos de 2006 e 2011. Em relação à média, observa-se que ela aumenta durante o período dos anos, com seu maior valor representado pelo ano de 2015 (27,59), juntamente com o primeiro e terceiro quartil, com maior valor no ano de 2015 (23,88 e 29,5 respectivamente).

Tabela 06. Análise descritiva da porcentagem de área plantada por milho no período de 2006 a 2016 na microrregião sul de Mato Grosso, Brasil.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Valor Mínimo	0	1,93	2,02	1,58	1,6	0	2,74	18,31	10,81	12,82	9,17
Valor Máximo	45,8	26,77	26,37	24,39	41,67	41,67	41,67	62,5	52,63	52,63	52,63
1º Quartil	7,54	11,05	10,68	12,8	17	14,44	17,91	20,18	22,86	23,88	21,92
3º Quartil	16,02	21	21,29	20,61	23,38	20,54	24,52	26,21	28,23	29,5	27,57
Média	13,32	16,34	15,36	16,61	20,52	17,16	21,91	25,08	26,39	27,59	25,6
Mediana	11,1	18,53	17,6	16,97	21,4	18,51	23,24	22,17	24,08	25,81	25,74
Desvio Padrão	10,75	7,77	7,05	5,86	7,65	8,42	8,06	9,66	9,31	8,33	8,58
Assimetria	1,4	0,35	3,69	0,78	0,26	0,58	0,03	2,99	1,29	1,21	1,21
Curtose	1,89	-1,24	12,31	0,04	2,19	2,18	0,93	8,89	1,69	2,09	3,06

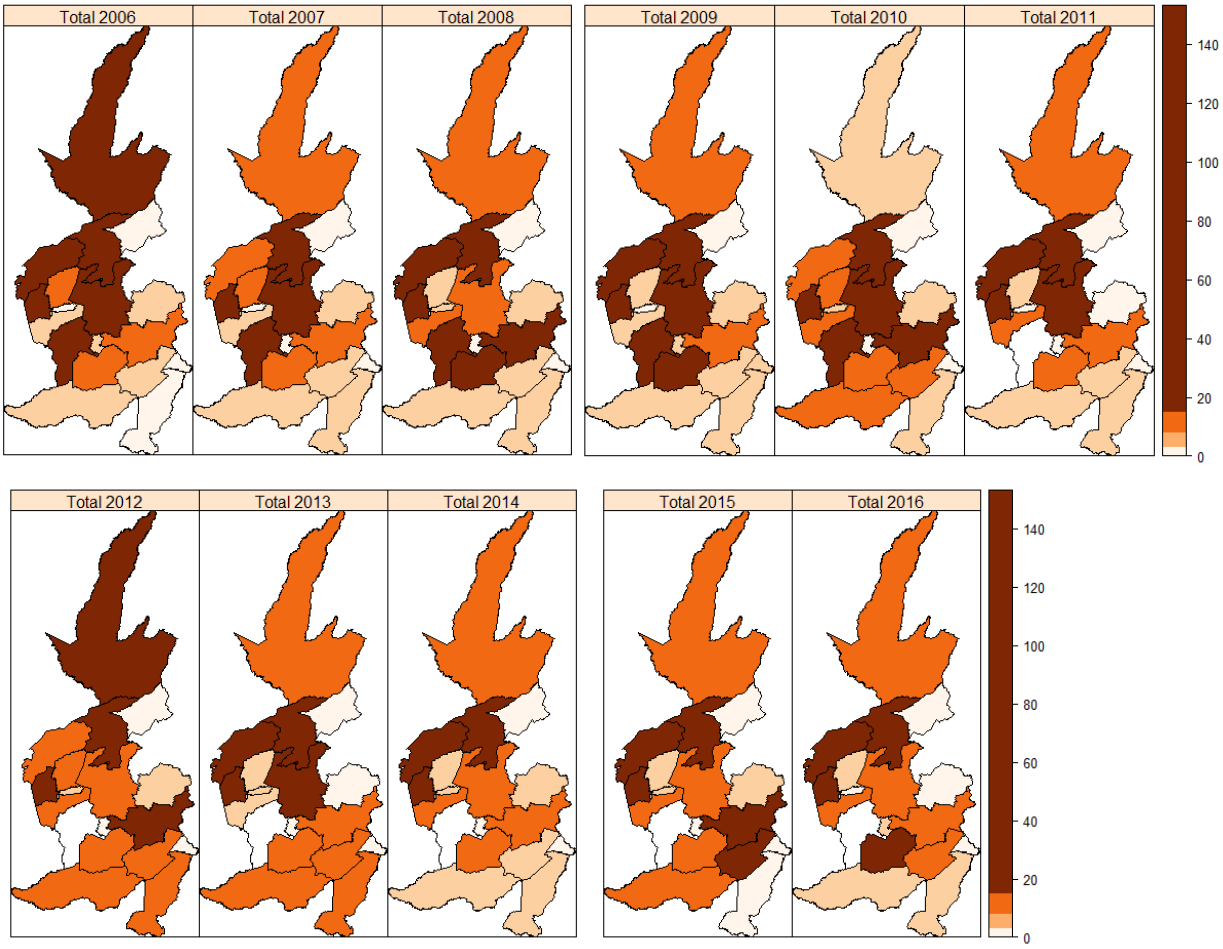

Figura 04. Distribuição espacial da mortalidade por câncer no período de 2006 a 2016 na microrregião Sul de Mato Grosso, Brasil.

Contudo, a Figura 04, apresenta a variabilidade dos valores obtidos para mortalidade por câncer na microrregião Sul de Mato Grosso. Em relação à distribuição espacial da mortalidade por câncer, referente ao período do estudo, com a utilização do *Kernell Estiamation*, observa-se uma identificação fragmentada dos agregados espaciais, representados pelos municípios da microrregião de estudo. Infere-se que o ano de 2013 obteve o maior valor de mortalidade por câncer (total de 224 óbitos) representando uma distribuição espacial homogênea em grande parte da área de estudo. Concernente, a análise da estimativa de *Kernell*, é possível inferir que ocorre uma transição na distribuição dos dados, de forma que nos anos de 2006, 2008 e 2009 seis municípios se destacam em relação a mortalidade por câncer e que nos anos de 2014, 2015 e 2016 ocorre uma distribuição espacial desigual na área de estudo. Ainda é possível observar que municípios específicos alcançam um padrão elevado de mortalidade por câncer, em relação aos outros municípios pertencentes da microrregião, com destaque para os municípios de Primavera do Leste e Campo Verde.

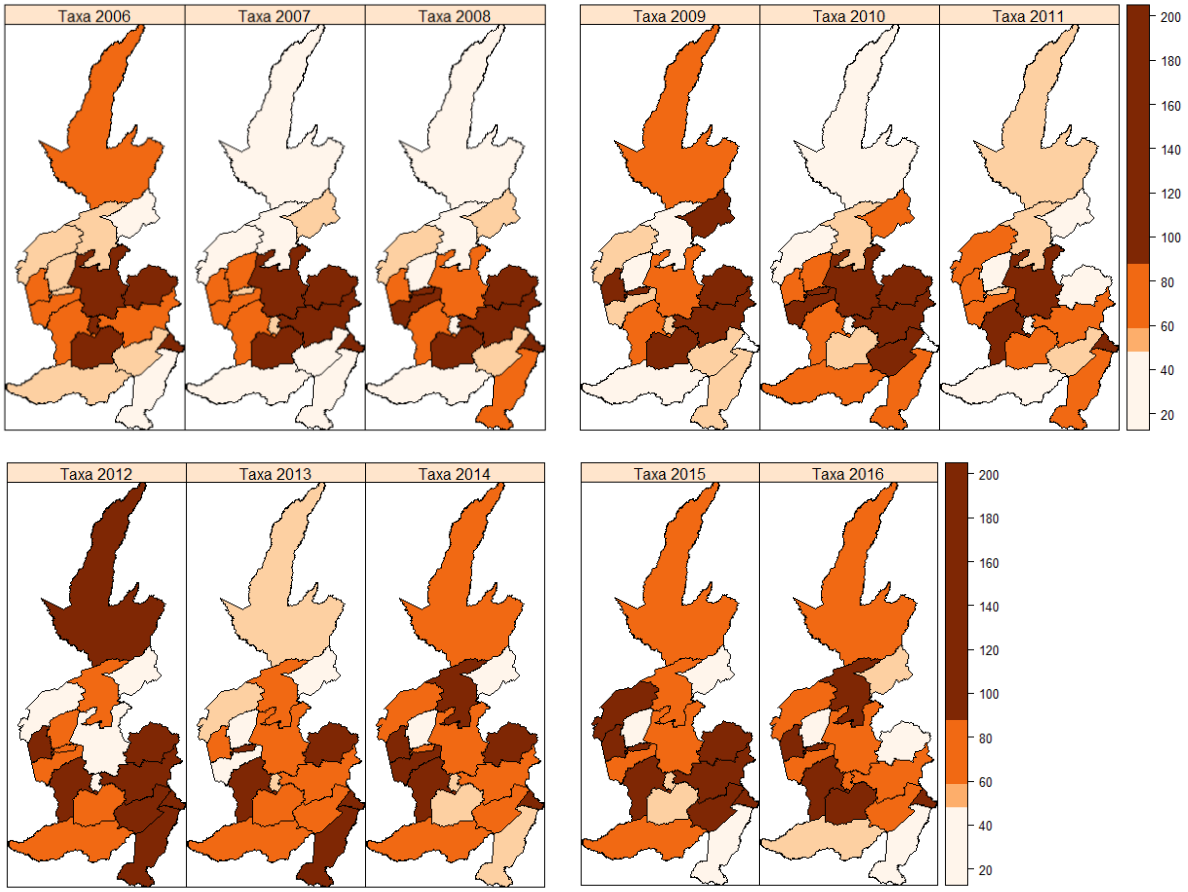

Figura 05. Distribuição espacial da taxa de mortalidade por 100 mil habitantes por câncer no período de 2006 a 2016 na microrregião Sul de Mato Grosso.

Os resultados apresentados na Figura 05 acerca da taxa de mortalidade por câncer por 100 mil habitantes, nos municípios integrantes da microrregião Sul do Mato Grosso, compreendendo homens e mulheres diagnosticados conforme a décima edição da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) no período selecionado de 2006 a 2016. É possível verificar a demonstração gráfica dos dados, possibilitando avaliar padrões específicos de distribuição das diferentes taxas de mortalidade, assim como, os municípios com as maiores taxas e a relação existente entre o período do estudo.

Ainda na Figura 05, pode-se observar a variabilidade dos valores obtidos para as taxas de mortalidade, algumas das áreas com maiores valores situam-se com comportamento diferente ao longo dos anos do estudo. Em relação à distribuição espacial com a utilização da abordagem pelo Estimador de Intensidade (Kernell Estiamation), observa-se em 2009 uma representatividade heterogênea, com a maior variância (2818,91) e assimetria 2,35) dos dados (Tabela 03). Infere-se que o ano de 2012 ocorreu a maior representação espacial de municípios

com a taxa de mortalidade acima de 100 óbitos por cem mil habitantes e em 2015 a taxa de mortalidade, representa a maior média com a menor assimetria (0,53) dos dados (Tabela 03).

De acordo com Alves Júnior (2011) cada vez mais estão sendo realizados estudos para analisar no âmbito espacial e temporal a distribuição das doenças, com intuito de favorecer a introdução de novas práticas, instrumentos ou formas de realizar a atenção à saúde, de maneira mais eficiente, integrada e equitativa. Assim, a análise espacial tem sido considerada uma ferramenta promissora na identificação de áreas prioritárias para o conhecimento da situação de saúde e de suas possíveis intervenções, (RODRIGUES et al., 2014).

A Tabela 07 apresenta a estatística I de Moran, podendo observar que nos anos de 2006, 2007, 2008, 2010, 2012 e 2013 os valores são maiores que zero, representando aglomeração. Desta maneira, rejeita hipótese nula, ou seja, existe autocorrelação espacial de forma que os dados não são distribuídos ao acaso. Diferentemente dos anos 2009, 2011, 2014, 2015 e 2016 que apresentam valores da estatística I de Moran menor que zero, representando dispersão, não existindo autocorrelação espacial.

Tabela 07. Descrição da estatística I de Moran, variância e valor-p em função da taxa de mortalidade por câncer nos municípios da microrregião Sul de Mato Grosso, Brasil no período de 2006 a 2016.

Ano	Estatística I Moran	Variância	Valor-p
2016	-0,0891	0,0041	0,7000
2015	-0,1579	0,0226	0,7519
2014	-0,0716	0,0194	0,5461
2013	0,1725	0,0210	0,0480
2012	0,0476	0,0216	0,2413
2011	-0,0132	0,0187	0,3785
2010	0,2338	0,0163	0,0118
2009	-0,0836	0,0114	0,6037
2008	0,0612	0,0202	0,2058
2007	0,1853	0,0246	0,0426
2006	0,2066	0,0176	0,0241

A Figura 06 apresenta o diagrama de espalhamento de Moran, uma maneira adicional de visualizar a dependência espacial. Trata-se de um diagrama construído com base nos valores normalizados (valores de atributos subtraídos de sua média e divididos pelo desvio padrão) e permite analisar o comportamento da variabilidade espacial. Comparara-se os valores normalizados do atributo numa área com a média dos seus vizinhos, construindo um gráfico bidimensional de *z* (valores normalizados) por *wz* (média dos vizinhos), que é dividido em quatro quadrantes. A análise do diagrama de espalhamento de Moran é apresentada na Figura 02, com sua interpretação acerca dos quadrantes da seguinte maneira Q1 (valores positivos,

médias positivas) e Q2 (valores negativos, médias negativas) indicam pontos de associação espacial positiva, no sentido que uma localização possui vizinhos com valores semelhantes. Enquanto Q3 (valores positivos, médias negativas) e Q4 (valores negativos, médias positivas) indicam pontos de associação espacial negativa, no sentido que uma localização possui vizinhos com valores distintos.

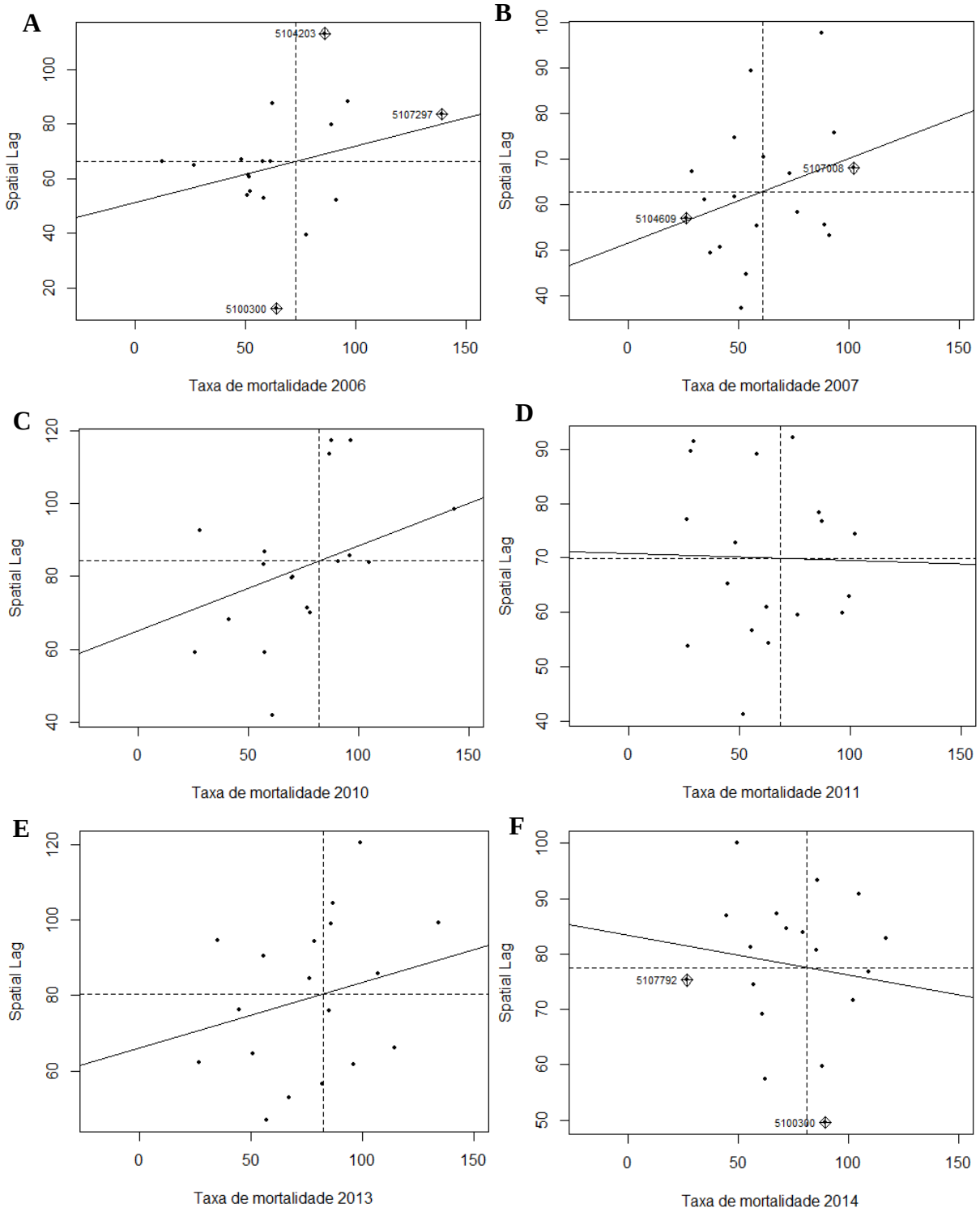

Figura 06. Diagrama de espalhamento de Moran para a taxa de mortalidade por câncer no ano de 2006 (A), 2007 (B), 2010 (C), 2011 (D), 2013 (E) E 2014 (F) na microrregião Sul de Mato Grosso, Brasil.

Portanto, na Figura 06 e Figura 07 são apresentados os diagramas de espalhamento de Moran no respectivo período do estudo, de forma, que é possível analisar espacialmente a possibilidade da influência significativa da taxa de mortalidade por câncer, entre os municípios destacados, na Figura 06 A, no quadrante Q1 identificados como (5104203) Guiratinga e (5107297) São José do Povo com o padrão de associação espacial positiva para a taxa de mortalidade por câncer no ano de 2006.

A Figura 06 B representa os municípios de Poxoréo (5107008) localizado no quadrante Q1 e o município de Itiquira (5104609) localizado no quadrante Q2, apresentando o padrão de associação espacial positiva para a taxa de mortalidade por câncer. No entanto, ao analisar as Figuras 06 C, D e E não são observados pontos de associação espacial, no sentido que nos anos de 2010, 2011 e 2013 os municípios da microrregião Sul não possuíram vizinhos com associação espacial, tanto positiva quanto negativa, relacionada a taxa de mortalidade por câncer.

Contudo, ao visualizar a Figura 06 F, têm-se o município de Santo Antônio do Leste (5107792) localizado no quadrante Q2, de maneira que no ano de 2014 este município apresentou associação espacial positiva, com tendência a influenciar os municípios vizinhos. Ainda acerca da Figura 06 F Alto Araguaia (5100300), localizado no quadrante Q3, apresentou associação espacial negativa, apresentando valores distintos dos demais municípios.

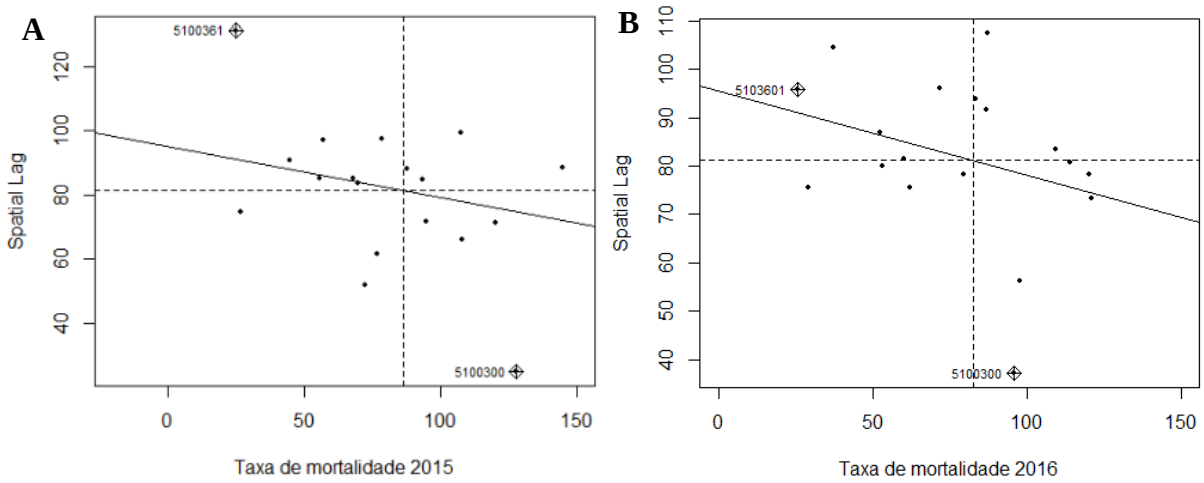

Figura 07. Diagrama de espalhamento de Moran para a taxa de mortalidade por câncer no ano de 2015 (A) e 2016 (B) na microrregião Sul de Mato Grosso, Brasil.

Por conseguinte, na Figura 07 A e B o município de Alto Araguaia (5100300) está localizado no quadrante Q3, já Dom Aquino (5100361) está localizado no quadrante Q4, o que representa associação espacial negativa, corroborando com os valores negativos para os anos de 2015 e 2016 obtidos pela estatística I de Moran, apresentada na Tabela 07.

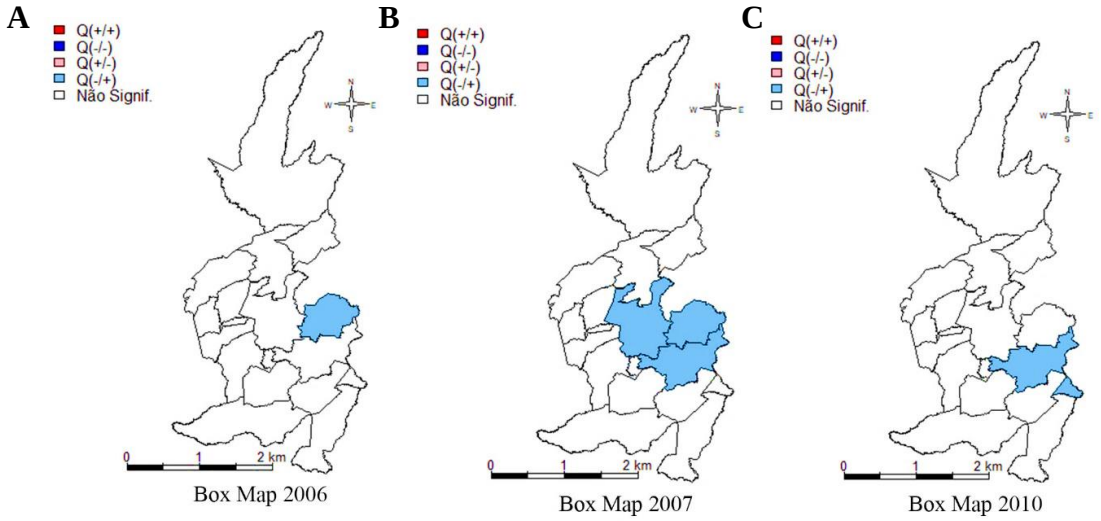

Figura 08. Box Map da taxa de mortalidade por câncer na microrregião Sul de Mato Grosso, Brasil, nos anos de 2006 (A), 2007 (B) e 2010 (C).

No Box Map, Figura 08, que é uma extensão do diagrama de espalhamento de Moran, os municípios representados em azul indicam pontos de associação espacial negativa, no sentido que uma localização possui vizinhos com valores distintos, gerando discrepância na taxa de mortalidade por câncer. Na Figura 08 A o município de Tesouro apresenta a determinada característica, na Figura 08 B Tesouro, Poxoréo e Guiratinga apresentam associação espacial negativa também representado na Figura 08 C com os municípios de Araguainha e Guiratinga. Além de possibilitar a inferência de que as áreas em branco não apresentam correlação espacial significativa.

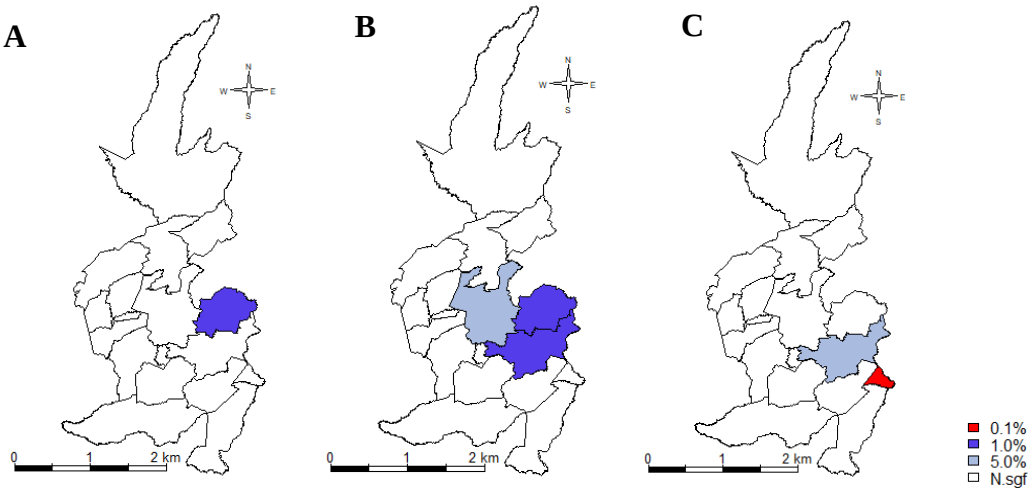

Figura 09. LISA Map da taxa de mortalidade por câncer na microrregião Sul de Mato Grosso, Brasil, nos anos de 2006 (A), 2007 (B) e 2010 (C).

No LISA Map, Figura 09 (A, B, C), que representa a dependência espacial local estatisticamente significativa quando comparada à global (valor-*p* <0,05) visualizando que nos anos de 2006 (A) e 2007 (B) a correlação apresentada foi de 1,0% para os municípios de Tesouro e Guiratinga. Nos municípios representados pela Figura 07 a dependência da taxa de mortalidade por câncer observada nos municípios vizinhos é ainda mais forte. Ao analisar a Figura 09 C o município de Araguainha apresentou correlação local significativa a 0,1% em função da taxa de mortalidade por câncer.

Na Tabela 08, tem-se a representação através do coeficiente de correlação de Spearman, medida de correlação não paramétrica, da mortalidade por câncer e a correlação com as variáveis ambientais no período de 2006 a 2016 na área do estudo. Portanto, observa-se o valor-p com maior significância para a porcentagem de área plantada por algodão (0,44), seguido pela porcentagem de área plantada por soja e com menor representatividade a porcentagem de área plantada por milho. No estudo desenvolvido por Pignati et al. (2014) que verificou a correlação entre agravos a saúde e a exposição a agrotóxicos em municípios do Mato Grosso, Brasil, no ano de 2012 um hectare de algodão foi o cultivo que apresentou a maior média de consumo de agrotóxicos em relação à média por hectare de soja e de milho.

Tabela 08. Coeficiente de correlação de Spearman, com valor-*p* < 0,05, da mortalidade por câncer em função das variáveis ambientais no período de 2006 a 2016 na microrregião sul de Mato Grosso, Brasil.

	Óbitos por Câncer	Porcentagem de área plantada por soja	Porcentagem de área plantada por algodão	Porcentagem de área plantada por milho
Óbitos por Câncer	1,00	0,13	0,44*	0,07
Porcentagem de área plantada por soja	0,13	1,00	0,08	0,07
Porcentagem de área plantada por algodão	0,44*	0,08	1,00	0,02
Porcentagem de área plantada por milho	0,07	0,07	0,02	1,00

*correlação estatisticamente significativa a 5% (valor-p <0,05).

Ao analisar o modelo de regressão, que é baseado no relacionamento entre duas ou mais variáveis de forma que uma delas possa ser explicada ou ter seu valor predito por meio de outras variáveis, é observado na Tabela 09 que os resíduos seguem a normalidade e ao avaliar o valor-p, considerando o Critério de Akaike (AIC) em relação ao Modelo de Regressão Linear Clássico (REC), este modelo representa o menor valor encontrado para as covariáveis.

Ressalta-se que mesmo as outras análises realizadas como o Modelo de Regressão Espacial Autoregressivo (SAR), o Modelo do Erro Espacial (MEE) e o Modelo Espacial de Durbin (SDM) com sua apresentação não significativa estatisticamente, estas análises

descreveram valores positivos com o valor-p menor que zero, o que também corrobora para a relevância da análise da correlação das covariáveis porcentagem de área plantada de soja e densidade populacional (habitantes/km^2) em função da mortalidade por câncer na área de estudo.

Tabela 09. Modelos ajustados de regressão espacial e de erro espacial tendo como variável dependente a mortalidade por câncer na microrregião sul de Mato Grosso no período de 2006 a 2016 em função das covariáveis.

Covariáveis	**Modelos Ajustados**							
	REC	**Valor-*p***	**SAR**	**Valor-*p***	**MEE**	**Valor-*p***	**SDM**	**Valor-*p***
Intercepto	-29,2226	0,7049	-39,356	0,5135	-25,550	0,6574	-28,329	0,3370
Soja	0,7102	**<0,001**	0,7065	**<0,001**	0,7223	**<0,001**	0,6018	**0,0027**
Algodão	0,3355	0,4366	0,2618	0,4666	0,3399	0,2829	0,6323	0,2365
Milho	0,5733	0,2843	0,4945	0,2408	0,5927	0,1152	0,4779	0,2773
Densidade Pop.	3,5921	**<0,001**	3,6338	**<0,001**	3,6666	**<0,001**	3,3595	**<0,001**
IDH	-23,3034	0,8367	-7,1753	0,9368	-24,199	0,7734	45,651	0,6866
GINI	-21,1809	0,8039	-23,080	0,7183	-30,051	0,6292	-50,176	0,4331
PIB	-0,0001	0,3998	-0,0001	0,4127	-0,0001	0,2528	-0,0003	0,1263
AIC	152,29	-	154,16	-	154,21	-	159,57	-
Rho	-	-	0,0887	0,7159	-0,1095	0,774	0,1746	0,6249
Análise dos resíduos	0,9596	0,5639	0,2511	0,6163	0,1224	0,7265	0,0784	0,7795

Legenda: Modelos: REC – Modelo de Regressão Espacial Clássico; SAR – Modelo de Regressão Espacial Autoregressivo; MEE – Modelo do Erro Espacial; SDM – Modelo Espacial de Durbin, Covariáveis: Soja – porcentagem de área plantada de soja; Algodão – porcentagem de área plantada com algodão; Milho – porcentagem de área plantada com milho; Densidade pop, – densidade populacional (habitantes /km^2); IDH – Índice de Desenvolvimento Humano; GINI – Índice de Gini; PIB – média do PIB *per capita* dos municípios do estudo; AIC – Critério de Akaike,

Assim, é possível caracterizar, estatisticamente, a correlação entre a variável de produtividade agrícola (porcentagem de área plantada de soja) e a variável socioeconômica (densidade populacional) com a mortalidade por câncer na microrregião Sul de Mato Grosso, Brasil, conforme apresentado na Tabela 09. De forma que o cultivo da soja seja uma atividade agrícola predominante na região, e dependente do uso de agrotóxicos, os municípios com maior densidade populacional permitem uma maior exposição direta e indireta aos agrotóxicos e pelo fato da existência da correlação destas variáveis com a mortalidade por câncer na área do estudo, existindo a convergência do impacto do uso dos agrotóxicos com a saúde humana.

Importante destacar que as variáveis socioeconômicas IDH, Índice de Gini e PIB Municipal não foram estatisticamente significativas pelo valor-p maior que zero em função da variável dependente mortalidade por câncer.

5. DISCUSSÃO

O uso dos agrotóxicos, conforme descreve Soares et al., (2005) é um caso típico de externalidade negativa, onde um ou mais produtores são as fontes, e um ou mais consumidores são os receptores das externalidades. Este contexto tem impactado a saúde pública de forma importantemente ampla no país. Seja pela intoxicação direta de trabalhadores rurais e agricultores, seja pela ingestão de alimentos contaminados ou por envenenamento indireto, os problemas de saúde causados pelos agrotóxicos têm sido multiplicados nos últimos anos (DUTRA; SOUZA, 2017).

Municípios cercados por grandes plantações ou próximos à zona rural, como ocorre em regiões do Brasil, especialmente no Mato Grosso, com predomínio do modelo agrícola baseado na monocultura e voltado para o abastecimento do mercado internacional, representam uma distribuição do risco a saúde que ocorre de modo desigual neste território, atingindo as comunidades rurais ou urbanas que são continuamente influenciadas por este tipo de agricultura (SOUZA et al., 2017).

Concernente aos resultados apresentados, é factível que a microrregião Sul de Mato Grosso apresenta seu potencial para o agronegócio, com ampla utilização do solo por monocultivos, destacando os cultivos de soja, milho e algodão com tendência exportadora. A inferência da existência de correlação entre as variáveis ambientais e de saúde corroboram ainda mais para a existência de externalidades negativas direcionadas a população residente nesta área geográfica.

A contaminação do ambiente por agrotóxicos está relacionada à aplicação no campo, onde diversos produtos, com alto poder de toxidade são registrados para uso em algumas culturas e, devido à alta eficácia deles, os mesmos são aplicados em outras culturas para as quais não são recomendados (DELLAMATRICE; MONTEIRO, 2014). Outro aspecto que necessita destaque é a superdosagem, em que o produtor buscando maior eficiência aplica doses maiores que as recomendadas pelo fabricante, as quais são determinadas em estudos ecotoxicológicos sobre o comportamento dos princípios ativos tanto no ambiente quanto em organismos (BALSAN et al., 2019).

Contudo, Pignati et al. (2014) estabelece que as previsões de contaminação ambiental e intoxicações humanas poderão ser inferidas conforme o tipo de lavoura predominante no município (soja, milho, cana e algodão), os tipos de agrotóxicos utilizados e suas toxidades agudas e crônicas, servindo de alerta aos agentes da vigilância em saúde.

Assim, os estudos ecológicos ao utilizar populações inteiras e áreas geográficas específicas aliados a adequação dos métodos estatísticos ampliam a capacidade da obtenção de estimativas imparciais de associações exposição-resultado e estatísticas de teste para a significância das medidas de análise espacial e desta forma, correlacionar a mortalidade por câncer além de ampliar a representação dos riscos de câncer em relação as medidas de exposição, como exposição cumulativa, variáveis temporais, idade na primeira exposição ou tempo desde a primeira exposição, podendo-se permitir revisões e aplicações futuras quando disponíveis, (IARC, 2019).

Diante disto, estudos de variações espaciais de incidência de eventos são considerados uma ferramenta inovadora para compreensão, previsão, busca etiológica, prevenção e monitoramento de doenças e avaliação de impactos de intervenções e identificação de áreas prioritárias para as intervenções em saúde (CAVICCHIOLI NETO et al., 2004).

Ao mesmo tempo, permite o desenvolvimento científico e gera possibilidades para a implementação de medidas emergenciais de caráter prudente, com base em análises estatísticas de evidências de potenciais danos à saúde de indivíduos, grupos e do meio ambiente. O Princípio da Precaução insere-se neste contexto como um importante instrumento a ser acionado ao considerar esta catástrofe silenciosa que representa a utilização indiscriminada de agrotóxicos no Brasil, (GASPARINI; VIEIRA, 2010).

Resultados apresentados no estudo desenvolvido por Parrón et al. (2014) apoiam a correlação apresentada, indicando que o risco de câncer em diferentes órgãos (cérebro, pulmão, mama, ovário, bexiga cólon e reto, próstata, hematológicos como leucemia, mieloma múltiplo e linfoma Hodgkin, linfático e imune com o linfoma não-Hodgkin, e o melanoma) aumentam com a exposição a agrotóxicos na população em geral. Assim, a exposição ambiental a agrotóxicos (ou exposições simultâneas a múltiplos agrotóxicos) pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de câncer. O risco de câncer na população geral é qualitativo e quantitativamente diferente do risco profissional devido a diferenças importantes na rota, dosagem, duração e frequência de exposição a agrotóxicos.

No estudo desenvolvido por Silva et al., (2015), que utilizou como metodologia a análise univariada de dados espaciais para investigação da autocorrelação espacial global das taxas de mortalidade por câncer de próstata nos estados brasileiros, no período de 2005 a 2009, os pesquisadores apresentaram que entre as variáveis agrícolas, foi possível estabelecer correlação positiva entre toneladas de soja e de milho produzidas e a mortalidade por câncer de próstata.

Entretanto, no estudo desenvolvido por Saad-Hussein et al. (2019) sobre a exposição ocupacional a agrotóxicos, em que este fato pode resultar em danos significativos ao DNA, caracterizou um evento inicial no processo de carcinogênese química. Apoiado, também, pelo estudo de Wafa et al. (2013), que examinou os efeitos bioquímicos dos agrotóxicos em indivíduos residentes no norte da Tunísia e seu perfil hematológico, parâmetros lipídicos, marcadores séricos de nefrotoxicidade e hepatotoxicidade. Como resultado no grupo de estudo, os parâmetros biológicos variam significativamente com a idade dos usuários e com a duração da exposição aos agrotóxicos, correlações significativas entre vários marcadores biológicos foram encontradas. Com destaque, para a ausência de correlações observadas entre os biomarcadores estudados para jovens agricultores, enquanto correlações positivas foram observadas em agricultores mais velhos.

No estudo desenvolvido por Gómez-Barroso et al., (2016) foram investigados os efeitos da exposição a culturas agrícolas que são geralmente tratadas com agrotóxicos sobre o risco de câncer infantil, considerando diferentes tipos de culturas. As descobertas dos pesquisadores apoiam a hipótese de que morar próximo a plantações pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de tumores malignos na infância. As análises apresentam um risco excessivo de câncer infantil entre crianças que vivem nas proximidades das plantações. Por fim, os pesquisadores propuseram a um índice para avaliar a exposição aos agrotóxicos e a possível associação com o câncer infantil, o *Global Crop Index*.

Portanto, ao realizar a análise espacial e estabelecer a existência da correlação entre a exposição humana aos agrotóxicos e a mortalidade por câncer propõe-se com esta metodologia como modelo para novos estudos e ampliação da correlação encontrada, de forma a possibilitar a inferência das características loco-regionais com o risco do desenvolvimento do câncer em diferentes órgãos. Ainda, possibilita a aplicação do modelo proposto, pelos gestores ambientais e em saúde, no desenvolvimento de planos regionais de prevenção e promoção da saúde a população exposta aos riscos, evidenciados na análise espacial, tanto para exposições ocupacionais quanto para exposições não ocupacionais.

Consequentemente, pesquisas acerca da correlação entre a exposição humana aos agrotóxicos e o desenvolvimento de câncer ainda necessitam de métodos de pesquisa robustos, apoiados pela estatística, como a estatística espacial, aliado a avaliações objetivas acerca da utilização dos agrotóxicos e do uso de índices validados, possibilitando ações de gestão ambiental e em saúde de forma a minimizar as externalidades negativas.

6. CONCLUSÃO

A interdisciplinaridade entre a Gestão Ambiental e a Saúde Coletiva se convergem direcionadas a entender os fenômenos multicausais que interferem no processo saúde-doença, ainda mais, se tratando da segunda maior causa de morte no Brasil e no mundo, que é o câncer. Pensar no ambiente e como são geradas as externalidades negativas no ecossistema, remete ao fato de que os impactos na saúde humana, na vegetação e aos animais são existentes e podem ser mensurados, com a aplicabilidade e rigor da prática científica.

Portanto, a área do estudo, a microrregião Sul do estado de Mato Grosso, representada pelo poder econômico aliado a alta produtividade agrícola, encontra-se em um inerente antagonismo com a existente correlação da exposição humana aos agrotóxicos e a mortalidade pelo câncer.

O estudo apresenta como limite a utilização de apenas três variáveis ambientais, a utilização de informações de mortalidade geral como o número de óbitos e taxa de mortalidade por câncer e a ausência de informações sobre o consumo dos agrotóxicos em bases de domínio público. Ainda deve-se destacar a possibilidade de subnotificações acerca da causa do óbito com o diagnóstico de câncer. Neste sentido, esta pesquisa sugere e possibilita o desenvolvimento de novos estudos com maior número de variáveis e com a ampliação da área geográfica, utilizando o estado de Mato Grosso, regiões do Brasil e até mesmo do país. Ainda, ressalta-se que a utilização de informações das diferentes faixas etárias e sexo da população podem ampliar o potencial de análise. Além disso, este estudo apresenta como o modelo proposto para a análise espacial, através da utilização de informações disponíveis publicamente, pode ser aplicado em diferentes realidades, tanto na gestão ambiental quanto na gestão da saúde.

Consequentemente, a utilização da epidemiologia e da estatística espacial contribui para o estabelecimento da correlação entre o ambiente e os fenômenos antrópicos, de forma a estabelecer ações de gestão ambiental aliadas aos processos de produção de uma economia ecológica e no processo de gestão e vigilância em saúde das populações.

7. REFERÊNCIAS

ABRASCO. Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Rio de Janeiro: Expressão Popular, 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 190, DE 30 DE NOVEMBRO DE 2017. Brasília. Publicada no DOU nº 230, de 1º de dezembro de 2017.

ALAVANJA M.C.; SANDLER, D.P.; LYNCH, C.F.; KNOTT, C.; LUBIN, J. H.; TARONE, R, THOMAS, K.; DOSEMECI, M.; BARKER, J.; HOPPIN, J.A.; BLAIR, A. Cancer incidence in the agricultural health study. *Scand J Work Environ Health*; v. 31, p. 39-45, 2005.

ALONZO, H. G. A.; CORRÊA, C. L. Praguicidas. In: OGA, Seizi. Fundamentos de Toxicologia. 4ª ed. São Paulo: Atheneu, p. 323-341, 2014.

ALVES JUNIOR, A. C. Consolidando a rede de atenção às condições crônicas: experiência da rede hiperdia de Minas Gerais. Organização Pan-americana de Saúde – OPAS, Brasília, 2011.

ARAÚJO, A. J.; LIMA, J. S.; MOREIRA, J. C.; JACOB, S. C.; SOARES, M. O.; MONTEIRO, M. C. M.; AMARAL, A. M.; KUBOTA, A.; MEYER, A.; COSENZA, C. A. N.; NEVES, C.; MARKOWITZ, S. Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais, Nova Friburgo, RJ. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 12, p. 115-130, 2007.

AU, A. M. Pesticides and Herbicides: Types, Uses, and Determination of Herbicides. *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*, 2ed., p. 4483-4487, 2003.

AZEVEDO, J. V. V. d. et al. Influence of climate on the incidence of acute respiratory infections in children at the districts of Campina Grande and Monteiro, Paraíba, Brazil. *Revista Brasileira de Meteorologia*, v. 30, n. 4, p. 467-477, 2015.

BALSAN, L.; GUIRRA, A. P. M.; BARBOSA, D. S.; SILVA, N. M.; PARANHOS FILHO, A. C. Espacialização do Risco Intrínseco à Contaminação por Pesticidas em Corpos Hídricos e Determinação de Pontos de Monitoramento. *Anuário do Instituto de Geociências – UFRJ*, v. 42, n. 1, p. 496-513, 2019.

BIVAND, R.; PIRAS, G. Comparing implementations of estimation methods for spatial econometrics. *Journal of Statistical Software*, v. 63, n. 18, p. 1-36, 2015.

BONNER, M. R.; FREEMAN, L. E.; HOPPIN, J. A.; KOUTROS, S.; SANDLER, D. P.; LYNCH, C. F.; HINES, C. J.; THOMAS, K.; BLAIR, A.; ALAVANJA, M. C. Occupational exposure to pesticides and the incidence of lung Cancer in the agricultural h.ealth study. *Environ. Health Perspect.* v. 125, p. 544–551. 2017.

BOUCHARD, M. F.; BELLINGER, D. C.; WRIGHT, R. O.; WEISSKOPF, M. G. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Urinary Metabolites of Organophosphate Pesticides. *PEDIATRICS*, v. 125, n. 6, 2010.

BRAITBERG, G. Drugs and Antidotes in Acute Intoxication. *Critical Care Nephrology*, 3ed., p. 574-588, 2019.

BRASIL. Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública. Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz; Simone M. Santos, Wayner V. Souza, organizadores. - Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL. Lei nº 7.802/1989. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Presidência da República, Diário Oficial da União. Acesso em: 10 de março de 2019. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l7802.htm

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Brasília, 2012. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2013/06_jun_14_publicada_resolucao.html Acesso em: 10 jul 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 812 p.; 2014.

CÂMARA, G.; MONTEIRO, A. M. V. Conceitos básicos em ciência da geoinformação. Câmara G, Davis C, Monteiro AMV, organizadores. Introdução à ciência da geoinformação. [acessado 2019 Abr 03]. Disponível em: http://www.dpi.inpe. br/gilberto/livro/introd[Links], 2001.

CAMPONOGARA S.; RODRIGUES, I. L.; DIAS, G. L.; MOURA, L. N.; VIERO, C. M.; MIORIN, J. D. Implicações do uso de agrotóxicos: percepções de familiares de crianças portadoras de neoplasia. *Rev Fund Care Online*. v. 9, p.786-794, 2017.

CASTRO-CORREIA C; FONTOURA M. A influência da exposição ambiental a disruptores endócrinos no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes. *Rev. Port. Endocrinol. Diabetes Metab*, 2015.

CAVALCANTE, M.; FERNANDES, B. M. Territorialização do agronegócio e concentração fundiária. *Revista NERA*, n. 13, p. 16-25, 2008.

CAVALCANTI, C. Uma tentativa de caracterização da economia ecológica. *Ambiente & Sociedade*, v.VII, n.1, p.149-158, 2004.

CAVICCHIOLI NETO, V.; CHIARI, N. S.; CARVALHO, I.; PISA, I. T.; ALVES, D. Desenvolvimento e integração de mapas dinâmicos georreferenciados para o gerenciamento e vigilância em saúde. Journal of health Informatics, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 3-9, 2014.

CECHIN, D. A. A natureza como limite da economia: a contribuição de Georgescu-Roegen. **EDUSP**; 364 p. 2010.

CHEN, Y. New approaches for calculating morans index of spatial autocorrelation. *PloS one*, Public Library of Science, v. 8, n. 7, p. e68336, 2013.

CHIHARA, D.; NASTOUPIL, L. J.; WILLIAMS, J. N.; LEE, P.; KOFF, J. L.; FLOWERS, C. R. New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. Expert Review of Anticancer Therapy, 2015.

COSTA, C.; MIOZZI, E.; TEODORO, M.; FENGA, C. Influence of genetic polymorphism on pesticide-induced oxidative stress. *Toxicology*, v. 13, p. 1-7, 2019.

DELLAMATRICE, P.M.; MONTEIRO, R.T.R. Principais aspectos da poluição de rios brasileiros por pesticidas. *Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental*, v. 18, n.12, p. 1296-1301, 2014.

DE ROOS, A. J.; ZAHM, S. H.; CANTOR, K. P.; WEISENBURGER, D. D.; HOLMES, F. F.; BURMEISTER, L. F.; BLAIR, A. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occup Environ Med*, v. 60, 2003.

DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS (DATASUS). Informações epidemiológicas e de morbidade em saúde. Disponível em: http://datasus.saude.gov.br/ Acesso em 25 março 2019.

DRUCK, S.; CARVALHO, M. S.; CÂMARA, G.; MONTEIRO, A. M. V. Análise Espacial de Dados Geográficos. Brasília, EMBRAPA, 2004. Disponível em: http://www.dpi.inpe.br/gilberto/livro/analise/ Acesso em: 04 Abr. 2019.

DUNCAN, D. T. et al. Demographic disparities in the tobacco retail environment in boston: A citywide spatial analysis. *Public Health Reports*, Association of Schools of Public Health, v. 129, n. 2, p. 209, 2014.

DUTRA, R. M. S.; SOUZA, M. M. O. Impactos negativos do uso de agrotóxicos à saúde humana. *Hygeia* v.13, p. 127 - 140, 2017.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY – EPA. Recognition and management of pesticide poisonings. Ofice of pesticides programs, Sixth Edition; Washington DC, 2013.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY – EPA. THE ROLE OF USE-RELATED INFORMATION IN PESTICIDE RISK ASSESSMENT AND RISK MANAGEMENT. Washington, D.C. August, 2000.

FAROOQ, U.; JOSHI, M.; NOOKALA, V.; CHERIYATH, P.; FISCHMAN, D.; GRABER, N. J.; STELLMAN, S. D.; MUSCAT, J. Self-reported exposure to pesticides in residential ettings and risk of breast cancer: a case-control study. *Environmental Health*, 2010.

FERMENT, G. Parecer técnico sobre riscos para a saúde humana e animal associados ao uso de herbicidas à base de 2,4-D em plantas convencionais e transgênicas tolerantes a herbicidas (TH). Brasília, DF: Grupo de Estudo em Agrobiodiversidade, 2014. Disponível em: <https://bit.ly/2kuwPpj>. Acesso em: 31 Mar. 2019.

FISCHER, M. M.; WANG, J. Spatial data analysis: models, methods and techniques. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2011. 91 p.

GASPARINI, M. F.; VIEIRA, P. F. A (in)visibilidade social da poluição por agrotóxicos nas práticas de rizicultura irrigada: síntese de um estudo de percepção de risco em comunidades

sediadas na zona costeira de Santa Catarina. *Desenvolvimento e Meio Ambiente*, Editora UFPR, n. 21, p. 115-127, 2010.

GEORGE, J.; SHUKLA, Y. Pesticides and cancer: Insights into toxicoproteomic-based findings. *Journal of Proteomics* v. 74, p. 2713 – 2722, 2011.

GOMES, A. F. Análise espacial e temporal da relação entre dengue e variáveis metereológicas na cidade do Rio de Janeiro no período de 2001 a 2009. 2011. 49 f. Dissertação (Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca) - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2011.

GOMEZ-BARROSO, GARCÍA-PÉREZ, D. J.; LÓPEZ-ABENTE, G.; TAMAYO-URIA, I.; MORALES-PIGA, A.; ROMAGUERA, E. P.; RAMIS, R. Agricultural crop exposure and risk of childhood cancer: new findings from a case–control study in Spain. *Int. J. Health Geogr.* p. 15-18, 2016.

GOODSON W. H. et al. Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: the challenge ahead. *Carcinogenesis* v. 36, p. 254-296, 2015.

GOVERNO DE MATO GROSSO; SES-MT. Plano Estadual de Saúde - PES MT 2016-2019. Relatório SES-MT: Cuiabá. 2017.

GUPTA, P. K. Toxicity of Herbicides. **Veterinary Toxicology**, 3ed, p. 553-567, 2018.

GUYTON, K. Z. et al. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. The Lancet Oncology, v. 2045, n. 15, p. 1–2, 2015.

IARC Volume 112: Some organophosphate insecticides and herbicides: tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon and glyphosate. IARC Working Group. Lyon; 3–10 March 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Sistema IBGE de Recuperação Automática. Produção Agrícola Municipal. [online]. Brasília, Distrito federal; 2015. [acessado 2019 Março 03]. Disponível em: http://www2.sidra.ibge.gov.br/bda/acervo/acervo9.asp?e=-c&p=PA&z=t&o=11

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Base de informação do censo demográfico 2010: resultado do universo por setor censitário. Rio de Janeiro, 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA ESTATÍSTICA – IBGE. Censo 2010. Rio de Janeiro, 2011a. Disponível em: <censo2010.ibge.gov.br/>. Acesso em: 7 Março 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA ESTATÍSTICA – IBGE. Produto Interno Bruto dos Municípios. IBGE, Rio de Janeiro, 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. POSICIONAMENTO DO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA ACERCA DOS AGROTÓXICOS. Brasília, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER José Alencar Gomes da Silva - INCA. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro, 2017.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER – IARC. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Lyon, France; January 2019.

JOBIM, P. F. C.; NUNES, L. N.; GIUGLIANI, R.; CRUZ, I. B. M. Existe uma associação entre mortalidade por câncer e uso de agrotóxicos? Uma contribuição ao debate. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, n. 1, 2010.

LERRO, C. C. JONES, R. R.; LANGSETH, H.; GRIMSRUD, T. K.; ENGEL, L. S.; SJÖDIN, A.; CHOO-WOSOBA, H.; ALBERT, P.; WARD, M. H. A nested case-control study of polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, and thyroid cancer in the Janus Serum Bank cohort. *Environmental Research* v. 165, p. 125–132, 2018.

LEWIS, K. A., et al. An international database for pesticide risk assessments and management. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, v. 22, n. 4, p. 1050-1064. 2016.

MARIMON-JÚNIOR, B. H.; HARIDASAN, M. Comparação da vegetação arbórea e características edáficas de um cerradão e um cerrado sensu stricto em áreas adjacentes sobre solo distrófico no leste de Mato Grosso, Brasil. *Acta Botanica Brasilica*, v.19, n.4, p.913-926, 2005.

MARTIN F. L.; MARTINEZ, E. Z.; STOPPER, H.; GARCIA, S. B.; UYEMURA, S. A.; KANNEN, V. Increased exposure to pesticides and colon cancer: Early evidence in Brazil. *Chemosphere* v. 209, p. 623-631, 2018.

MARTINELLI, N. L. A regionalização da saúde no Estado de Mato Grosso: o processo de implementação e a relação público-privada na região de saúde do Médio Norte Mato-grossense. Tese (doutorado), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Programa de Medicina Preventiva. São Paulo, 2014.

MARTINS, T. Herbicida Paraquat: conceitos, modo de ação e doenças relacionadas. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde***,** v. 34, n. 2, p. 175-186, 2013.

MATERIAL TÉCNICO INTOXICAÇÕES AGUDAS POR AGROTÓXICOS ATENDIMENTO INICIAL DO PACIENTE INTOXICADO. GOVERNO DO PARANÁ. CURITIBA, 2018.

MELO, J. S. Qual é o determinante da expansão da fronteira agrícola matogrossense, no período de 2001/2007: Produção Agrícola ou Pecuária? Dissertação de Mestrado, Cuiabá, 2009.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO – MAPA. Dados de rebanho bovino e bubalino no Brasil. Brasília, 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria/GM 399, de 22 de fevereiro de 2006. Divulga o Pacto da Saúde 2006 – Consolidação do SUS e aprova as Diretrizes Operacionais do referido Pacto. Brasília; 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Regionalização da assistência à saúde: aprofundando a descentralização com equidade no Acesso. Norma Operacional da Assistência à Saúde NOAS-SUS 01/02 (Portaria MS/GM nº373, de 27/01/2002). Brasília; 2002.

MORI, N. C. HORN, R. C.; OLIVEIRA, C.; LEAL, P.; PEREIRA, A.; GOLLE, D. P.; KOEFENDER, J.; BORTOLOTTO, J.; DIAS, H. M. Alterações bioquímicas e toxicológicas de agricultores familiares da região do Alto Jacuí, Rio Grande do Sul. *Sci Med*. v. 25, 2015.

NAJAR, A. L. Análises e estudos espaciais em condições de vida e saúde. *in* NAJAR, AL., and MARQUES, EC., orgs. *Saúde e espaço:* estudos metodológicos e técnicas de análise [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1998. 276 p. História e Saúde collection. ISBN: 85-85676-52-3. Available from SciELO Books <http://books.scielo.org> Acesso em 03 Abril 2019.

OLINDA, R. A. OZAKI, V. A.; JULIETTE, B.; RIBEIRO JUNIOR, P. J. Estudo de simulação de extremos espaciais com base em processos max-stable. *Revista Brasileira de Biometria*, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 132-156, 2013.

OLIVEIRA, L. K. PIGNATI, W.; PIGNATTI, M. G.; BESERRA, L.; LEÃO, L. H. C. Processo sócio-sanitário-ambiental da poluição por agrotóxicos na bacia dos rios Juruena, Tapajós e Amazonas em Mato Grosso, Brasil. *Saúde Soc.* São Paulo, v.27, n.2, p.573-587, 2018.

PARRÓN, T.; REQUENA, M.; HERNÁNDEZ, A. F.; ALARCÓN, R. Environmental exposure to pesticides and cancer risk in multiple human organ systems. *Toxicology Letters*, v. 230, p. 157–165, 2014.

PEREIRA, E. D. A. Análise espacial e temporal dos casos de febre de chikungunya no Maranhão, Brasil. Dissertação (Mestrado) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.

PIGNATI W.A., MACHADO J.M.H., CABRAL J.F. Acidente rural ampliado: o caso das "chuvas" de agrotóxicos sobre a cidade de Lucas do Rio Verde – MT. *Cien Saude Colet* v. 12, p. 863-87, 2007.

PIGNATI, W.; LIMA, A. F. A. N. S.; LARA, S. S.; CORREA, M. L. M.; BARBOSA, J. R.; LEÃO, L. H. C.; PIGNATTI, M. G. Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil: uma ferramenta para a Vigilância em Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 22, p. 3281-3293, 2017.

PIGNATI, W.A.; OLIVEIRA, N. P.; SILVA, A. M. C. da. Vigilância aos agrotóxicos: quantificação do uso e previsão de impactos na saúde-trabalho-ambiente para os municípios brasileiros. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 19, p. 4669-4678, 2014.

PIGNATTI, M. G. As ONG's e a política ambiental nos anos 90: um olhar sobre Mato Grosso. São Paulo: *Annablume*, 2005.

PORTO, M. F.; SOARES W. L. Modelo de desenvolvimento, agrotóxicos e saúde: um panorama da realidade agrícola brasileira e propostas para uma agenda de pesquisa inovadora. *Rev. bras. saúde ocup*, v. 37, p. 17-31, 2012.

R CORE TEAM (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponível em: https://www.R-project.org/ 2019.

RAHNAMA-MOGHADAM, S. et al. Environmental Toxins and the Heart. *Heart and Toxins*, p. 75-132, 2015.

REBELO, Rafaela Maciel; CALDAS, Eloisa Dutra. Avaliação de risco ambiental de ambientes aquáticos afetados pelo uso de agrotóxicos. *Quím. Nova*, São Paulo, v. 37, n. 7, p. 1199-1208, 2014.

RIGOTTO R. M.; CARNEIRO, F. F.; MARINHO, A. M. C. P.; ROCHA, M. M.; FERREIRA, M. J. M.; PESSOA, V. M.; TEIXEIRA, A. C. A.; SILVA, M. L. V.; BRAGA, L. Q. V.; TEIXEIRA, M. M. O verde da economia no campo: desafios à pesquisa e às políticas públicas para a promoção da saúde no avanço da modernização agrícola. *Ciência & Saúde Coletiva*. v.17, p. 1533–42, 2012.

RIGOTTO, R. M.; SILVA, A. M. C.; FERREIRA, M. J. M.; ROSA, I. F.; AGUIAR, A. C. P. Trends of chronic health effects associated to pesticide use in fruit farming regions in the state of Ceará, Brazil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 16, n. 03, p. 763-773, 2013.

RODRIGUES, M.; BONFIM, C.; PORTUGAL, J. L.; FRIAS, P. G.; GURGEL, I. G. D.; COSTA, T. R.; MEDEIROS, Z. Análise espacial da mortalidade infantil e adequação das informações vitais: uma proposta para definição de áreas prioritárias**.** *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 7, p. 2047-2054, 2014.

SAAD-HUSSEIN, A.; BESHIRA, S.; TAHAA, M. M.; SHAHYA, E. M.; SHAHEENA, W.; ABDEL-SHAFYA, E. A.; THABETB, E. Early prediction of liver carcinogenicity due to occupational exposure to pesticides. Mutat Res Gen Tox En v. 838, p. 46–53, 2019.

SABARWAL, A.; KUMARA, K.; SINGHA, R. P. Hazardous effects of chemical pesticides on human health–Cancer and other associated disorders. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, v. 63, p. 103–114, 2018.

SANTOS, A. M. Gestão do cuidado na microrregião de saúde de Vitória da Conquista (Bahia): desafios para constituição de rede regionalizada com cuidados coordenados pela Atenção Primária à Saúde. Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2013.

SCHMIDT M.I., et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. *Lancet*; v. 6736, n. 11, p. 60135-60139, 2011.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ. Protocolo de Avaliação das Intoxicações Crônicas por Agrotóxicos. Curitiba, 2013.

SENA, T. R. R.; VARGAS, M. M.; OLIVEIRA, C. C. C. Saúde auditiva e qualidade de vida em trabalhadores expostos a agrotóxicos. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 18, n. 6, p. 1753-1761, 2013.

SILVA, J. F. S.; SILVA, A. M. C.; LIMA-LUZ, L.; AYDOS, R. D.; MATTOS, I. E. Correlação entre produção agrícola, variáveis clínicas-demográficas e câncer de próstata: um estudo ecológico. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 20, n. 9, p. 2805-2812, 2015.

SIRGAS 2000. Sistema de Referência Geocêntrico para as Américas. Disponível em: www.sirgas.org Acesso em: 10 jul. 2019.

SOARES, W. L.; FREITAS, E. A. V.; COUTINHO, J. A. G. Trabalho rural e saúde: intoxicações por agrotóxicos no município de Teresópolis – RJ. *RER*, Rio de Janeiro, v. 43, n. 04, p. 685-701, 2005.

SODERLUND, D. M. Toxicology and Mode of Action of Pyrethroid Insecticides. **Hayes Handbook of Pesticide Toxicology**, 3 Ed. 2010.

SOUZA, E. S. A regionalização da saúde: o caso da microrregião sul de Mato Grosso. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Mato Grosso, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Cuiabá, 2011.

SOUZA, G. S.; COSTA, L. C. A.; MACIEL, A. C.; REIS, F. D. V.; PAMPLONA, Y. A. P. Presença de agrotóxicos na atmosfera e risco à saúde humana: uma discussão para a Vigilância em Saúde Ambiental. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 22, n. 10, p. 3269-3280, 2017.

TAIWO, A. M. A review of environmental and health effects of organochlorine pesticide residues in Africa. *Chemosphere* v. 220, p. 1126 – 1140, 2019.

TAYLOR, S. L. Chemical Intoxications. *Foodborne Diseas*es, 3ed, p. 447-458, 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385007-2.00022-X

Tavsan, Z.; Kayalı, H. A. Influence of the oxidative stress induced by the organophosphatepesticide bromopropylate on the mitochondrial respiratory chain inTrichoderma harzianum. *Process Biochemistry*, p. 1359-5113, 2014.

TOBLER, W. R. A computer movie simulating urban growth in the detroit region. *Economic geography*, v. 46, p. 234-240, 1970.

TOLSON, A. H.; WANG, H. Regulation of drug-metabolizing enzymes by xenobiotic receptors: *PXR and CAR. Adv. Drug Deliv. Rev*. v. 62, p. 1238-1249. 2010.

UNITED NATIONS. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Prospects: The 2017 Revision, Volume I: Comprehensive Tables. United Nations, New York, 399p., 2017.

VERÍSSIMO, G.; KÓS, M. I.; GARCIA, T. R.; RAMOS, J. A. S.; SOUZA, C. C.; MOREIRA, J. C.; MEYER, A. Pesticide exposure among students and their families in Nova Friburgo, Rio de Janeiro. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 23, n.11, p. 3903-3911, 2018.

VILAS BOAS, L. G. Considerações sobre a concentração fundiária no Brasil. *Revista Eletrônica Geoaraguaia*. Barra do Garças-MT. v. 8, n.1, p. 32 – 54, 2018.

WAFA, T.; NADIA, K.; AMEL, N.; IKBAL, C.; INSAF, T.; ASMA, K.; HEDI, M. A.; MOHAMED, M. Oxidative stress, hematological and biochemical alterations in farmers exposed to pesticides. *Journal of Environmental Science and Health*, v. 48, p. 1058–1069, 2013.

WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. World Health Organization, Switzerland, 2014.

WHO. State of the science of endocrine disrupting chemicals. United Nations Environment Programme and the World Health Organization, 2013.

WHO. Noncommunicable diseases progress monitor. Geneva: WHO; 2018.

ANEXO 1

Comitê de Ética em Pesquisa
CUR-UFMT

UFMT - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - CAMPUS RONDONÓPOLIS

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise espacial da exposição humana aos agrotóxicos e a mortalidade por câncer na microrregião sul do estado de Mato Grosso, Brasil

Pesquisador: Cauê Felipe Pimentel

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 12509519.6.0000.8088

Instituição Proponente: CURSOS DE PÓS-GRADUAÇÃO DO CUR/UFMT

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.334.461

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal, epidemiológico de tipo ecológico, através da distribuição espacial de indicadores ambientais (área plantada e porcentagem da área plantada) e a correlação com indicadores de saúde (mortalidade por câncer e taxa de mortalidade por câncer de acordo com o sexo) considerando como provável causa a toxicidade dos agrotóxicos, oriundos das exposições humanas e contaminações ocupacionais, ambientais e alimentares. Para estabelecer as correlações, utilizaram-se os dezenove municípios pertencentes a microrregião sul do estado de Mato Grosso.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO:

Realizar a análise espacial da exposição humana aos agrotóxicos e estabelecer a correlação com a mortalidade por câncer na microrregião sul do estado de Mato Grosso, no período de 2006 a 2016.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

- Descrever a distribuição espacial da mortalidade por câncer na microrregião sul de Mato Grosso, caracterizar e analisar espacialmente a exposição humana aos agrotóxicos;
- Propor um modelo espacial para a exposição humana aos agrotóxicos e a relação entre variáveis

Endereço: AVENIDA DOS ESTUDANTES Nº 5055
Bairro: CIDADE UNIVERSITÁRIA **CEP:** 78.735-901
UF: MT **Município:** RONDONOPOLIS
Telefone: (66)3410-4153 **E-mail:** cepcur@ufmt.br

ambientais (área plantada de lavouras, porcentagem de área plantada de lavouras) e socioeconômicas (IDH, Índice de Gini, densidade populacional e PIB municipal per capita) dos municípios da microrregião Sul do estado de Mato Grosso.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador referiu:

"Riscos: Será possibilitado pelo comprometimento com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos, considerando os dados serem de origem secundária disponíveis em banco de dados de acesso público. Benefícios: A relevância social da pesquisa apresenta vantagens significativas para as populações futuras, considerando que o câncer é caracterizado como um problema de saúde pública e a exposição crônica aos agrotóxicos gera externalidades negativas e situações de vulnerabilidade".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo em base de dados secundária pública, segundo o pesquisador responsável. As informações serão coletadas a partir do acesso ao Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM, Sistema IBGE de Recuperação Automática do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE-SIDRA)e Departamento de Informática do SUS (DATASUS). A proposta de pesquisa possui relevância social visto que permitirá elucidar a correlação entre os eventos a serem investigados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Por se tratar de uma pesquisa em bases de dados secundárias, o pesquisador responsável propôs a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O instrumento de coleta dos dados nas respectivas bases de dados não foram apresentados. A folha de rosto consta a assinatura do orientador da pesquisa, quando esta deveria estar assinada e carimbada pelo gestor da unidade acadêmica proponente do estudo, no caso o programa de pós-graduação.

Recomendações:

- A folha de rosto consta a assinatura do orientador da pesquisa, quando esta deveria estar assinada de carimbada pelo gestor da unidade acadêmica proponente do estudo, no caso o programa de pós-graduação. Assim solicita-se a assinatura do coordenador do programa de pós-graduação, a qual o pesquisador se encontra regularmente matriculado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendência no que concerne aos aspectos éticos, considerando que todas as informações estão disponíveis em base de dados de domínio público.

Considerações Finais a critério do CEP:

A presente proposta foi aprovada no que concerne aos aspectos éticos. Caso haja mudança na proposta inicial, este CEP deverá ser informado, por meio de Emendas, via Plataforma Brasil. Os relatórios parciais deverão ser encaminhados, semestralmente, para o CEP com vistas ao acompanhamento da execução do projeto, ao término deste, o pesquisador responsável deverá encaminhar o relatório final ao CEP, conforme as resoluções em vigência.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1339300.pdf	18/04/2019 19:42:29		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CAUE_CP.pdf	18/04/2019 19:41:54	Cauê Felipe Pimentel	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoOK.pdf	18/04/2019 19:37:23	Cauê Felipe Pimentel	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RONDONOPOLIS, 20 de Maio de 2019

Assinado por:
SUELLEN RODRIGUES DE OLIVEIRA MAIER
(Coordenador(a))

Endereço: AVENIDA DOS ESTUDANTES Nº 5055
Bairro: CIDADE UNIVERSITÁRIA **CEP:** 78.735-901
UF: MT **Município:** RONDONOPOLIS
Telefone: (66)3410-4153 **E-mail:** cepcur@ufmt.br