

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



Instituto Nacional de Infectologia
Evandro Chagas

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM
PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

KARINA MEDEIROS DE DEUS HENRIQUES

**MALÁRIA NA REGIÃO EXTRA-AMAZÔNICA BRASILEIRA: DESCRIÇÃO
EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS NOTIFICADOS AO SINAN NO PERÍODO DE
2008 A 2019**

Rio de Janeiro

2021

DISSERTAÇÃO MPCDI – INI K.M.D. HENRIQUES 2022

KARINA MEDEIROS DE DEUS HENRIQUES

**MALÁRIA NA REGIÃO EXTRA-AMAZÔNICA BRASILEIRA: DESCRIÇÃO
EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS NOTIFICADOS AO SINAN NO PERÍODO DE
2008 A 2019**

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) da Fiocruz.

Orientador: Dr. André Machado de Siqueira

Coorientadora: Dra. Anielle de Pina Costa

Rio de Janeiro

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

Medeiros de Deus Henriques, Karina.

MALÁRIA NA REGIÃO EXTRA-AMAZÔNICA BRASILEIRA: DESCRIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS NOTIFICADOS AO SINAN NO PERÍODO DE 2008 A 2019 / Karina Medeiros de Deus Henriques. - Rio de Janeiro, 2021.
109 f.; il.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2021.

Orientador: André Machado de Siqueira.

Co-orientadora: Anielle de Pina Costa.

Bibliografia: f. 75-83

1. Malária. 2. Recidiva. 3. Epidemiologia. I. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Biblioteca de Manguinhos/Icict/Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Igor Falce Dias de Lima - CRB-7/6930.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca de Ciências Biomédicas / ICICT /
FIOCRUZ - RJ

KARINA MEDEIROS DE DEUS HENRIQUES

**MALÁRIA NA REGIÃO EXTRA-AMAZÔNICA BRASILEIRA: DESCRIÇÃO
EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS NOTIFICADOS AO SINAN NO PERÍODO DE
2008 A 2019**

Dissertação apresentado ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) da Fiocruz para obtenção do título de mestre.

Orientador: Dr. André Machado de Siqueira
Coorientadora: Dra. Anielle de Pina Costa

Rio de Janeiro, 27 de outubro 2021.

Banca examinadora

Dra. Paola Barbosa Marchesini (Presidente)
Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão
Vetorial/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

Dra. Tânia do Socorro Souza Chaves
Instituto Evandro Chagas - IEC

Dra. Lusiele Guaraldo (Revisora)
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas- FIOCRUZ

Dra. Otilia Helena Lupi da Rosa Santos (Suplente)
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas- FIOCRUZ

Dedico esse trabalho a minha querida mãe. Te amo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por me sustentar durante toda essa caminhada, e por nunca me deixar desistir. Por ser minha rocha. Agradeço a minha querida e amada mãe, por me apoiar em todos os momentos, por estar ao meu lado sempre quando mais precisei, pelo incentivo, pelo colo e por ser minha melhor amiga. Eu não conseguiria sem você.

Obrigada ao meu namorado Lucas, por me apoiar nos momentos mais difíceis, por me ajudar, em acalmar e por ser um companheiro nessa jornada, sua ajuda foi essencial para a finalização dessa etapa.

Aos meus colegas de turma, Karine, Elizabeth, Juliana, e Alejandra, que se tornaram minha família. Tão lindo ver nossa trajetória, o quanto amadurecemos e conquistamos nossos sonhos, obrigada pela amizade e companheirismo.

Aos meus colegas de trabalho do LAPCLIN-AIDS, agradeço pelo apoio, pelo incentivo, pelo ombro amigo, por me darem forças na etapa final deste trabalho.

Muito obrigada ao Klauss Garcia, que tive a oportunidade de conhecer na reta final desse trabalho. Não tenho palavras para agradecer todo o aprendizado que me proporcionou, toda ajuda e dedicação, por estar sempre disponível para me auxiliar, me ensinar e me ajudar, pelas horas e horas de reuniões, por acreditar em mim e nesse trabalho. Sei que não conseguiria chegar até aqui sem a sua ajuda, sou grata eternamente.

Agradeço ao meu querido orientador Dr. André Siqueira, pela incrível oportunidade de poder desenvolver esse trabalho, por todo aprendizado, pelas oportunidades, pela paciência. Foi uma honra ser sua orientanda e aprender a cada dia mais e mais. A minha querida coorientadora Dra Anielle Pina-Costa, por estar ao meu lado desde 2018 nessa trajetória de aprendizado sobre a malária, fico muito feliz de ter aprendido tanto com você, obrigada por sempre me apoiar, me incentivar a correr atrás dos meus sonhos, de me ensinar a cada dia.

Ao XXIV Seminário Laveran & Deane sobre malária, em 2019, pela experiência incrível e oportunidade de conhecer os melhores especialistas na área, pelas amizades criadas e pelo aprendizado. Obrigada ao INI/Fiocruz e a Fiotec pelo apoio institucional e financeiro. A todos que de alguma forma me incentivaram nesse processo.

Eu tudo posso, naquele que me fortalece. Filipenses 4:13

Henriques, KMD. **Malária na região extra-amazônica brasileira: descrição epidemiológica dos casos notificados ao Sinan no período de 2008**. Rio de Janeiro; 2021. f.110. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

A malária é uma doença infecciosa, febril, aguda, de evolução potencialmente grave se não tratada adequadamente. No Brasil, a transmissão ocorre principalmente na região Amazônica, que registra cerca de 99% dos casos do país. Já na região extra-amazônica, é uma doença de notificação imediata e de investigação obrigatória. Nesta região, onde não há transmissão considerável, a malária ocorre primordialmente em decorrência do movimento de pessoas que se deslocam de/ou para áreas endêmicas e lá contraem malária. A importância epidemiológica da malária nesta região está relacionada à elevada letalidade devido ao atraso no diagnóstico e tratamento com potencial de restabelecimento de transmissão em áreas com densidade vetorial que favoreça a transmissão. A malária é descrita como a causa mais comum de morte prevenível entre as doenças infecciosas em viajantes. A identificação do perfil dos casos de malária pode constituir um instrumento importante para o conhecimento dos riscos de transmissão e manejo da doença. Este estudo tem como objetivo descrever os aspectos epidemiológicos e sociodemográficos dos casos positivos de malária, notificados na extra-amazônica, e recorrências dos casos confirmados de malária por *P. vivax*, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2019. Trata-se de estudo descritivo, seccional e retrospectivo a partir de uma coorte de casos confirmados de malária notificados na região extra-amazônica, utilizando dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2019. Foram utilizadas variáveis epidemiológicas, clínicas e laboratoriais para análise dos casos. Nesse período, 10.241 casos foram notificados na região extra-amazônica, o maior número de notificações ocorreu no ano de 2010 com 13,6% das notificações. Os estados com maior número de notificações foram São Paulo - 2.141 casos (20,87%), Minas Gerais - 1.099 casos (10,71%) e Rio de Janeiro - 1.069 (10,42%). Em relação ao perfil epidemiológico predominam o sexo masculino com 78,7%, idade entre 30-39 anos 20,9%, cor branca 34,5% e com grande deslocamento para áreas onde há transmissão de malária, com predomínio de infecção por *P. vivax*, com 66% dos casos. Observou-se o padrão de sazonalidade na ocorrência dos casos com o maior número de notificações no mês de janeiro. O total de 653 casos, (81,22%) apresentaram pelo menos um episódio de recorrência; 123 casos, (15,30%) apresentaram duas recorrências, 23, (2,86%) com três recorrências, e cinco casos (0,62%) com 4 recorrências. Dos casos de recorrência de malária, 5,34% indivíduos apresentaram a primeira recorrência em mais de 60 dias e observou-se que 63,11% as recorrências aconteceram de um a sete dias. Os resultados desse trabalho demonstraram que a análise de dados secundários, provenientes de banco de notificação, são importantes para aprimorar ações de vigilância epidemiológica. Apesar do estudo não diferenciar recidiva, reinfecções e recrudescência, fornece o cenário dos casos de malária notificados na extra-amazônica e as recorrências. Mais estudos devem ser realizados, para identificar fatores que possam causar os casos de recorrências, e gerar medidas de prevenção, controle e educação em saúde para malária.

Palavras-chave: 1. Malária. 2. Recidiva. 3. Epidemiologia.

Henriques, KMD. **Malaria in the Brazilian extra - Amazonian region: epidemiological description of cases notified to Sinan in the period from 2008 to 2019.** Rio de Janeiro; 2021. f. 110. Dissertation [Master's in Clinical Research in Infectious Diseases] -- Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

ABSTRACT

Malaria is an infectious, febrile, acute disease, with potentially serious evolution if not treated properly. In Brazil, the transmission occurs mainly in the Amazon region, which accounts for about 99% of the cases in the country. In the extra-Amazonian region, it is a disease of immediate notification and obligatory investigation. In this region, where there is no considerable transmission, malaria occurs primarily as a result of the movement of people moving to and from endemic areas and contracting malaria there. The epidemiological importance of malaria in this region is related to the high lethality due to delayed diagnosis and treatment with the potential to re-establish transmission in areas with vector density favoring transmission. Malaria is described as the most common preventable cause of death among infectious diseases in travelers. Identifying the profile of malaria cases can be an important tool for understanding the risks of transmission and management of the disease. This study aims to describe the epidemiological and sociodemographic aspects of positive malaria cases, notified in the extra-Amazon, and recurrences of confirmed cases of malaria by *P. vivax*, in the period from January 2008 to December 2019. This is a descriptive, sectional, retrospective study from a cohort of confirmed malaria cases notified in the extra-amazon region, using data from the Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) in the period from January 2008 to December 2019. Epidemiological, clinical, and laboratory variables were used to analyze the cases. In this period, 10,241 cases were notified in the extra-Amazon region, the highest number of notifications occurred in the year 2010 with 13.6% of the notifications. The states with the highest number of notifications were São Paulo - 2,141 cases (20.87%), Minas Gerais - 1,099 cases (10.71%), and Rio de Janeiro - 1,069 (10.42%). In relation to the epidemiological profile, males predominated with 78.7%, age between 30-39 years 20.9%, white 34.5% and with great displacement to areas where there is malaria transmission, with a predominance of infection by *P. vivax*, with 66% of cases. A seasonal pattern was observed in the occurrence of cases with the highest number of notifications in the month of January. The total of 653 cases, (81.22%) had at least one episode of recurrence; 123 cases, (15.30%) had two recurrences, 23, (2.86%) with three recurrences, and five cases (0.62%) with 4 recurrences. Of the cases of malaria recurrence, 5.34% individuals presented the first recurrence in more than 60 days, and it was observed that 63.11% of the recurrences happened between one and seven days. The results of this study showed that the analysis of secondary data from the notification database is important to improve actions of epidemiological surveillance. Although the study does not differentiate relapses, reinfections and recurrences, it provides the scenario of malaria cases reported in the extra-Amazon region and the recurrences. Further studies should be conducted to identify factors that may cause the recurrence cases, and to generate prevention, control and health education measures for malaria.

Keywords: 1. Malaria. 2. Recurrence 3. Epidemiology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Mapa da incidência de malária (casos por 1.000 habitantes em risco) por país, 2018.....	8
Figura 2: Mapa de risco de infecção por malária, por município, Brasil, 2020.	9
Figura 3: Sinais e sintomas de malária.....	13
Figura 4: Algoritmo para investigação de quadro febril em área não endêmica de malária.	15
Figura 5: Diagrama das causas de recorrências na malária.....	19
Figura 6: Linha do tempo do Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM), com destaque para as principais atividades realizadas, Brasil, 2003–2016.....	22
Figura 7: Etapas de processamento do banco de dados do Sinan.....	29
Figura 8: Fluxograma do banco de dados de notificações de malária do Sinan na região extra-amazônica, de 2008 a 2019.	30
Figura 9: Distribuição anual do número total dos casos de malária notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica, no período de 2008 a 2019.....	35
Figura 10: Casos de malária notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), segundo UF de notificação na região extra-amazônica brasileira, no período de 2008 a 2019.....	36
Figura 11: Casos de malária notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica, por espécie parasitária no período de 2008 a 2019.....	39
Figura 12: Casos de malária notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica com os 10 principais países de provável infecção, no período de 2008 a 2019.	40
Figura 13: Os dez principais países responsáveis pelo maior número de casos de malária importados e notificados na região extra-amazônica no período de 2008 a 2019.....	40
Figura 14: Casos de malária notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica segundo local provável de infecção, no período de 2008 a 2019.....	41
Figura 15: Casos autóctones de malária notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica segundo os 5 principais estados de provável infecção, no período de 2008 a 2019.....	42

Figura 16: Casos de malária notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica, por mês e ano de notificação, no período de 2008 a 2019.....	45
Figura 17: Distribuição anual do número de casos de recorrência de malária causada por P. vivax, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica, no período de 2008 a 2019.....	48
Figura 18: Casos de recorrência de malária por P.vivax notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), segundo UF de notificação na região extra-amazônica brasileira, no período de 2008 a 2019.....	49
Figura 19: Oportunidade de notificação (intervalo entre o início dos sintomas e a notificação) entre recorrências e não recorrências de malária causada por P. vivax, (n= 7.039*) notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica, no período de 2008 a 2019.....	50
Figura 20: Casos de recorrência de malária por P.vivax notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), segundo local provável de infecção na região extra-amazônica brasileira, no período de 2008 a 2019.....	54
Figura 21: Número de casos de recorrência de malária por P.vivax notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), na região extra-amazônica brasileira, no período de 2008 a 2019.....	55
Figura 22: Distribuição do tempo dias entre o primeiro episódio de malária e as recorrências do casos de recorrência de malária por P.vivax notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), na região extra-amazônica brasileira, no período de 2008 a 2019.....	56

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Cronograma de realização da LVC para malária na região extra-amazônica..	16
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Número de casos de malária nas zonas periurbana, rural e urbana, pelo local de notificação no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica brasileira, no período de 2008 a 2019.....	37
Tabela 2: Número de casos de malária por espécie parasitária notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica, no período de 2008 a 2019.	38
Tabela 3: Características sociodemográficas dos casos de malária notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica a no período de 2008 a 2019.....	43
Tabela 4: Esquema de tratamento por espécies parasitárias dos casos de malária notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica, no período de 2008 a 2019.	47
Tabela 5: Características sociodemográficas e clínicas dos casos de recorrência de malária por P.vivax, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), na região extra-amazônica segundo sexo, no período de 2008 a 2019.....	52
Tabela 6: Estratificação dos casos de recorrência de malária por P.vivax notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), na região extra-amazônica brasileira, no período de 2008 a 2019.....	55

LISTA DE ABREVIADURAS E SIGLAS

AJTMH – American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.

CAAE – Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa.

CGZV – Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses.

CIDACS – Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde.

COVID-19 – Doença do Coronavírus 19

D0 – Dia zero.

DEIDT – Doenças de Transmissão Vetorial do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis.

EBOOK – Electronic book

F – *falciparum*.

FG – fagócitos de *falciparum*

FIN – Ficha Individual de Notificação.

FUNASA – Fundação Nacional de Saúde.

G6PD – glicose-6-fosfato desidrogenase

GM - Gabinete do Ministro

IBDF – Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

ID – Identificação

INI – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

INMET – Instituto Nacional de Meteorologia

IPEC – Instituto de Pesquisa Evandro Chagas

LVC – Lâmina de Verificação de Cura.

M – malariae

MS – Ministério da Saúde.

OMS – Organização Mundial de Saúde.

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde.

P. falciparum – Plasmodium falciparum.

P. knowlesi – Plasmodium knowlesi.

P. malariae – Plasmodium malariae.

P. ovale – Plasmodium ovale.

P. vivax – *Plasmodium vivax*.

P. simium – *Plasmodium simium*

PCR – Reação em Cadeia de Polimerase.

PNCM – Programa Nacional de Controle da Malária.

SES – Secretarias Estaduais de Saúde

Sinan – Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

Sivep – Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária.

SMS – Secretaria Municipal de Saúde.

SNVE – Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica.

SUS – Sistema Único de Saúde.

SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde

TLM – Taxa de letalidade por malária

UF – Unidade Federativa

UFBA – Universidade Federal da Bahia.

V – *vivax*

WEB – World Wide Web

WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. REFERENCIAL TEÓRICO	6
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA NO MUNDO E NO BRASIL	6
2.2 ETIOLOGIA, TRANSMISSÃO E ASPECTOS CLÍNICOS DA MALÁRIA.....	10
2.2.1 Ciclo biológico do <i>Plasmodium</i>	11
2.2.2 Sintomatologia e quadro clínico da malária.....	12
2.3 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	14
2.4 RECORRÊNCIAS DA MALÁRIA CAUSADA POR <i>Plasmodium vivax</i> . 17	
2.5 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA MALÁRIA NO BRASIL	20
2.5.1 Sistema de informação de agravos de notificação (SINAN)	22
3. JUSTIFICATIVA	25
4. OBJETIVO GERAL	26
4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
5. MÉTODOS	27
5.1. DESENHO DO ESTUDO	27
5.2. CASUÍSTICA	27
5.2.1. População do estudo.....	27
5.2.2. Critérios de inclusão e exclusão.....	28
5.3. MATERIAIS, PROCEDIMENTOS E TÉCNICA	28
5.3.1. Descrição do perfil epidemiológico dos casos de malária da região extra-amazônica no período de 2008 a 2019.....	31
5.3.2. Descrição do perfil das recorrências dos casos de malária por <i>P.vivax</i>	32
5.4. VARIÁVEIS DE INTERESSE.....	33
5.5. ANÁLISE DE DADOS	34
5.6. ASPECTOS ÉTICOS.....	34
6. RESULTADOS	35
6.1. PADRÕES EPIDEMIOLÓGICOS DE OCORRÊNCIA DA MALÁRIA NA REGIÃO EXTRA-AMAZÔNICA.....	35
6.1.1. Casos de malária na região extra-amazônica	35
6.1.2. Casos notificados por Região e Unidades Federativas.....	36
6.1.3. Número total de casos por espécie parasitária	38
6.1.4. Casos autóctones e importados	39

6.1.5. Características sociodemográficas	42
6.1.6. Sazonalidade dos casos de malária	44
6.1.7. Esquema de tratamento utilizado de acordo com a espécie parasitária;.....	46
6.2. PADRÕES DE RECORRÊNCIA DOS CASOS CONFIRMADOS DE P. VIVAX.	48
6.2.1. Recorrências notificadas na extra-amazônica.....	48
6.2.2. Oportunidade de notificação e tratamento de recorrências e não recorrências dos casos notificados de malária.	50
6.2.3. Características clínicas e sociodemográficas;.....	51
6.2.4. Classificação dos episódios de recorrências na extra-amazônica.	54
7. DISCUSSÃO	57
7.1. PADRÕES EPIDEMIOLÓGICOS DA MALÁRIA NA REGIÃO EXTRA- AMAZÔNICA	57
7.2. RECORRÊNCIAS DOS CASOS CONFIRMADOS DE P. VIVAX.	66
8. CONCLUSÕES	74
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
ANEXO 1 – PARECER SUBSTANCIADO	86
ANEXO 2 – FICHA DE NOTIFICAÇÃO INDIVIDUAL MALÁRIA – Sinan	90
ANEXO 3 - SCRIPT RECORD LINKAGE	92

1. INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa febril aguda, de evolução potencialmente grave se não tratada oportunamente. É considerada a infecção parasitária evitável e tratável mais mortal aos seres humanos, matando milhares de pessoas por ano. Um melhor direcionamento das intervenções e novas ferramentas são necessários para mudar a trajetória global da doença (PINA-COSTA, et al, 2016).

Os sistemas de saúde vigentes, estabelecidos pelas autoridades de saúde nacionais e internacionais, têm como principal objetivo identificar agravos e situações que prejudicam a saúde de uma determinada população. A partir dessas informações, a vigilância epidemiológica tem o papel de monitorar ações, progressos e avaliar intervenções eficazes para o combate a problemas de saúde pública (BRASIL, 2009b).

Em todo mundo, a malária é um dos mais relevantes problemas de saúde pública e no Brasil, a região Amazônica registra cerca de 99% dos casos do país, sendo a transmissão da doença diretamente relacionada às condições ambientais e socioculturais. Mas é na região extra-amazônica que a malária apresenta maior letalidade, devido ao diagnóstico tardio, seja por manejo clínico inadequado dos casos importados de áreas endêmicas ou mesmo autóctones em poucos estados. Esta região, composta pelos estados de Piauí (PI), Ceará (CE), Rio Grande do Norte (RN), Paraíba (PB), Pernambuco (PE), Alagoas (AL), Sergipe (SE), Bahia (BA), Mato Grosso do Sul (MS), Goiás (GO), Minas Gerais (MG), Espírito Santo (ES), Rio de Janeiro (RJ), São Paulo (SP), Paraná (PR), Santa Catarina (SC), Rio Grande do Sul (RS) e o Distrito Federal (DF). É responsável por apenas 1% do total de casos notificados no Brasil, que ocorrem geralmente em área de Mata Atlântica. No ano de 2020, 84% dos casos foram causados por *P. vivax*, sendo a espécie mais prevalente no Brasil (BRASIL, 2021; BRASIL, 2005b).

O último relatório mundial da OMS (2020) sobre a malária, aponta que o progresso contra a doença continua estagnado. Lacunas no acesso a ferramentas que salvam vidas estão minando os esforços globais para conter a doença e se espera que a pandemia de COVID-19 atrase essa luta ainda mais (WHO, 2020).

O presente estudo descreve o perfil epidemiológico da malária na região extra-amazônica brasileira, com o propósito de auxiliar ações voltadas a vigilância epidemiológica da malária na região.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA NO MUNDO E NO BRASIL

A malária tem sido um sério problema na história da humanidade desde a antiguidade, pelo seu impacto direto sobre a saúde e seus efeitos indiretos em fatores como desenvolvimento econômico, migração e conflitos militares (FRANÇA, SANTOS, FIGUEROA-VILLAR, 2008).

A dispersão da malária no Brasil assumiu grande importância epidemiológica a partir da década de 1960, quando importantes rodovias foram construídas, unindo a região Norte às outras regiões do país (MACHADO et al, 2003). A partir dos anos 70, houve um aumento de casos de malária, devido à migração e ocupação rápida e desordenada para a Amazônia brasileira, por causa da implantação de projetos de colonização, abertura de rodovias, atividades de mineração, e instalação de grandes usinas hidrelétricas. O processo migratório da população de outras regiões do país, onde nunca existiu malária – ou onde ela já havia sido eliminada há muitos anos – para uma região altamente favorável à transmissão da doença, provocou um aumento da transmissão da malária, chegando a quase 560.000 casos, em 1989 (BRASIL, 2016a).

Com a Campanha de Erradicação da Malária (CEM), a transmissão da doença foi praticamente eliminada na região extra-amazônica onde, a partir de 1993, as notificações foram reduzidas a menos de 1% do total de casos do país, mantendo-se assim até os dias atuais (SIQUEIRA, et al, 2020).

Atualmente a doença é endêmica em mais de 90 países, em regiões tropicais e subtropicais do globo terrestre, tendo como áreas de risco para a transmissão sub-regiões da África, Ásia e as Américas (WHO, 2018a). O World Malaria Report (WHO, 2020) destaca que o progresso no combate à doença estagnou mundialmente entre 2015 a 2017.

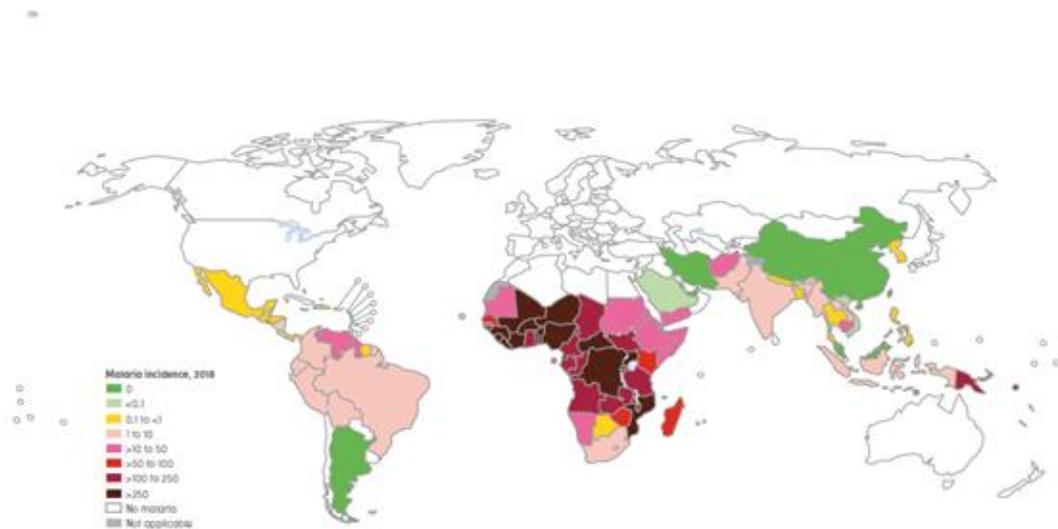
A Organização Panamericana de Saúde, OPAS/OMS (2018a) recomenda que países das Américas fortaleçam as ações de vigilância e controle da malária, pois o

aumento no número de casos em vários países da região durante 2016 e 2017 é preocupante. Essa recomendação vem após quase uma década de declínio (2005–2014) no número de casos de malária na região. Nove países (Colômbia, Equador, El Salvador, Haiti, Honduras, Nicarágua, Panamá, Venezuela e Peru) relataram um aumento nos casos em 2016. Em 2017, cinco países (Brasil, Equador, México, Nicarágua e Venezuela) também notificaram uma elevação de casos da doença nesse período.

Cerca de 228 milhões de casos de malária ocorreram em todo o mundo em 2018 em comparação aos 251 milhões em 2010 e aos 231 milhões em 2017. A Região Africana concentra o maior número de casos, (93%) em 2018, seguida do Sudeste Asiático (3,4%) e a região do Mediterrâneo Oriental com (2,1%). Globalmente, 3,3% de todos os casos foram causados por *P vivax*, sendo o parasita predominante na região das Américas (75%) (WHO, 2019). Em 2018, estima-se que houve 405.000 mortes por malária em todo o mundo, em comparação com 416.000 mortes estimadas em 2017, e 585.000 em 2010. Os declínios foram registrados em todas as regiões, com exceção da Região das Américas, devido ao aumento do número de casos na Venezuela (WHO, 2019).

A OPAS/OMS (2018a) adverte ainda que as conquistas alcançadas para a eliminação da doença podem ser comprometidas se as ações de vigilância e controle em toda a região não forem mantidas e fortalecidas. A Figura 1 apresenta o panorama de incidência de malária no mundo no ano de 2018.

Figura 1: Mapa da incidência de malária (casos por 1.000 habitantes em risco) por país, 2018.



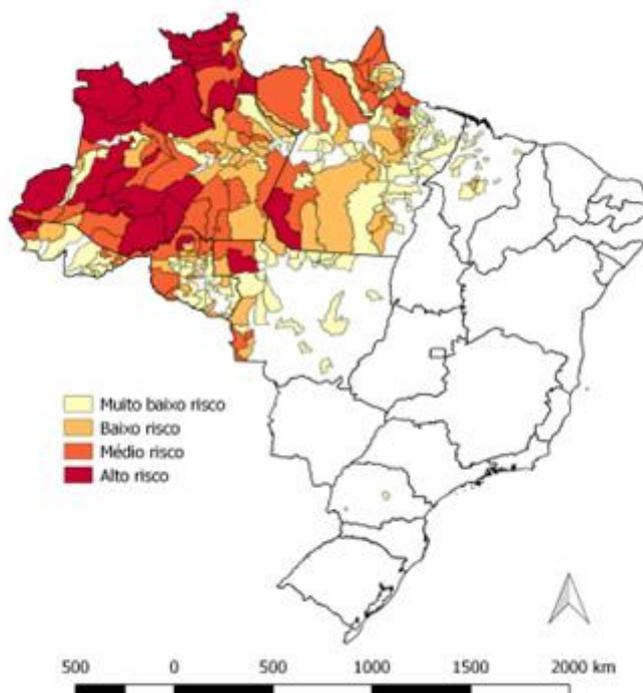
Fonte: World Health Organization (2019).

Um número crescente de países está progredindo para a eliminação da malária. Porém, em termos globais, o número de países que eram endêmicos de malária no ano 2000 e que notificaram menos de 10.000 casos de malária, aumentou de 40 em 2010 para 49 em 2018 (WHO, 2019).

Após a introdução de esquemas terapêuticos de primeira linha com derivados de Artemisinina para malária por *P falciparum*, foi observada uma queda na incidência da malária a partir do ano de 2006 com registro de 550.847 casos e em 2008 foram 315.808, uma redução de quase 43%. Em 2010 houve um aumento no registro, sendo notificados 334.709, mas a partir de 2011 essa queda foi constante. No ano de 2014, o Brasil registrou o menor número de casos nos últimos 35 anos, cerca de 144.100 casos. Apesar da redução nos níveis de transmissão, a doença ainda é considerada um problema de saúde pública no Brasil (BRASIL, 2016c).

Pode-se observar na Figura 2 a distribuição do risco de malária no Brasil, no ano de 2020, onde há o predomínio dos casos na região Amazônica brasileira.

Figura 2: Mapa de risco de infecção por malária, por município, Brasil, 2020.



Fonte: Sivep-Malária e Sinan/SVS/MS, 2021.

Atualmente, parte dos registros de malária fora da região Amazônica são de indivíduos infectados oriundos de áreas endêmicas de outros estados do Brasil ou de outros países, e são de grande importância para vigilância epidemiológica assim como os casos autóctones de Mata Atlântica (BRASIL, 2018b).

Um aspecto preocupante na região extra-amazônica é o aumento, a cada ano, desde 1979, da taxa de letalidade por malária (TLM). Os registros indicam que, na região, a letalidade é, em média, 100 vezes maior que na região Amazônica (BRASIL, 2020b). Os óbitos nessa região ocorrem, geralmente, em pessoas que vem infectadas de outros países ou de estados da região Amazônica, e não recebem o diagnóstico e o tratamento oportunos (SIQUEIRA, et al, 2020).

Os estados da região extra-amazônica que mais registraram casos autóctones de malária são: Espírito Santo, Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Bahia e Paraná. A maior parte dos casos notificados na extra-Amazônica, são importados de outros estados endêmicos e outros países, tanto das Américas quanto da África e Ásia (COUTO, 2008).

A região extra-amazônica apresenta casos autóctones relatados na literatura como de difícil diagnóstico, por conta de variadas manifestações clínicas e pela

divulgação insuficiente do problema nessa área. Na região Sudeste, casos autóctones esporádicos têm sido registrados em regiões da Mata Atlântica dos estados do Espírito Santo, Rio de Janeiro e São Paulo (BRESSAN, 2010). Atualmente, esses casos representam um terço (1/3) do total de casos notificados, o que demonstra que a doença pode voltar a ser endêmica nessa área, principalmente devido à ocorrência de surtos e à presença dos vetores (BRASIL, 2020a). Recentemente, a ocorrência de infecção por *Plasmodium simium* no Rio de Janeiro colocou novo desafio ao controle da doença, porque essa espécie usa macacos como reservatório e o diagnóstico microscópico quase sempre é tido como infecção por *P. vivax* (BRASIL, et al, 2017).

A transmissão da malária varia em diferentes regiões do país, conforme os fatores de risco encontrados em cada região, como particularidades na geografia local, na natureza, na economia e nas atividades sociais e saúde, gerando dessemelhança na epidemiologia da doença.

A retomada da redução do número de casos, a reestruturação dos níveis locais, a redução da letalidade em áreas de baixa transmissão e a melhora de oportunidades de tratamento com respostas rápidas a surtos são os principais desafios enfrentados pela vigilância epidemiológica de malária (BRASIL, 2018a).

2.2 ETIOLOGIA, TRANSMISSÃO E ASPECTOS CLÍNICOS DA MALÁRIA

O agente etiológico da malária é o parasito do gênero *Plasmodium* e sua transmissão natural ocorre por meio da picada de fêmeas infectadas de mosquitos do gênero *Anopheles*, cujos criadouros preferenciais são coleções de água limpa, quente, sombreada e de baixo fluxo (BRASIL, 2010a).

O principal reservatório de importância epidemiológica é o homem, e são cinco espécies do protozoário causador da malária humana: *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi* (SIMORA, FERRARI, RIGO, 2016). O *P. falciparum*, e o *P. vivax*, são os mais comuns no Brasil. O *P. simium*, é uma espécie de plasmódio de primatas que é capaz de infectar humanos, e foi associado a surtos zoonóticos de malária na Mata Atlântica do estado do Rio de Janeiro (BRASIL, et al, 2017).

Existem no mundo cerca de 80 espécies de mosquitos do gênero *Anopheles* que transmitem a malária. Nas Américas, predomina o *Anopheles darlingi*, *Anopheles aquasalis* e *Anopheles (Kertessia) cruzii* (WILLIAMS, PINTO, 2012).

A intensidade da transmissão depende de fatores relacionados ao parasito, ao vetor, ao hospedeiro humano e ao ambiente (OPAS, 2018b). Em indivíduos que vivem em condições precárias, a malária causa grandes impactos sociais e econômicos.

A transmissão da malária é mais intensa em locais onde a vida útil do mosquito é mais longa e também depende das condições climáticas; em muitos lugares, a transmissão é sazonal, com pico durante e logo após a estação chuvosa (WHO, 2020).

2.2.1 Ciclo biológico do *Plasmodium*

O ciclo plasmodial ocorre em duas fases: uma fase de reprodução sexuada que ocorre dentro do hospedeiro invertebrado (vetor), e a outra fase de reprodução assexuada que ocorre no hospedeiro vertebrado (homem). Os mosquitos se infectam quando picam o homem portador de gametócitos circulantes no sangue, onde se reproduzem no interior do hospedeiro invertebrado. O ciclo assexuado do plasmódio, que ocorre no hospedeiro vertebrado, é denominado esquizogônico. Inicia-se após a picada do anofelino, com a inoculação de esporozoítos infectantes no homem.

Uma vez injetados por um mosquito, os esporozoítos podem permanecer na pele, parte dos parasitos invasores vão para o sistema linfático, que transporta a linfa (líquido originário do sangue), cheio de glóbulos brancos (células de defesa, especialmente os linfócitos) ou pela corrente sanguínea até o fígado (MÉNARD, TAVARES, COCKBURN, et al, 2013).

Os esporozoítos circulantes na corrente sanguínea penetram as células do fígado (hepatócitos), dando início ao ciclo pré-eritrocítico ou esquizogonia tecidual. Durante esta fase, o *P. vivax* e o *P. ovale* apresentam desenvolvimento lento de alguns dos seus esporozoítos, formando os hipnozoítos, formas latentes do parasito responsáveis pelas recaídas que ocorrem geralmente dentro dos seis primeiros meses após o tratamento, mesmo sem uma nova picada do mosquito ou ida do indivíduo à área endêmica (BRASIL, 2005a).

Após um período de replicação assexuada, alguns merozoítos se diferenciam em formas sexuadas: microgameta e macrogametas, que amadurecem e quando ingeridos pelos insetos vetores, irão fecundar-se para dar origem ao ciclo sexuado do parasito e formação do esporozoítos, tornando-se infectantes aos mosquitos, dessa forma ocorre a transmissão ao homem no momento da picada do vetor (BRASIL, 2005a; BRASIL, 2019a).

Além disso, a malária pode ser adquirida por outros meios, como transfusão sanguínea, uso de seringas contaminadas, acidentes de laboratório e pela via congênita.

2.2.2 Sintomatologia e quadro clínico da malária

A primeira fase da infecção, a fase pré-eritrocítica, é clinicamente assintomática. Geralmente, os sintomas começam a surgir somente após a replicação do parasita no fígado e a infecção de um grande número de eritrócitos (MÉNARD, TAVARES, COCKBURN, et al, 2013).

Os sinais e os sintomas provocados por *Plasmodium* não são específicos, e assemelhando-se aos de outras doenças febris agudas, essa ausência de especificidade dos sinais dificulta o diagnóstico clínico da doença (BRASIL, 2020a).

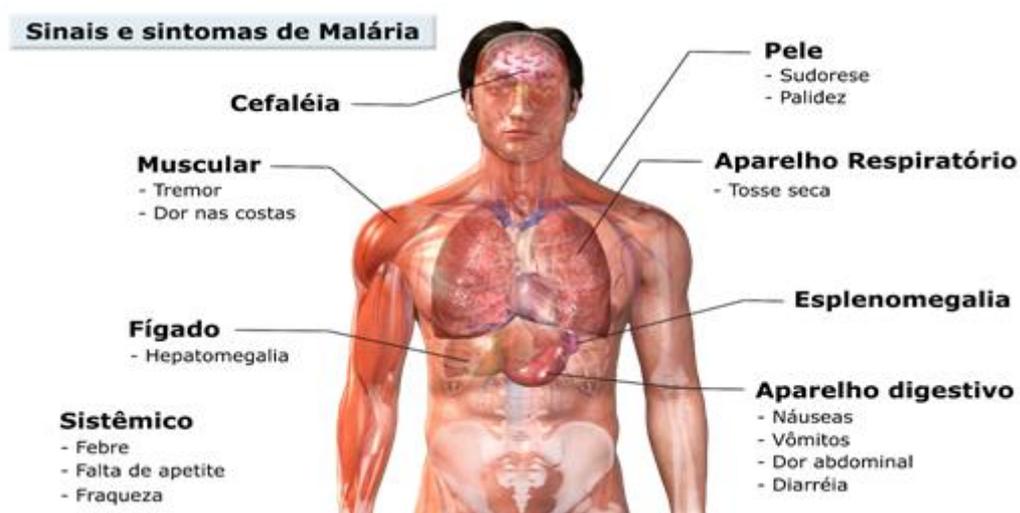
Sintomas prodrômicos compõem o quadro clássico da malária, Na Figura 3, observa-se os sintomas como náuseas, vômitos, astenia, fadiga e anorexia, e podem surgir vários dias antes do paroxismo da doença, caracterizado por calafrios seguidos de febre alta, sudorese profusa, astenia e cefaleia. Ao exame físico, o paciente pode apresentar palidez cutânea mucosa e hepatoesplenomegalia (BRASIL, 2016a; LACERDA *et al.*, 2015).

O padrão clássico, de febre terçã (a cada 48 horas) ou quartã (a cada 72 horas), só é observado após cinco ou mais dias de sintomas, quando os ciclos de diferentes populações de parasitos se sincronizam, de forma que qualquer quadro febril deve ser considerado como potencialmente suspeito de malária. Indivíduos que já tiveram vários episódios de malária podem apresentar o quadro assintomático de malária, ou sintomas mais leves, mesmo vivendo em áreas endêmicas (WHITE et al., 2011; LACERDA *et al.*, 2015). É importante destacar que nem sempre a febre terçã ou quartã

é caracterizada, podendo confundir o diagnóstico da malária com outras doenças febris.

O *P. falciparum* pode evoluir rapidamente para situação clínica de gravidade, com necessidade de manejo em ambiente hospitalar (BENTES, COSTA E TEIXEIRA, 2018). O *P. vivax* provoca manifestações menos intensas, porém, o indivíduo infectado pode apresentar a recidiva da malária. Indivíduos tratados de forma incorreta podem evoluir para complicações e óbito. A gravidade e intensidade da infecção depende da quantidade de parasitos circulantes no sangue, tempo entre início dos sintomas e imunidade do indivíduo infectado (BRASIL, 2009a).

Figura 3: Sinais e sintomas de malária.



Fonte: Malária na Atenção Básica, Brasil (2018d).

2.3 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

A suspeita e o diagnóstico da malária são elementos cruciais para o manejo e controle da doença. Todo indivíduo suspeito de contrair malária deve ser investigado e deve realizar exame laboratorial para confirmação da doença.

São realizados testes diagnósticos diretos, baseados em microscopia, ou testes diagnósticos rápidos. Quanto mais rápido o diagnóstico e o início do tratamento, menor a possibilidade de complicações e mais rápida a recuperação do paciente (BRASIL, 2018b).

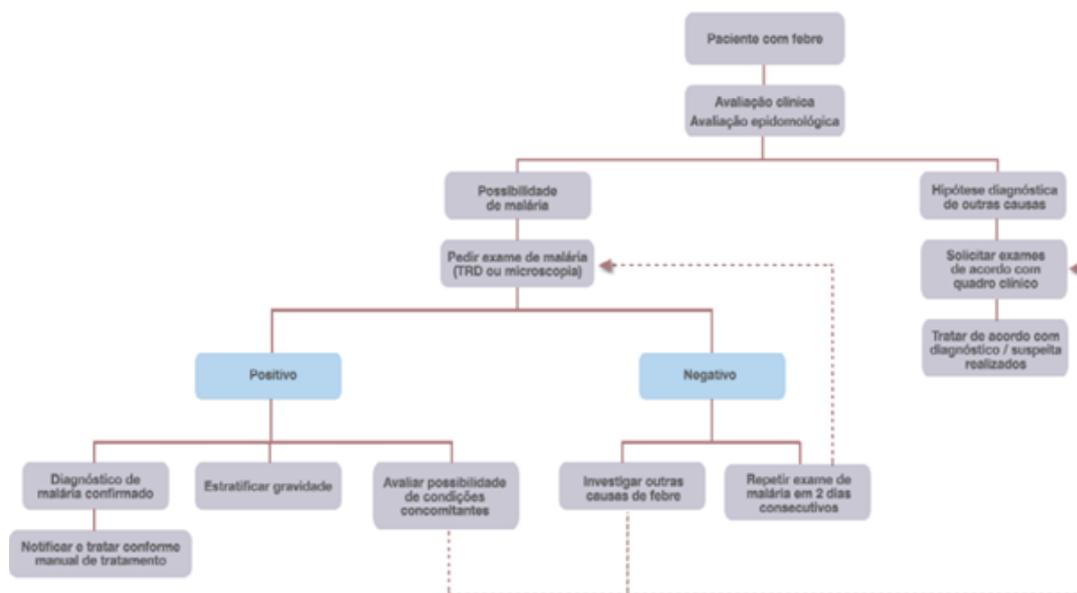
A visualização do parasito Plasmódio em amostra de sangue caracteriza o diagnóstico confirmado por microscopia. A visualização pode ser realizada pelas técnicas de gota espessa e esfregaço sanguíneo. A técnica considerada padrão outro, e a mais utilizada é o exame de gota espessa, por ter boa sensibilidade e possibilitar detecção de parasitas mais baixas, quando comparada ao esfregaço sanguíneo que é a melhor técnica para análise da morfologia parasitária, podendo ser útil para esclarecer dúvidas na identificação de espécies. Uma grande vantagem da microscopia é que esta permite a identificação da espécie e a quantificação da parasitemia (BRASIL, 2009a; 2013).

Os testes de diagnóstico rápido, detectam antígenos específicos dos parasitos presentes no sangue de pessoas infectadas, tornando assim o acesso ao diagnóstico possível para quem vive em áreas remotas, onde o exame de microscopia pode não estar disponível e até mesmo em momentos em que a gota espessa não pode ser realizada (BRASIL, 2005a).

O diagnóstico oportuno de malária na região extra-amazônica, onde não é considerada área endêmica, é importante para evitar formas graves da doença, principalmente nos casos importados. Além disso, o questionamento sobre o deslocamento para áreas de mata é fundamental para que a suspeita diagnóstica seja levantada. Em relação a casos autóctones, como por exemplo a malária de Mata Atlântica, que cursa com parasitemia baixa, é necessária uma *expertise* da equipe laboratorial para a confirmação dos casos (PINA-COSTA et al, 2009).

A apresentação clínica da malária nem sempre cursa o quadro clássico descrito na literatura, especialmente no período inicial da doença (BRASIL, 2018b). Na figura 4, é apresentado um esquema de investigação de quadro febril para auxiliar no diagnóstico em área não endêmica de malária, como a região extra-amazônica.

Figura 4: Algoritmo para investigação de quadro febril em área não endêmica de malária.



Fonte: EBOOK Malária na Atenção Básica, BRASIL, 2018b.

Todo caso de malária confirmado por meio de exame laboratorial que mostre a presença do parasito no sangue, deve ser notificados e tratado. Após a notificação, o indivíduo receberá o tratamento para malária e deverá comparecer à unidade de saúde para realizar as Lâminas de Verificação de Cura (LVC).

A LVC é um exame de microscopia realizado durante e após tratamento recente, em paciente previamente diagnosticado com malária. Recomenda-se o controle de cura, por meio da LVC, para todos os casos de malária. Tem como objetivo acompanhar o paciente para verificação da eficácia do tratamento, verificar a redução progressiva da parasitemia, para vigilância epidemiológica consiste em um importante indicador para diferenciação de um caso novo de uma recidiva e identificar recaídas (BRASIL, 2019a).

O dia em que o diagnóstico é realizado e que se inicia o tratamento é considerado como dia zero (D0). A periodicidade da realização da LVC deverá considerar a capacidade operacional local, devendo ser priorizadas em D3 e D28 para infecções por *P. vivax* (CQ), *P. falciparum* ou mista (AL) ou D3 e D42 para infecções por *P. falciparum* ou mista (ASMQ) (BRASIL, 2018b).

Na Quadro 1 encontra-se as recomendações da realização das LVCs de acordo com a espécie parasitária na região extra-amazônica.

Quadro 1: Cronograma de realização da LVC para malária na região extra-amazônica.

Na região extra-amazônica	
LVC para infecções pelo <i>Plasmodium vivax</i>	D3, D14, D21, D28, D42 e D63
LVC para infecções pelo <i>Plasmodium falciparum</i>	D3, D7, D14, D21, D28, e D42
LVC para infecções mistas	D3, D14, D21, D28, D42 e D63

Observação: D = dia.

Fonte: Adaptado de BRASIL, (2018b).

Para todos os casos notificados é essencial a disponibilidade de tratamento imediato e adequado. A maior parte dos casos devem ser tratados em até 48 horas a partir do início dos sintomas, o que reduz a chances de evolução a formas graves da doença e as chances de transmissão vetorial (BRASIL, 2016c).

De acordo com orientações do Ministério da Saúde (2019), o tratamento para malária é composto por esquemas pré-estabelecidos e distribuídos gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde – SUS e varia de acordo com a espécie de plasmódio causador da doença. A prescrição e a dispensação dos antimaláricos no Brasil deve ser feita apenas com resultado laboratorial confirmatório. Persistindo os sintomas, com exame negativo para malária, o exame poderá ser repetido a cada 48 horas, até que o diagnóstico seja definido (BRASIL, 2019c).

O tratamento da malária visa atingir o parasito em postos-chaves de seu ciclo evolutivo, e tem como objetivos a interrupção da esquizogonia sanguínea, responsável pela patogenia e manifestações clínicas; destruição de formas latentes dos hipnozoítos, das espécies *P. vivax* e *P. ovale*, evitando assim as recaídas; e interrupção da transmissão do parasito, pelo uso de fármacos que eliminem o desenvolvimento dos gametócitos (BRASIL, 2020a).

Os medicamentos utilizados, no Brasil, para o tratamento da malária são a Primaquina, Cloroquina, a associação Artemeter + Lumefantrina, e a associação Artesunato + Mefloquina. A Tafenoquina encontra-se em fase de implementação gradual no Brasil (SIQUEIRA, et al, 2020; BRASIL, 2020a).

A cura radical da malária vivax requer medicamentos antimaláricos que têm como alvo os estágios sanguíneos e hepáticos. A Primaquina é o fármaco disponível para eliminar os hipnozoítos. A eficácia clínica da Primaquina é limitada pela toxicidade e potenciais eventos adversos hemolíticos em pacientes com deficiência de

glicose-6 fosfato desidrogenase (G6PD) (PINA-COSTA, et al, 2021). Não é recomendado o uso da Primaquina para gestantes, mulheres em período de amamentação (até o primeiro mês de lactação) e em crianças até seis meses de idade (SIQUEIRA, et al, 2020).

Caso esteja disponível no serviço um teste para detecção de deficiência da G6PD, esse deve ser realizado antes da utilização da Primaquina. No caso do uso de Tafenoquina, a realização do teste quantitativo de G6PD é obrigatória (BRASIL, 2020a).

Embora as dosagens dos medicamentos descritas no Guia de tratamento da malária no Brasil (2020), levem em consideração o grupo etário do paciente, é recomendável que as doses sejam ajustadas ao peso do paciente sempre que possível, visando garantir a boa eficácia e a baixa toxicidade no tratamento. A Cloroquina não se distribui no tecido adiposo do corpo, ou seja, sua dose é calculada pelo peso ideal do paciente. Já a Primaquina se distribui por todos os tecidos, e por isso sua dose deve ser calculada pelo peso real do paciente (BRASIL, 2020a).

Caso não seja adequadamente tratado, o indivíduo pode ser fonte de infecção por até um ano para malária por *P. falciparum*; até três anos para *P. vivax*; e por mais de três anos para *P. malariae* (BRASIL, 2019d).

A adesão ao tratamento da malária é uma etapa importante para a vigilância epidemiológica, e é de responsabilidade da equipe de saúde, para que o indivíduo consiga utilizar os fármacos de forma adequada, garantindo o tratamento eficaz.

2.4 RECORRÊNCIAS DA MALÁRIA CAUSADA POR *Plasmodium vivax*

O *Plasmodium vivax* é um parasita da malária aprimorado e resistente que já prevaleceu em grande parte do mundo habitado. Na maioria das áreas endêmicas para malária, o *P. vivax* coabita com *Plasmodium falciparum*, porém o *P. vivax* é mais difícil de controlar e eliminar do que *P. falciparum* devido a sua possibilidade de recaída após a resolução da infecção primária. Os fatores que controlam a recaída e determinam sua notável periodicidade não são conhecidos (WHITE, 2011).

Uma das características que difere a malária causada por *P.vivax* do *P.falciparum* é a capacidade de desenvolver hipnozoítos, que são formas hepáticas latentes, responsáveis pelas recidivas (BRASIL, 2020a).

Na literatura, alguns termos são usados para definir repetidos episódios de malária em um indivíduo. As recorrências de *P. vivax* na malária consistem em três categorias: recrudescência, recaída e reinfeção, como podemos observar no diagrama da Figura 5.

A tendência de recorrência das infecções por malária era conhecida desde os tempos romanos. Em 1897, o médico americano WS Thayer fez uma descrição muito clara de uma recaída de longa latência da malária, 21 meses após o ataque inicial, em um médico que provavelmente não havia sido exposto novamente entre os dois eventos. Já Thayer e Bignami (na Itália) presumiram que as recaídas da malária resultaram de um “esporo” depositado nas vísceras internas que permaneceram inertes “apenas para ser libertado como resultado de algum insulto, a natureza do qual ainda não é apreciável para nós”. Krotoski, trabalhando com Garnham e colegas do Imperial College, finalmente identificou os estágios adormecidos ou “hipnozoítos” responsável por recaídas no fígado (WHITE, 2011).

A recorrência ou recidiva é o reaparecimento de gota espessa positiva, com ou sem sintomas (BRASIL, 2020a). A recidiva de malária é definida como a recorrência de parasitemia assexuada seguinte ao tratamento da doença, após ter sido constatada a sua negatificação, em variado período de tempo e pode ocorrer por um dos seguintes aspectos: falha terapêutica resultante de não adesão ao tratamento, resistência do parasito aos fármacos utilizados, má qualidade do tratamento instituído, utilização de doses subterapêuticas dos fármacos ou reativação de hipnozoítos e exposição à nova infecção pelo mosquito vetor (FONTOURA, et al, 2018).

Um dos fatores citados, é a falha terapêutica, que pode ser causada quando o paciente com malária, ao realizar o tratamento, não mantém uma boa adesão ao mesmo, resistência do parasito aos fármacos utilizados, má qualidade do fármaco e atividade reduzida de CYP2D6. Outro fator importante é quando o profissional que institui o tratamento não realiza o ajuste de dose adequada para o indivíduo, podendo assim prescrever uma dose subterapêutica.

A reativação dos hipnozoítos também é uma forma de recidiva, assim como uma reinfeção, que é uma nova infecção pelo mosquito vetor da malária (SIMÕES, et al, 2014). A recrudescência ocorre com todos as espécies de plasmódios, quando os

parasitas do estágio sanguíneo não são completamente erradicados e, subsequentemente, reexpandidos após o declínio das concentrações dos fármacos no sangue.

A recaída ocorre exclusivamente em *P. vivax* e *P. ovale*, geralmente quando a parasitemia e as manifestações clínicas reaparecem devido à reativação de hipnozoítos dormentes no fígado. Considera-se recaído todo caso confirmado de malária por *P. vivax* que ocorre entre três e nove semanas após um diagnóstico prévio de malária pelo mesmo agente (SIQUEIRA, et al, 2020). A reinfeção é uma infecção adquirida a partir de uma nova picada de mosquito. Embora a infecção secundária seja geralmente geneticamente diferente daquela da infecção primária, é difícil distinguir precisamente entre recidiva, recrudescência e reinfeção no caso de infecções causadas por *P. vivax* infecção (LAWPOOLSRI, SATTABONGKOT, SIRICHAISINTHOP, et al, 2019).

Figura 5: Diagrama das causas de recorrências na malária.



Fonte: Autoria própria.

A recorrência após o tratamento leva a um novo episódio clínico com risco de complicações para o paciente. Estudos mostram que pacientes recorrentes pelo *P. vivax* podem se tornar difíceis de tratar, podendo este quadro ser até fatal (LAWPOOLSRI, SATTABONGKOT, SIRICHAISINTHOP, et al, 2019).

A recaída é um grande impedimento para a eliminação da malária, pois os únicos medicamentos que podem preveni-la e fornecer a “cura radical” são as 8-aminoquinolinas, e elas geralmente são subutilizadas (WHITE, 2021).

Em razão das recaídas, uma única picada infectante pode ser capaz de causar vários episódios de malária subsequentes. Até mesmo naqueles que fizeram uso adequado de Primaquina, já que alguns indivíduos devido a predisposição genética, não metabolizam a droga para a sua forma ativa, ou resistência do parasito. O objetivo do tratamento de *P. vivax* é curar tanto a forma sanguínea quanto à forma hepática, e assim prevenir recrudescência e recaída, respectivamente (BRASIL, 2020a).

De um modo geral, diferenciar recrudescência, recaída e reinfeção é uma tarefa difícil. O intervalo entre a infecção sintomática primária e a recidiva pode servir como um guia, isto é, se a recorrência surgir dentro de 16 dias após o início do tratamento da infecção primária, pode-se dizer que é uma recrudescência ou reinfeção devido à falha terapêutica. A recorrência que surge entre os dias 17 e 28 pode ser devida à recrudescência por parasitos resistentes à cloroquina, devido a uma possível recaída ou uma possível reinfeção. Após 28 dias, qualquer recorrência provavelmente representa uma recaída de uma infecção sintomática por *P. vivax* (SIMÕES, 2012). Em algumas situações, o discernimento entre uma recaída e uma reinfeção pode ser feito pela identificação de genótipo idêntico do parasito da recaída com a infecção primária (WHO, 2020).

2.5 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA MALÁRIA NO BRASIL

No início do século XX, no Brasil, surgiram as primeiras intervenções estatais no campo da prevenção e controle de doenças, que foram orientadas pela descoberta dos ciclos epidemiológicos de algumas doenças infecciosas e parasitárias. Na década de 1950, a expressão *vigilância epidemiológica* passou a ser aplicada ao controle das doenças transmissíveis, para designar uma série de atividades subsequentes à *Campanha de Erradicação da Malária*. Tratava-se, portanto, da vigilância de pessoas, com base em medidas de isolamento ou de quarentena, aplicadas individualmente e não de forma coletiva (BRASIL, 2009b).

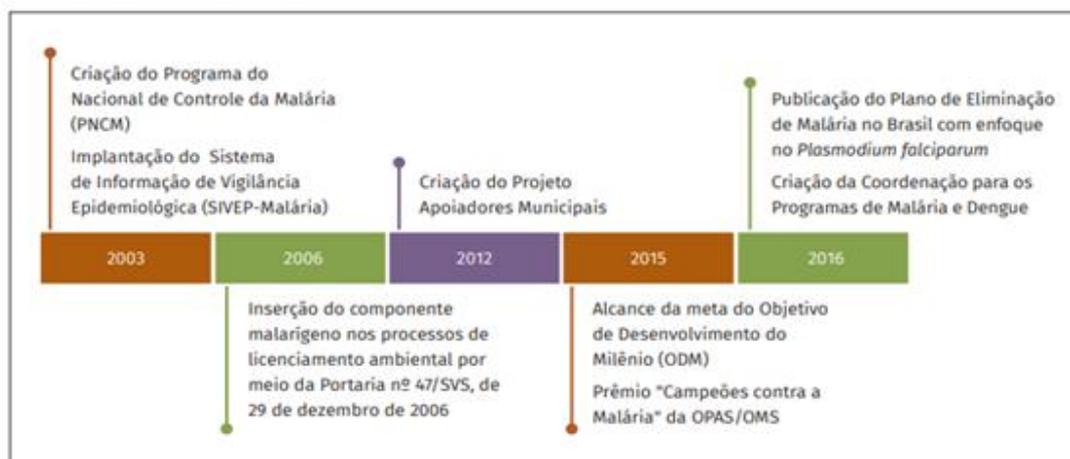
A Vigilância Epidemiológica é definida pela Lei nº 8.080/90 como “conjunto de ações que proporciona o conhecimento, a detecção ou prevenção de qualquer

mudança nos fatores determinantes e condicionantes de saúde individual ou coletiva, com a finalidade de recomendar e adotar as medidas de prevenção e controle das doenças ou agravos”. Compreende um ciclo de funções específicas que permite conhecer e acompanhar o comportamento da doença ou agravos, para que as medidas de intervenção pertinentes possam ser aplicadas e eficazes. Tem como funções: coleta e processamento de dados; análise e interpretação dos dados processados; recomendação das medidas de prevenção e controle; promoção das ações de prevenção e controle; avaliação da eficácia e efetividade das medidas adotadas e a divulgação de informações pertinentes (BRASIL, 2009b).

Os objetivos da vigilância epidemiológica da malária são: estimar a magnitude da morbidade e mortalidade da malária; identificar tendências, grupos e fatores de risco; detectar surtos e epidemias; recomendar medidas necessárias para prevenir/controlar a ocorrência da doença e avaliar o impacto das medidas de controle. A vigilância da malária compreende a vigilância de casos humanos e a vigilância entomológica, a fim de orientar as medidas de controle e prevenção (BRASIL, 2009b).

Em 2003, a Fundação Nacional de Saúde (Funasa) implantou o Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM), de competência da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. As mudanças no cenário epidemiológico foram acompanhadas por ações e estratégias do programa voltadas ao controle e redução de casos, de acordo com as especificidades locais (Figura 6). O PNCM tem como principais objetivos reduzir o número de casos de malária, evitar óbitos, interromper a transmissão da doença e manter a ausência de transmissão onde está havia sido interrompida (BRASIL, 2019c).

Figura 6: Linha do tempo do Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM), com destaque para as principais atividades realizadas, Brasil, 2003–2016.



Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde nos dias atuais. Boletim Epidemiológico [Internet]. BRASIL (2019c).

Os dados dos sistemas de vigilância são importantes para rastrear tendências geográficas e temporais na incidência de doenças, detectando epidemias, avaliando o progresso em direção às metas do programa e avaliando o impacto das intervenções e a qualidade do sistema. Espera-se que a utilização rotineira dos dados de vigilância melhore os programas e as tomadas de decisões e o sistema de vigilância como lacunas na completude dos dados e qualidade são identificados e tratados (WHO, 2018b).

Na região Amazônica, os casos são notificados pelo Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária – Sivep-Malária, enquanto na extra-amazônica, trata-se de uma doença de notificação compulsória imediata, e deve ser registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan (BRASIL, 2019a).

2.5.1 Sistema de informação de agravos de notificação (SINAN)

Os sistemas de informação são parte importante do processo de monitoramento pois permitem a análise dos dados inseridos, por todos que possuem acesso ao sistema, e o acompanhamento do impacto das ações refletidas no número de casos e em outros indicadores (BRASIL, 2016b).

Em relação a malária, esses sistemas têm como principal objetivo identificar o comportamento da malária, possibilitando a adoção de medidas oportunas, para o controle da doença. As informações contidas nesses sistemas são importantes para o planejamento, avaliação, monitoramento e demais ações da vigilância (BRASIL, 2003). A utilização desse sistema fornece informações sobre agravos, que possibilita a identificação do perfil epidemiológico em determinadas áreas do território nacional.

A malária é uma doença de notificação compulsória regular. Pode ser notificada tanto na rede pública como na rede privada. É necessário registrar também todos os exames de controle de cura.

No que diz respeito à vigilância epidemiológica da malária, o Brasil possui dois sistemas de informação que são alimentados com dados de notificação dos casos de malária. O território nacional é dividido em área endêmica para malária, região Amazônica brasileira e pela área não endêmica de malária, região extra-amazônica brasileira.

A notificação consiste na comunicação da ocorrência de determinada doença ou agravo à saúde de acordo com o Sistema de Vigilância em Saúde (2018b), feita à autoridade sanitária por profissionais de saúde ou qualquer cidadão, para fins de adoção das medidas de intervenção pertinentes. Deve ser realizada de forma correta para que haja eficiência e efetividade da vigilância epidemiológica.

Na região extra-amazônica, a malária é de notificação imediata, e é de extrema importância, pois como não é possível eliminar o vetor anofelino, a possibilidade de surgir novos casos a partir de um único caso não diagnosticado oportunamente, pode levar a ocorrência da propagação da malária em determinada região (BRASIL, 2000). Deve ser notificada às autoridades de saúde em até 24h. A notificação deve ser registrada no Sinan, utilizando a Ficha de Investigação de Malária (BRASIL, 2109d).

A Ficha Individual de Notificação (FIN) é o instrumento no qual são realizadas as notificações que alimentam o banco de dados do Sinan. Ela deve ser preenchida pelas unidades assistenciais para cada paciente quando existe suspeita da ocorrência de um agravo de saúde de notificação compulsória ou de interesse nacional, estadual ou municipal (BRASIL, 2016b).

Todos os campos da ficha devem ser criteriosamente preenchidos e posteriormente digitados. Devem ser evitados duplicidades de registros e dados inconsistentes. Para garantir uma boa qualidade da informação, é necessária a

avaliação sistemática e periódica dos dados coletados e digitados. Tal avaliação deve ser realizada em todos os níveis do sistema (BRASIL, 2019b).

As fichas de notificação do Sinan devem ser preenchidas pela unidade de saúde ou outra fonte notificadora do município. Os casos são encontrados por detecção passiva ou detecção ativa. Após preenchimento, as notificações são enviadas pela unidade notificadora à Secretaria Municipal de Saúde (SMS). Os dados são gravados em arquivo eletrônico e são disponibilizados para análise simultânea pela unidade notificante, Secretarias Municipais, Secretarias de Estado e Ministério da Saúde (BRAZ et al, 2016).

Certos campos da ficha de notificação são de preenchimento obrigatório como: UF onde a notificação foi realizada; nome completo do paciente; data do diagnóstico; data de nascimento do paciente; sexo do paciente; idade gestacional da paciente, quando gestante; UF de residência do paciente; nome do país de residência quando o paciente notificado residir em outro país; atividade exercida pelo paciente no setor formal, informal ou autônomo ou sua última atividade exercida quando paciente desempregado, e informar a atividade exercida pelo paciente nos últimos 15 dias; código relativo ao tipo de lâmina coletada; data do exame parasitológico para malária; código do resultado do exame parasitológico para malária; UF correspondente ao local provável de infecção e nome do país correspondente ao local provável de infecção. Caso esses campos não sejam preenchidos de forma adequada comprometem a inclusão da notificação no sistema de notificação (BRASIL, 2007).

Os sistemas de informações têm como objetivo principal identificar o comportamento da malária, possibilitando a adoção de medidas oportunas, para o controle da doença. As informações contidas nesses sistemas são importantes para o planejamento, avaliação, monitoramento e demais ações da vigilância (BRASIL, 2003). A utilização desse sistema fornece informações sobre agravos, que possibilita a identificação do perfil epidemiológico em determinadas áreas do território nacional.

3. JUSTIFICATIVA

Apesar dos progressos obtidos no combate à malária, a doença ainda é considerada um dos mais sérios problemas mundiais de saúde pública nas regiões tropicais e subtropicais do planeta. Na região extra-amazônica, apesar dos poucos casos, a doença não pode ser negligenciada, pois o retardo do diagnóstico e do tratamento pode desencadear internações e até óbitos (BRASIL, 2020b). A inespecificidade de sua apresentação clínica torna ainda mais difícil a distinção de outras condições febris agudas (BRASIL et al, 2013).

A região extra-amazônica, por não ser área endêmica de transmissão da malária, a avaliação dos casos de recorrências não é confundida com a reinfecção e pode fornecer importantes evidências sobre o perfil da recidiva nessa área. Além disso, o deslocamento de indivíduos que adquirem a malária e vão para área não endêmica, onde há presença de vetores ainda não infectados, pode transformar aquela área em uma área de transmissão local, causando grandes preocupações à vigilância epidemiológica da malária.

Por se tratar de uma doença de quadro febril, a malária muitas vezes é confundida com outras doenças comuns à região gerando atraso no diagnóstico. Assim, o diagnóstico correto e o tratamento oportuno representam duas principais frentes de trabalho no combate à malária.

Os dados referentes aos casos de recorrência da malária na região extra-Amazônica ainda não foram descritos como um todo, e a falta de informação sobre o perfil das recorrências assim como dos fatores associados nessa região, são de grande importância epidemiológica.

O presente trabalho deseja traçar o perfil epidemiológico dos casos de malária nos últimos doze anos, assim como as recorrências na região.

A identificação do perfil dos casos de malária e das recorrências podem constituir instrumento importante para a avaliação e conhecimento dos riscos de transmissão e do manejo da doença, e entender melhor a ocorrência das recidivas desenvolvendo estratégias para o seu enfrentamento, contribuindo com ações da vigilância epidemiológica da doença nas áreas não endêmicas, auxiliando o planejamento de políticas de prevenção, controle e tratamento da malária.

4. OBJETIVO GERAL

Descrever os aspectos epidemiológicos e sociodemográficos dos casos de malária e recorrências dos casos confirmados por *P. vivax*, notificados na extra-amazônica, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2019.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o cenário epidemiológico de ocorrência da malária na região extra-amazônica.
- Descrever e analisar o perfil das recorrências dos casos de malária por *P. vivax* registrados nesta região.

5. MÉTODOS

5.1. DESENHO DO ESTUDO

Estudo descritivo com dois componentes:

- 1- Seccional;
- 2- Retrospectivo, a partir de dados secundários;

Utilização de dados secundários dos casos de malária notificados na região extra-amazônica, provenientes do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2019.

5.2. CASUÍSTICA

5.2.1. População do estudo

Fazem parte do estudo indivíduos de ambos os sexos e de todas as faixas etárias, independente da nacionalidade, que tiveram resultado do exame positivo para malária e que foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan, no período de 1 de janeiro de 2008 a 31 dezembro de 2019 na região extra-amazônica brasileira.

A Região extra-amazônica Brasileira, compreende 4.762 municípios, possuindo cerca de 45.289.116 mil habitantes, segundo o censo do IBGE no ano de 2019. É constituída pelas regiões que abrangem os estados da Região Nordeste: Piauí (PI), Ceará (CE), Rio Grande do Norte (RN), Paraíba (PB), Pernambuco (PE), Alagoas (AL), Sergipe (SE) e Bahia (BA) com uma estimativa de 49.996.437 mil habitantes; Região Centro-Oeste: Mato Grosso do Sul (MS), Goiás (GO) e Distrito Federal (DF), com uma estimativa de 12.812.608 mil habitantes; Região Sudeste: Minas Gerais (MG), Espírito Santo (ES), Rio de Janeiro (RJ) e São Paulo (SP), com uma estimativa de 88.371.433 mil habitantes e a Região Sul: Paraná (PR), Santa Catarina (SC) e Rio Grande do Sul (RS), com uma estimativa de 29.975.984 mil habitantes. (BRASIL/IBGE, 2020).

5.2.2. Critérios de inclusão e exclusão

Serão incluídos no estudo dados dos casos de malária notificados pelo Sinan na região extra-amazônica no período proposto, com resultado de exame positivo de malária, caracterizados pela presença de parasito ou algum de seus componentes no sangue. Neste estudo não será aplicado qualquer critério de exclusão.

5.3. MATERIAIS, PROCEDIMENTOS E TÉCNICA

Para se prezar pela boa qualidade dos dados, o banco nominal solicitado conforme as regras de utilização, foi disponibilizado pela Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis na Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (CGZV/DEIDT/SVS/MS), recebeu um tratamento para ser analisado.

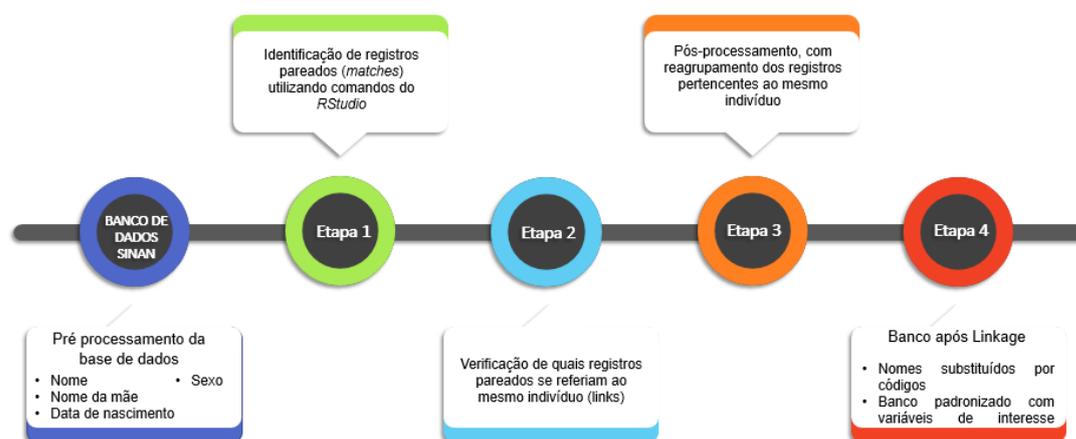
Primeiramente o banco foi inserido no programa Microsoft Excel® 2019. Foram identificados as discrepâncias e erros de digitação em algumas variáveis de interesse e excluídos, pois poderiam comprometer as análises posteriores.

Como todo caso suspeito de malária deve ser notificado, e os casos positivos devem realizar as LVCs para acompanhamento, um mesmo indivíduo pode aparecer no banco de dados do Sinan mais de uma vez. Também pode ocorrer de um mesmo indivíduo ser notificado mais de uma vez em unidades de saúde diferentes, devido a procura espontânea de atendimento do paciente ou em casos de uma unidade de saúde realizar a notificação de caso suspeito e outra unidade de saúde realizar a notificação do caso quando confirmado. Nos casos de indivíduos que apresentem recorrências, são novamente notificados no banco de dados, pois considera-se como um novo episódio de malária. Dessa maneira uma mesma pessoa pode constar diversas vezes no banco de dados do Sinan.

Para a análise do banco, o mesmo foi preparado para identificação de registros que pertencem ao mesmo indivíduo. Para essa identificação primeiramente foi realizado o pré-processamento da base de dados onde ocorre a preparação, organização e a estruturação da base de dados. Em seguida são selecionadas as variáveis de interesse para identificação de registros pareados (*matches*), utilizando comandos do

programa *R studio*, verificação de quais registros pareados se referiam ao mesmo indivíduo (*links*) e o pós processamento, com o reagrupamento dos registros pertencentes ao mesmo indivíduo (Figura 7).

Figura 7: Etapas de processamento do banco de dados do Sinan.



Fonte: Autoria própria.

Uma função probabilística para identificar o mesmo indivíduo no banco foi aplicada, utilizando as variáveis nome do paciente, nome da mãe, data de nascimento, e sexo, que foram adotadas como variáveis de pareamento. Foi realizada a técnica de blocagem, para reduzir o número de comparações entre os registros, através da separação dos registros em blocos menores. A deduplicação dentro de um bloco consiste na execução de um algoritmo que compara cada registro com os demais no mesmo bloco e define se é um par duplicado do outro ou não (BOHM, 2010).

Esse processamento realizado no programa *R Studio*® exclui acentuações, excesso de espaços em branco e preposições que unem nome e sobrenome, como: “DE”, “DAS”, “DA” e “DO”, nas variáveis nome do paciente e nome da mãe. Uma combinação de três componentes representa o paciente por nome, sobrenome e nome fonético. Uma função *soundexBR* retorna o nome fonético como um código alfanumérico (código *soundex*).

Uma seleção de pares de notificação identificados como prováveis de serem dos mesmos indivíduos foram adquiridos por verificação automática, aplicando um limite de probabilidade (probabilidade > 0,6). Após essa etapa, foi realizada uma

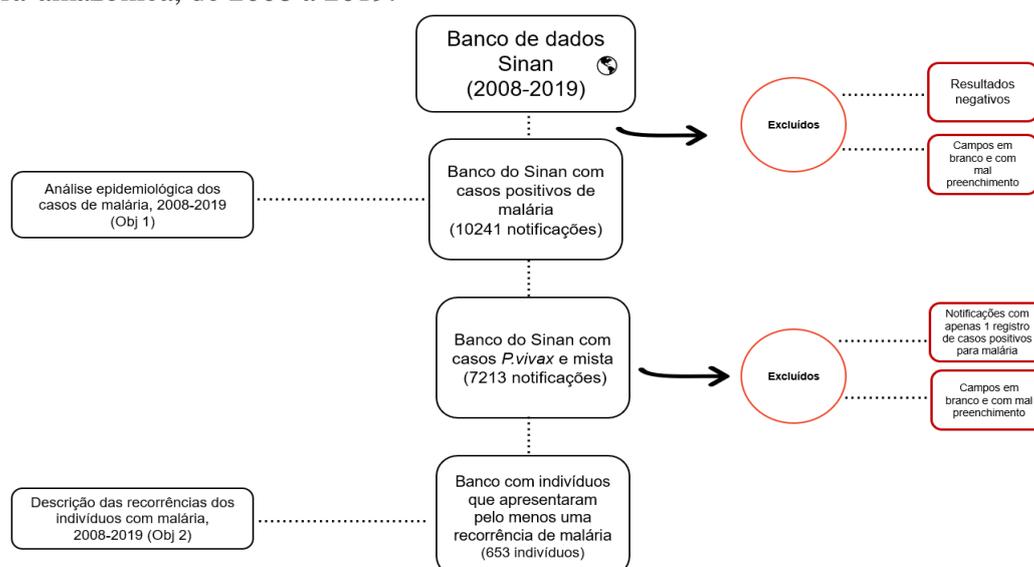
inspeção visual para diagnosticar se o primeiro par de nomes possui muito mais chances de fazer referência à mesma pessoa que o segundo e duplicidades. Foi fornecida uma nova identificação (ID) para as notificações dos pacientes.

Foram escolhidas as variáveis de interesse para este estudo, utilizando dados de registros individuais para a descrição epidemiológica. A base de dados do Sinan possui 50 campos. Os seguintes campos da Ficha de Notificação Individual foram analisados para esse estudo: Data de notificação, Ano de notificação, UF de notificação, Data dos primeiros sintomas, Idade, Sexo, Gestante, Raça/cor, Escolaridade, UF de residência, Zona de notificação, País provável fonte de infecção, Principais atividades nos últimos 15 dias, Caso autóctone de residência, UF provável de infecção, Data do exame, Resultado do exame (espécie parasitária), Parasitemia em mm³, Esquema de tratamento utilizado, e Data do início do tratamento.

Após essa etapa, obteve-se o banco de dados pronto para as análises necessárias. Para atingir cada objetivo específico do estudo, o banco de dados foi dividido em dois (Figura 8):

1. Banco de dados (1) de todos os casos positivos notificados na região extra-amazônica de 2008 a 2019.
2. Banco de dados (2) de casos notificados e individuais causados por *P. vivax* e mista, na região extra-amazônica de 2008 a 2019.

Figura 8: Fluxograma do banco de dados de notificações de malária do Sinan na região extra-amazônica, de 2008 a 2019.



Fonte: Autoria própria.

5.3.1. Descrição do perfil epidemiológico dos casos de malária da região extra-amazônica no período de 2008 a 2019.

Para a análise do primeiro objetivo específico, foi utilizado o Banco de dados 1; uma nova categorização foi realizada para a variável correspondente ao resultado do exame parasitológico para malária.

As espécies de malária foram redefinidas nas categorias:

- ***P.falciparum***: Junção de FG (gametócitos de *P. falciparum*) e F (*P. falciparum*).
- **Malária mista**: malária mista foi definida pela junção das notificações de F (*P. falciparum*) + FG (gametócitos de *P. falciparum*), F (*P. falciparum*) + M (*P. malariae*), V (*P. vivax*) + F (*P. falciparum*) e V (*P. vivax*) + FG (gametócitos de *P. falciparum*).
- ***P.vivax***: foi definido pelas notificações de malária causada por V (*P. vivax*)
- ***P.ovale*** foi definido pelas notificações de malária causada por O (*P.ovale*).

A oportunidade de notificação foi estimada pela medida do tempo em dias, entre a data dos primeiros sintomas e a data da notificação. Para a análise da oportunidade de tratamento, foi realizada pela medida do tempo em dias, entre a data da notificação e a data do início do tratamento. Para análises de tempo e oportunidade, foram retirados campos em branco, com erros de digitação e datas de tratamento que foram anteriores à data de notificação

5.3.2. Descrição do perfil das recorrências dos casos de malária por *P.vivax*

Para análise do segundo objetivo específico, foi utilizado o banco de dados (2), possui somente com os casos de *P. vivax* e mista. Malária mista para esse banco de dados foi composta por *P. vivax* + gametócitos de *falciparum* e *P. vivax* + *P. falciparum*. Os IDs que constavam com apenas uma notificação, foram excluídos pois não indicavam recorrência.

A entrada de dados de uma mesmo ID, com diferença de dias igual a zero (0), em relação a data do início do tratamento e data do diagnóstico foi considerada uma duplicidade de notificação, sendo assim, excluídas do banco de dados para as análises posteriores. A recorrência da malária foi definida como indivíduos que tiveram notificações com resultados positivos e diferença maior que cinco dias entre a data do último tratamento e o próximo resultado positivo (data do diagnóstico).

Para análise descritiva do perfil epidemiológico, foram utilizadas as variáveis de interesse de todos os casos notificados como recorrências. Para análise das características sociodemográficas, o conjunto de dados contendo registros individuais foi utilizado.

5.4. VARIÁVEIS DE INTERESSE

Para as análises descritivas dos **padrões epidemiológicos de ocorrência e transmissão da malária na região extra-amazônica**, os seguintes desfechos foram analisados:

- Número de casos por ano/por espécie;
- Número total de casos por UF de notificação;
- Número total de casos por UF de notificação/por espécie (autóctones e importados);
- Características sociodemográficas (sexo, idade, raça/cor; escolaridade)
- Atividade exercida pelo paciente nos últimos 15 dias;
- Número de casos por mês e ano de notificação;
- Esquema de tratamento utilizado de acordo com a espécie parasitária.

Para análises do perfil das **recorrências dos casos confirmados de *P. vivax***, os seguintes desfechos foram utilizados:

- Número de casos por ano;
- Número total de casos por região e UF de notificação;
- Características sociodemográficas (sexo, idade, raça/cor; escolaridade)
- Atividade exercida pelo paciente nos últimos 15 dias;
- Oportunidade de notificação de recorrências e não recorrências (data do início dos sintomas x data da notificação);
- Oportunidade de tratamento de recorrências e não recorrências (data da notificação x data do tratamento);
- Classificação do número de recorrências na extra-amazônica;

5.5. ANÁLISE DE DADOS

Para análise descritiva, foram utilizadas frequências simples de todas as variáveis de interesse. Para variáveis qualitativas, utilizou-se tabelas de frequências com cálculos de frequências absolutas e relativas.

Para variáveis contínuas foram estimadas as medidas de tendência central, como médias aritmética e medianas, e medidas de variabilidade como desvio padrão.

Para determinação do tempo de exposição dos indivíduos ao evento de interesse, - recorrência - foi considerado o número de dias decorrido após o primeiro episódio da malária a partir do ano de 2008 e a ocorrência da primeira recidiva. Logo, o tempo contado para os indivíduos que apresentaram possíveis recorrências de malária no decorrer do ano referiu-se apenas à data em que o mesmo entrou no sistema pela primeira vez.

O pacote estatístico utilizado encontra-se no Anexo 3.

5.6. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, e aprovado sob o Parecer: 4.264.823, CAAE: 35638420.3.0000.5262 (Anexo 1)

Um termo de compromisso e responsabilidade assegurando a confidencialidade das informações nas fichas de notificações foi firmado. Foi concedida dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido, pois trata-se de um estudo retrospectivo, portanto, não intervencionista e que dispensa a coleta de informação direta com o sujeito de pesquisa.

Foi solicitado ao Ministério da Saúde, por meio da Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial (CGZV/DEIDT/SVS/MS), o banco com dados nominais que foram acessados apenas pelos pesquisadores envolvidos no projeto. A identidade das fontes foi protegida pelo uso de códigos de registro individual ao invés dos nomes.

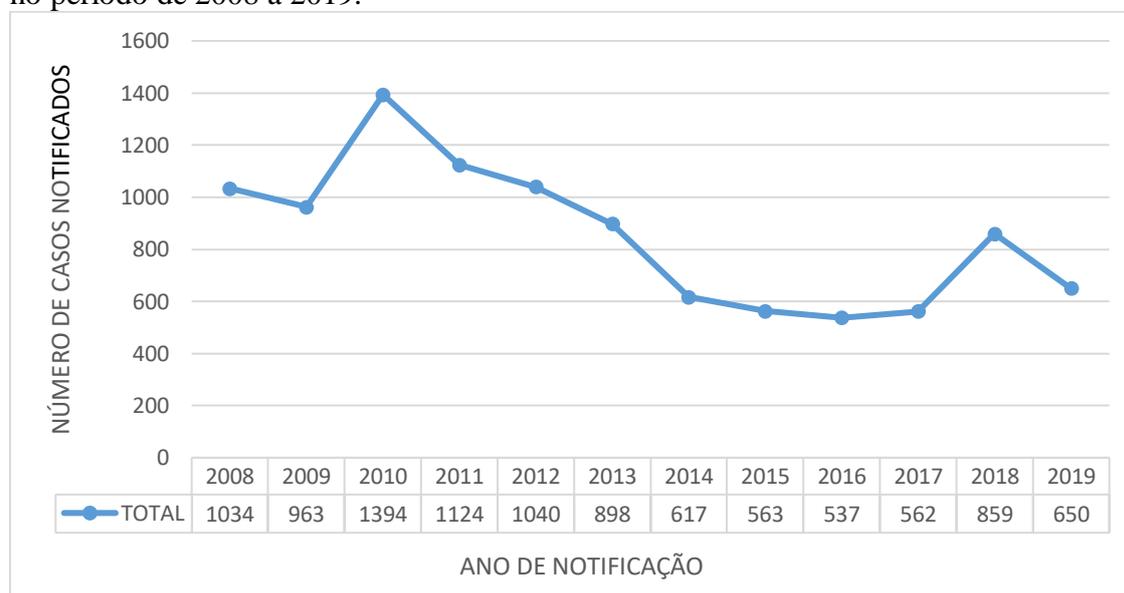
6. RESULTADOS

6.1. PADRÕES EPIDEMIOLÓGICOS DE OCORRÊNCIA DA MALÁRIA NA REGIÃO EXTRA-AMAZÔNICA

6.1.1. Casos de malária na região extra-amazônica

No período de 2008 a 2019 foram notificados 10.241 casos positivos de malária na região extra-amazônica brasileira, com média de 853 casos (desvio padrão de 260) e mediana 879 de casos por ano. Os anos com maior número de casos notificados foram 2010, com 1.394 casos (13,6%) e 2011, com 1.124 casos (11%). Houve uma redução do número de casos entre os anos de 2011 a 2016. O menor número de casos registrados foi no ano de 2016, com 537 (5,2%) e após esse declínio, houve um aumento em 2018, com 859 casos (8,4%), como pode-se observar na Figura 9.

Figura 9: Distribuição anual do número total dos casos de malária notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica, no período de 2008 a 2019.

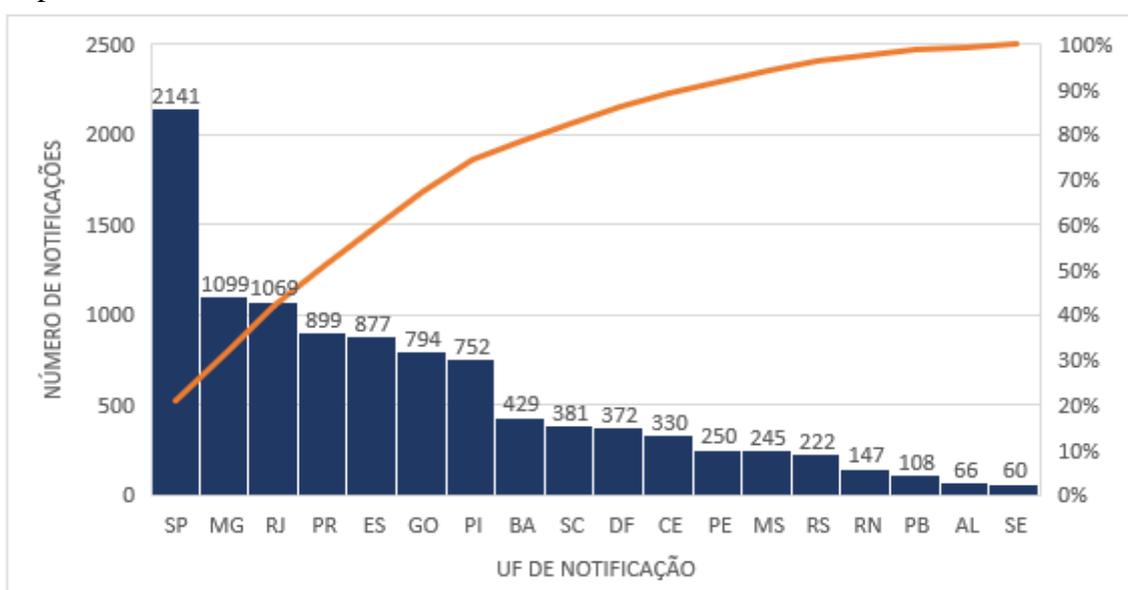


Fonte: Autoria própria

6.1.2. Casos notificados por Região e Unidades Federativas

Os estados da região Sudeste e Nordeste apresentaram o maior número de casos notificados da região extra-amazônica, e a região Centro-Oeste com o menor número de casos (Figura 10). São Paulo foi o estado que mais registrou casos de malária, com 2.141 notificações (20,87%), seguido de Minas Gerais, com 1.099 casos (10,71%), Rio de Janeiro, 1.069 casos (10,42%), e Paraná com 899 casos (8,76%) respectivamente.

Figura 10: Casos de malária notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), segundo UF de notificação na região extra-amazônica brasileira, no período de 2008 a 2019.



Fonte: Autoria própria

As regiões do Brasil foram estratificadas em estados e zonas, como a zona periurbana, zona rural e zona urbana de acordo com o local de residência do paciente por ocasião da notificação. A área urbana obteve o maior número de notificações com (77,58%), sendo estado de São Paulo, possui o maior número de registros de malária, com 1.784 casos, seguido de Minas Gerais com 948 e Rio de Janeiro com 913 (Tabela 1). Na região extra-amazônica, a área urbana possui a maior frequência de notificação dos casos de malária no Brasil.

Em relação à área periurbana, responsável por (0,74%) dos casos, estão concentrados principalmente na região Sudeste; o estado de São Paulo realizou o maior

número de notificações, com 22 casos, seguido do estado do Rio de Janeiro com 10 casos.

Já a área rural contribui com (14,7%) dos casos notificados na região extra-amazônica, os estados que mais notificaram em zona rural foram o Espírito Santo com 438 casos e Piauí com 298 casos.

Tabela 1: Número de casos de malária nas zonas periurbana, rural e urbana, pelo local de notificação no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica brasileira, no período de 2008 a 2019.

Zona de residência por ocasião da notificação

Região	UF de notificação	Periurbana	Rural	Urbana	Ignorado
		n	n	n	n
Nordeste	Alagoas	0	9	50	7
	Bahia	2	169	231	27
	Ceará	3	48	268	11
	Paraíba	1	12	93	2
	Pernambuco	0	14	217	19
	Piauí	1	298	417	36
	Rio Grande do Norte	1	10	133	3
	Sergipe	5	5	50	0
Centro-oeste	Distrito Federal	5	21	317	29
	Goiás	3	43	737	11
	Mato Grosso do Sul	2	15	213	15
Sudeste	Espírito Santo	9	438	384	46
	Minas Gerais	3	99	948	49
	Rio de Janeiro	10	26	913	120
	São Paulo	22	78	1784	257
Sul	Paraná	4	166	675	54
	Rio Grande do Sul	0	18	192	12
	Santa Catarina	5	35	318	23
Total		76 (0,74%)	1504 (14,7%)	7940 (77,58%)	721 (7%)

Fonte: Autoria própria.

N=número de casos

6.1.3. Número total de casos por espécie parasitária

A espécie parasitária predominante em todos os anos na região extra-amazônica foi o *P. vivax*, seguida do *P. falciparum* importado de outros países e regiões (Tabela 2).

A Figura 11 mostra o número de casos de malária notificados de acordo com a espécie parasitária. Observa-se que *P. vivax* é a espécie responsável pelo maior número de casos notificados na região, com 66,19% dos casos, seguida de *P.falciparum*, com 25,7% dos casos responsáveis pelas formas potencialmente mais graves da doença

Houve redução no número de casos de *P. falciparum* entre os anos de 2010 e 2016, passando de 989 casos para 304 casos, com um aumento no número de registros no ano de 2018 com 519 casos. Os casos de malária por *P. malariae* e *P. ovale* apresentam um número de notificação menor, se comparados a *P. vivax*, *P. falciparum* e malária mista. Infecções identificadas como por "*Plasmodium* não *falciparum*" apresentaram o maior número de casos totais comparados a infecções causadas por *P. falciparum*.

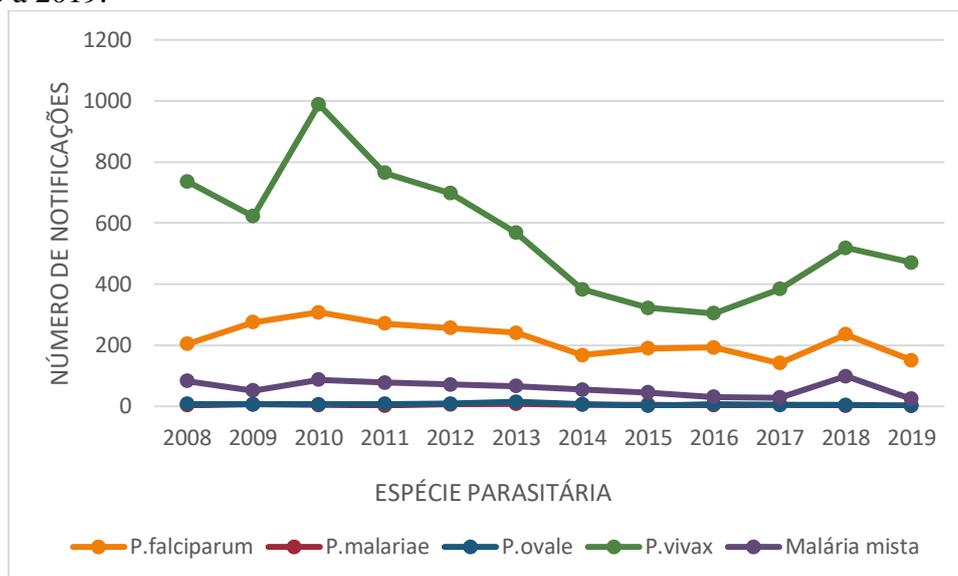
Infecções causadas por *P.ovale* foram responsáveis por 77 casos (0,8%), sendo mais notificadas pelos estados da região Sudeste; 16 casos tiveram o local provável de infecção ignorados e países africanos como Angola, África do Sul, Burundi, Congo, Etiópia, Guine, Guiné-Bissau, Guiné-Equatorial, Nigéria e Moçambique foram os países de provável fonte de infecção dos casos de *P.ovale* notificados. Infecções causadas pelo *P.knwolesi* ainda não foram diagnosticadas no Brasil.

Tabela 2: Número de casos de malária por espécie parasitária notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica, no período de 2008 a 2019.

Espécie parasitária	Ano de notificação												Total
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
<i>P. falciparum</i>	204	275	308	271	256	241	168	189	193	141	236	151	2633
<i>P. malariae</i>	3	7	4	2	6	8	5	5	3	5	1	2	51
<i>P. ovale</i>	8	7	6	8	9	15	6	2	6	4	4	2	77
<i>P. vivax</i>	736	622	989	765	698	568	383	322	304	384	519	471	6761
Mista	83	52	87	78	71	66	55	45	31	28	99	24	719

Fonte: Autoria própria.

Figura 11: Casos de malária notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica, por espécie parasitária no período de 2008 a 2019.



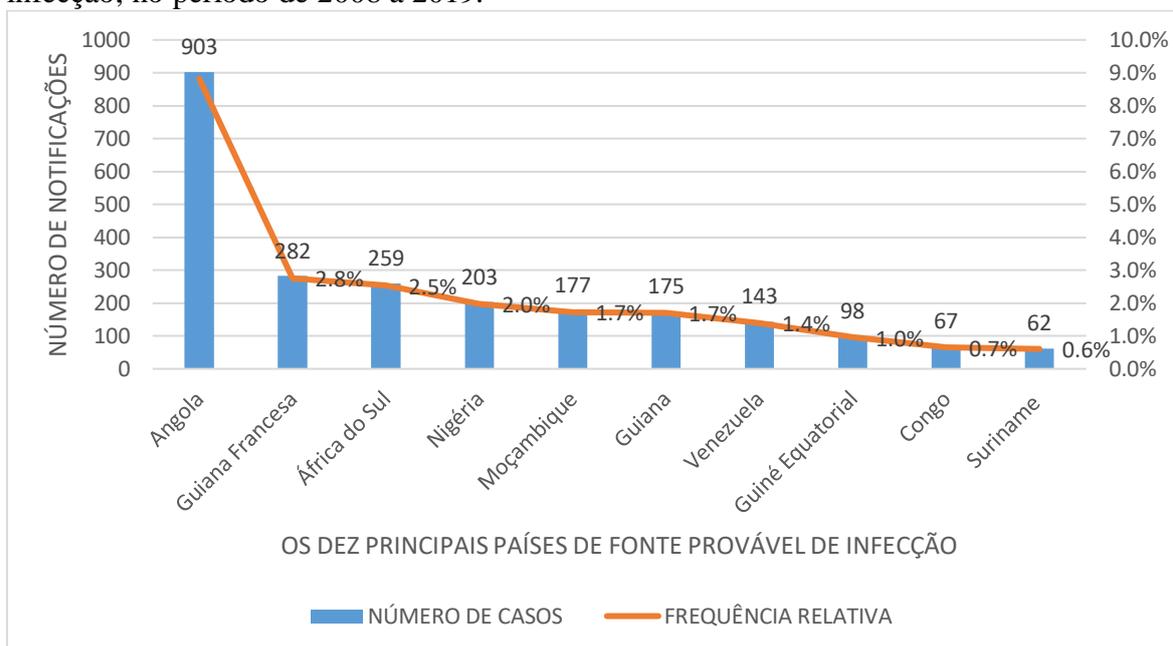
Fonte: Autoria própria.

6.1.4. Casos autóctones e importados

Dentre o total de notificações dos casos positivos no Sinan na extra-amazônica, 8.078 casos (78,9%) foram importados de outros países e outros estados, 1.375 casos (13,4%) foram considerados autóctones e 788 casos (7,7%) tiveram o campo de local provável de infecção ignorados e foram considerados indeterminados.

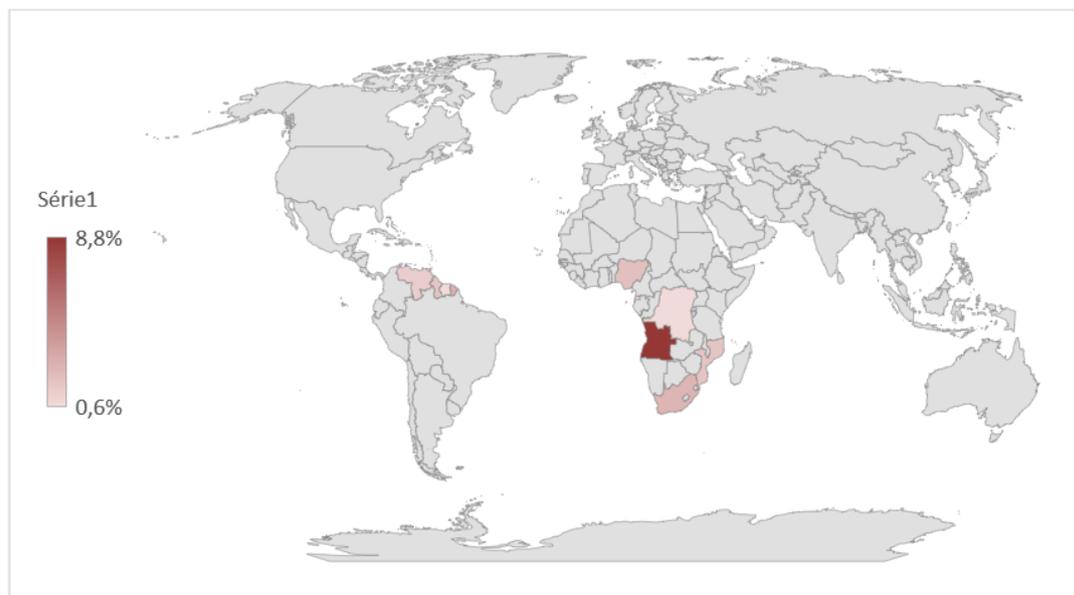
Dentre os países com provável fonte de infecção, responsáveis pelos casos importados de malária, destacam-se os 10 principais (Figura 12). Angola com 903 casos notificados (8,8%), foi o país responsável pelo maior número de casos importados, seguido da Guiana Francesa com 282 casos notificados (2,8%) e África do Sul, com 259 casos notificados (2,5%). Os dez países mais notificados como local de provável fonte de infecção são provenientes principalmente da África e América do Sul como ilustrado na Figura 13.

Figura 12: Casos de malária notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica com os 10 principais países de provável infecção, no período de 2008 a 2019.



Fonte: Autoria própria.

Figura 13: Os dez principais países responsáveis pelo maior número de casos de malária importados e notificados na região extra-amazônica no período de 2008 a 2019

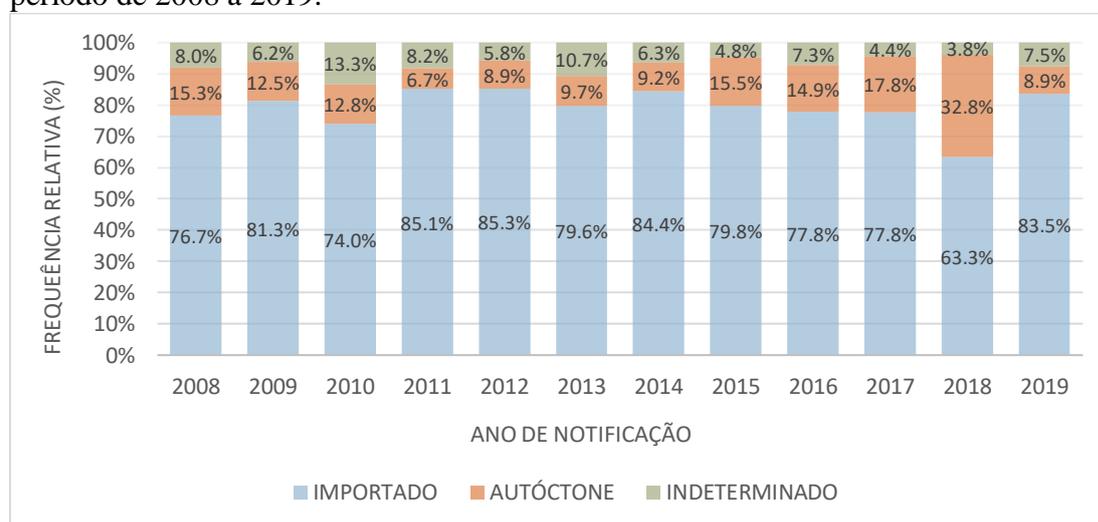


Fonte: Autoria própria.

Casos importados de malária são os responsáveis pelo maior número de notificações e predominam com maior proporção em todos os anos, com o maior número no ano de 2011 com 957 casos, 85,1% e em 2014 com 449 casos, 84,4%; o ano de 2018 apresentou a menor proporção com 554 casos, 63,3% dos casos.

O ano de 2018 foi responsável pelo maior número de casos autóctones com 282 casos, 32,8%, porém com uma redução de 23,9% comparado ao ano de 2019 onde 58 casos, 8,9% representou o número de casos autóctones notificados, por outro lado, com uma diminuição significativo dos casos importados (Figura 14).

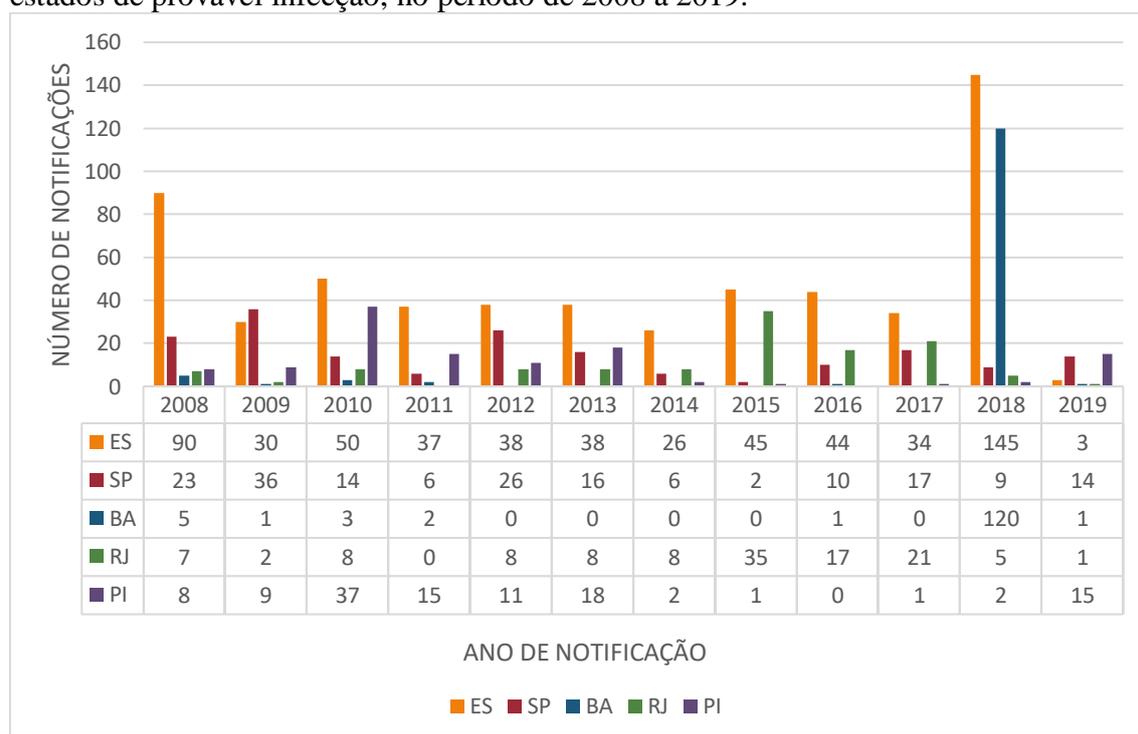
Figura 14: Casos de malária notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica segundo local provável de infecção, no período de 2008 a 2019.



Fonte: Aatoria própria.

Os principais estados que notificaram casos autóctones encontram-se na região Sudeste do Brasil, como o estado do Espírito Santo, responsável pelo maior número de casos autóctones, com 580 casos notificados (5,66%), São Paulo com 179 casos (1,75%), Bahia com 133 casos (1,30%), Rio de Janeiro com 120 casos (1,17%) e da região Nordeste o Piauí com 119 casos (1,16%) como ilustrado na Figura 15.

Figura 15: Casos autóctones de malária notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica segundo os 5 principais estados de provável infecção, no período de 2008 a 2019.



Fonte: Autoria própria.

6.1.5. Características sociodemográficas

Dentre os 10.241 casos de malária notificados no Sinan no período de 2008 a 2019, predominaram os relativos aos indivíduos de sexo masculino com 8.049 casos (78,7%). A faixa etária com indivíduos mais acometidos está entre 30 e 39 anos para o sexo masculino, com um total de 2136 casos (20,9%), e a faixa etária de 20 a 29 anos para o sexo feminino com 508 casos, apresentando um total de (5%) dos casos. Os menores de um ano somam 70 casos (0,7%) e os maiores de 80 anos somam 30 casos (0,3%). A distribuição dos casos de malária segundo faixa etária é apresentada na tabela a seguir (Tabela 3).

Foram notificadas 75 gestantes, sendo 16 casos no 1º trimestre, 28 no 2º trimestre, 25 casos no 3º trimestre, e seis gestantes com idade gestacional ignorada.

Tabela 3: Características sociodemográficas dos casos de malária notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica a no período de 2008 a 2019.

Variáveis	M		F	
	N	%	N	%
Faixa etária (anos)				
< 1	51	0,5%	19	0,2%
1 a 5	95	0,9%	73	0,7%
6 a 11	97	0,9%	61	0,6%
12 a 14	89	0,9%	52	0,5%
15 a 19	275	2,7%	103	1,0%
20 a 29	1818	17,8%	508	5,0%
30 a 39	2136	20,9%	465	4,5%
40 a 49	1662	16,2%	377	3,7%
50 a 59	1180	11,5%	324	3,2%
60 a 69	508	5,0%	132	1,3%
70 a 79	122	1,2%	62	0,6%
80 e mais	16	0,2%	14	0,1%
Raça/cor				
Amarela	86	0,8%	19	0,2%
Branca	3541	34,5%	924	9,0%
Indígena	78	0,8%	68	0,7%
Parda	2962	28,9%	803	7,8%
Preta	675	6,6%	211	2,1%
Sem informação	708	6,9%	165	1,6%
Escolaridade				
1ª a 4ª série incompleta do Ensino Fundamental	601	5,9%	157	1,5%
4ª série completa do Ensino Fundamental	317	3,1%	84	0,8%
5ª à 8ª série incompleta do Ensino Fundamental	830	8,1%	183	1,8%
Ensino fundamental completo	624	6,1%	144	1,4%
Ensino médio incompleto	524	5,1%	122	1,2%
Ensino médio completo	1181	11,5%	260	2,5%
Educação superior incompleta	242	2,4%	80	0,8%
Educação superior completa	945	9,2%	372	3,6%
Ignorado	1850	18,1%	515	5,0%
Não se aplica ¹	936	9,1%	273	2,7%

¹ - Não se aplica refere-se a bebês e crianças sem idade escolar

Atividade nos últimos 15 dias

Agricultura	774	7,6%	148	1,4%
Caça/pesca	194	1,9%	12	0,1%
Construtor de estradas / barragens	444	4,3%	4	0,0%
Doméstica	96	0,9%	309	3,0%
Exploração vegetal	113	1,1%	9	0,1%
Garimpagem	564	5,5%	58	0,6%
Mineração	267	2,6%	46	0,4%
Motorista	574	5,6%	7	0,1%
Pecuária	113	1,1%	6	0,1%
Turismo	587	5,7%	345	3,4%
Viajante	1494	14,6%	404	3,9%
Ignorado	686	6,7%	260	2,5%
Outros	2145	20,9%	582	5,7%

Fonte: Autoria própria.

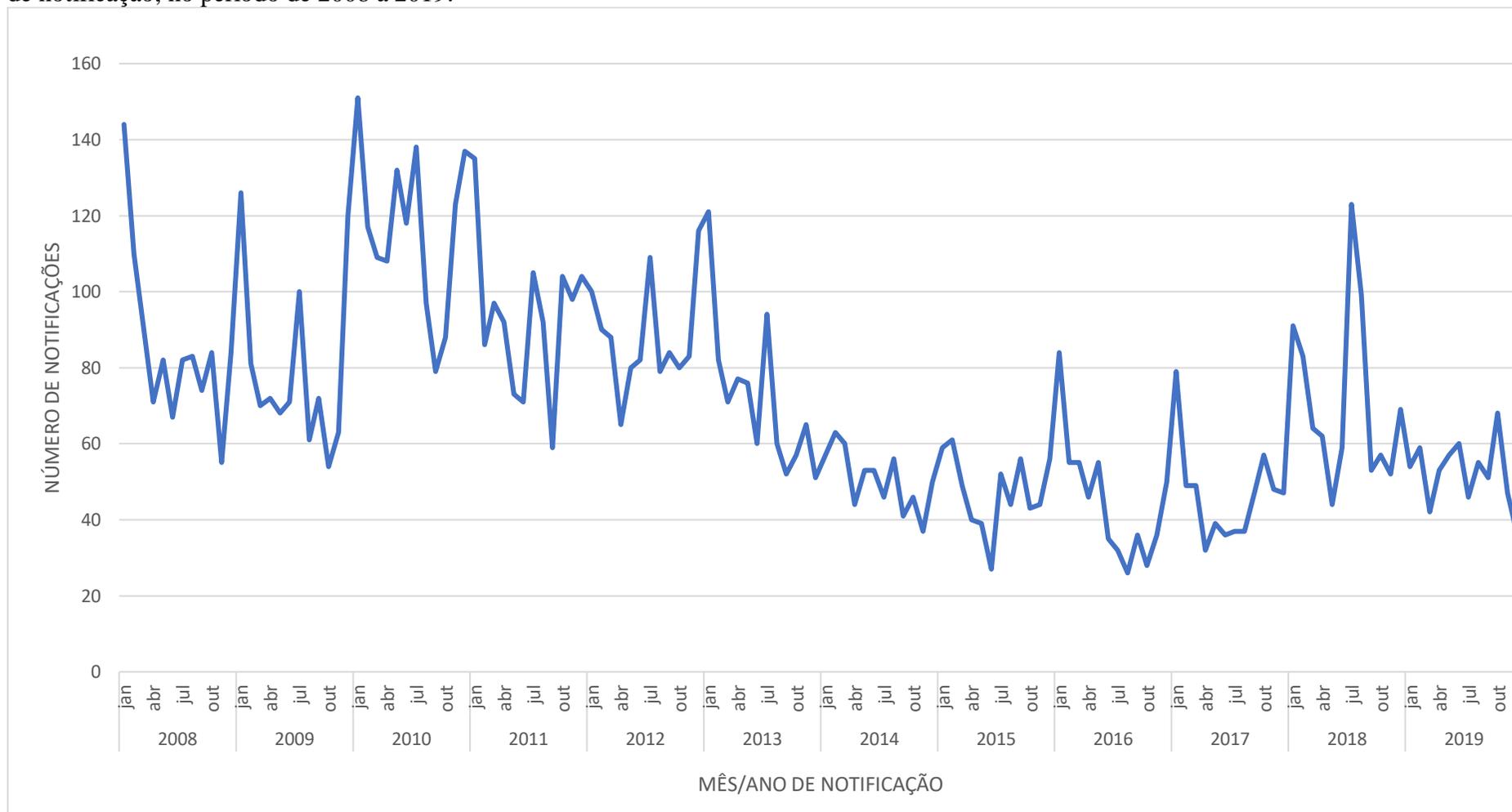
Dentre as atividades nos últimos 15 dias de indivíduos notificados com malária, o campo “Viajante”, com 1.898 casos (18,5%) foi o mais identificado. O campo “outros” contribuiu com o maior número de notificações, com 2.727 casos (26,6%) e 946 casos tiveram ocupação ignorada.

Observa-se também um grande número de casos com atividades relacionadas à agricultura, com 774 (7,6%) casos do sexo masculino e o campo de doméstica com 309 (3%) casos do sexo feminino.

6.1.6. Sazonalidade dos casos de malária

Os casos de malária registrados na região extra-amazônica apresentaram um aumento principalmente nos meses de dezembro, janeiro e julho, em grande parte dos anos, como observado nos picos do gráfico apresentado na Figura 16. O mês de janeiro do ano de 2010 foi o período com maior número de casos, com 151 notificações. Após o ano de 2010, houve um declínio de notificações no mês de janeiro no decorrer dos anos, com um aumento significativo no ano de 2018. Já o mês de junho de 2015 teve o menor número de notificações, com 27 casos, comparado a outros meses.

Figura 16: Casos de malária notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica, por mês e ano de notificação, no período de 2008 a 2019.



Fonte: Autoria própria.

6.1.7. Esquema de tratamento utilizado de acordo com a espécie parasitária;

No período de 2008 a 2019, o esquema de tratamento mais utilizado foi o preconizado para malária por infecções por *P. vivax*, com 6.467 tratamentos realizados. Dentre eles, destaca-se a associação de Cloroquina durante três dias e Primaquina durante sete dias com 5.064 casos tratados. Outros tratamentos para malária causada por *P. vivax* totalizaram 1.093 casos.

A variável da ficha de notificação “Outros esquemas de tratamento” foi a mais utilizada, onde esquemas terapêuticos diferentes dos que constam na ficha de notificação foram prescritos para casos de malária causada por *P.falciparum*, totalizando 1.580, seguido de 146 casos tratados com “Quinina em três dias + Doxiciclina em cinco dias + Primaquina no sexto dia”. Os esquemas prescritos de acordo com a espécie causadora da infecção estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4: Esquema de tratamento por espécies parasitárias dos casos de malária notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica, no período de 2008 a 2019.

Tipos de tratamento	<i>P.f</i>	<i>P.m</i>	<i>P.o</i>	<i>P.v</i>	Mista
<i>Pv</i> com Cloroquina em 3 dias + Primaquina em 7 dias	120	11	22	5064	163
<i>Pf</i> com Quinina em 3 dias + Doxiciclina em 5 dias + Primaquina no 6º dia	146	1	0	44	20
<i>Pv</i> + <i>Pf</i> com Mefloquina em dose única + Primaquina em 7 dias	21	0	0	46	44
<i>Pm</i> com cloroquina em 3 dias	28	22	1	77	12
<i>Pv</i> em crianças apresentando vômitos, com cápsulas retais de Artesunato em 4 dias + Primaquina em 7 dias	11	0	0	18	5
<i>Pf</i> com Mefloquina em dose única e Primaquina no 2º dia	91	0	0	12	11
<i>Pf</i> com Quinina em 7 dias	25	0	0	18	3
<i>Pf</i> de crianças com cápsulas retais de Artesunato em 4 dias e dose única de Mefloquina no 3º dia e Primaquina no 5º dia	7	0	0	1	5
<i>Pv</i> + <i>Pf</i> com Quinina em 3 dias, Doxiciclina em 5 dias e Primaquina em 7 dias	15	1	1	21	22
Prevenção de recaída da malária por <i>Pv</i> com Cloroquina em dose única semanal durante 3 meses	4	0	0	35	1
Malária grave e complicada	166	1	1	38	28
Outro esquema utilizado	1580	11	37	1093	329
NA	419	4	15	294	76

Fonte: Autoria própria.

6.2. PADRÕES DE RECORRÊNCIA DOS CASOS CONFIRMADOS DE *P. VIVAX*.

6.2.1. Recorrências notificadas na extra-amazônica.

Na região extra-amazônica, dos 7.213 casos causados por *P. vivax*, e notificados no período de 2008 a 2019, 6.424 casos (89%) não foram considerados recorrências, por não possuírem mais de uma entrada no banco de dados do Sinan.

Notificações de indivíduos, com pelo menos dois registros com resultado positivo no banco, com diferença maior que cinco dias, entre data do tratamento e data do novo diagnóstico foram consideradas possíveis recorrências, e contribuíram para um total de 654 casos na região extra-amazônica. Os casos de possíveis recorrências variaram de duas até quatro entradas no banco de dados de notificação.

A distribuição anual dos casos de possíveis recorrências mostra um aumento no decorrer dos anos de 2008 até 2010, que apresentou o maior número de indivíduos notificados, com 13,17%, seguido de um declínio no ano de 2011 com 11,18%; e um aumento em 2012 com 12,71% dos casos. Até 2016 houve um declínio com o aumento a partir do ano de 2017 e um aumento significativo em 2018 (Figura 17).

Figura 17: Distribuição anual do número de casos de recorrência de malária causada por *P. vivax*, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica, no período de 2008 a 2019.

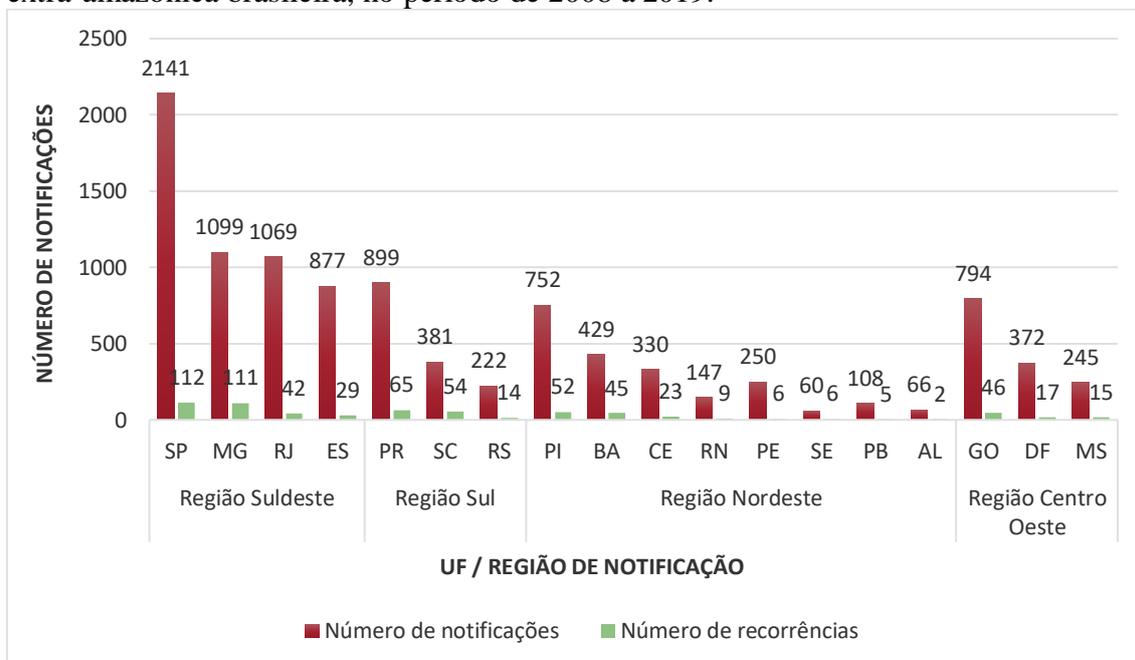


Fonte: Autoria própria.

A região Sudeste concentra o maior número de indivíduos com recorrência; o estado de São Paulo apresentou a maior proporção de recorrências em relação aos casos

totais: 2.141 casos totais e 112 recorrências (5,2%). Ao contrário da região Nordeste, que apresentou o menor número de casos de recorrências, com destaque para os estados de Pernambuco com 250 casos totais e 6 casos de recorrência (2,4%) e Sergipe com 60 casos totais e 6 casos de recorrência (10%), Paraíba com 108 casos totais e 5 recorrências (4,6%), e Alagoas com 66 casos totais e 2 recorrências (3%) (Figura 18). Na região Sul, o estado do Paraná possui o maior número de casos de recorrência notificados, 899 casos totais e 65 recorrências (7,2%) e Goiás na região Centro-Oeste sendo estado com maior número de recorrências nessa região com 794 casos totais e 46 casos de recorrência (5,8%)

Figura 18: Casos de recorrência de malária por *P.vivax* notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), segundo UF de notificação na região extra-amazônica brasileira, no período de 2008 a 2019.



Fonte: Autoria própria.

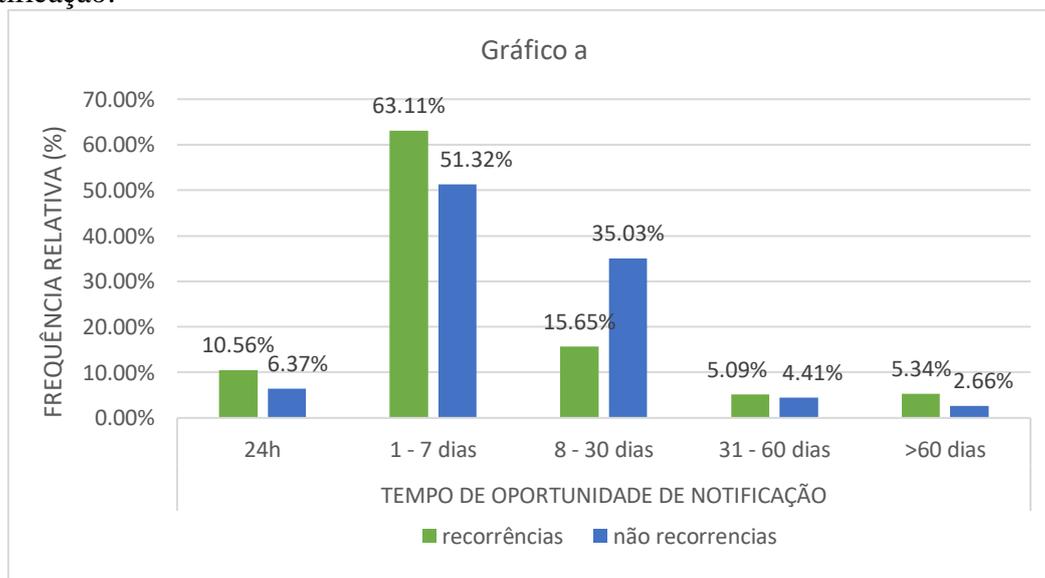
6.2.2. Oportunidade de notificação e tratamento de recorrências e não recorrências dos casos notificados de malária.

De acordo com dados do Sinan de 2008 a 2019, 63,11% das notificações consideradas recorrências, ocorreram de 1 a 7 dias, assim como 51,32% dos casos considerados não recorrência. Cerca de 5,1% das notificações de recorrências e 2,67% de não recorrências, levaram mais de 60 dias para serem notificadas.

As oportunidades de tratamento das recorrências 79,2% e não recorrências (71,45%) ocorreram em até 24h. Entre 1 -7 dias, 19,2% dos casos de recorrência e 35,85% de não recorrências foram notificados nesse período (Figura 19).

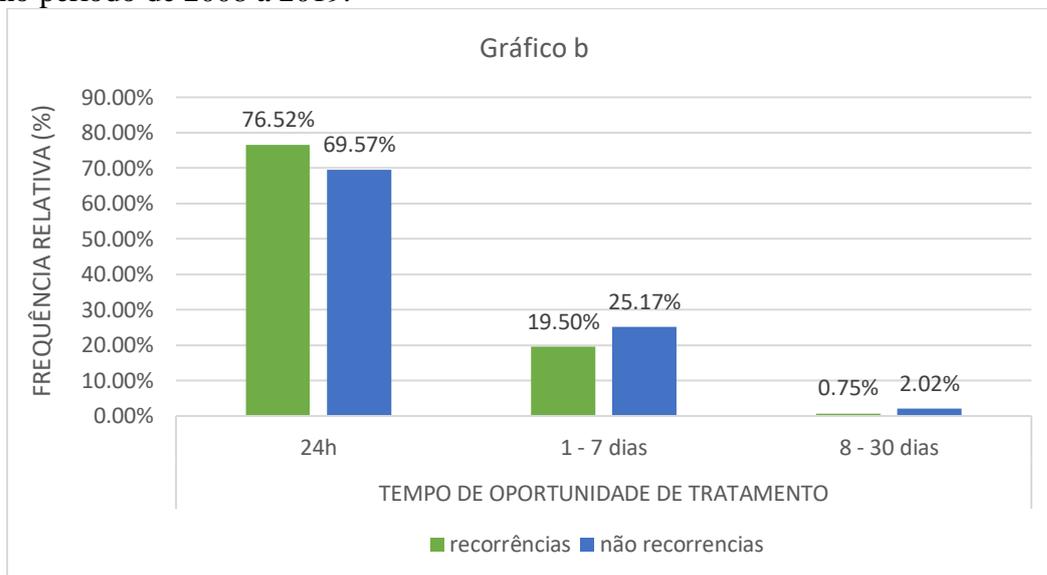
Figura 19: Oportunidade de notificação (intervalo entre o início dos sintomas e a notificação) entre recorrências e não recorrências de malária causada por *P. vivax*, (n= 7.039*) notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica, no período de 2008 a 2019.

(a) Oportunidade de diagnóstico de recorrências e não recorrências de malária por *P.vivax*, de acordo com o intervalo entre a data do início dos sintomas e data de notificação.



Fonte: Autoria própria.

(b) Oportunidade de tratamento (intervalo entre notificação e início do tratamento) entre recorrências e não recorrências de malária causada por *P. vivax*, (n= 7.039*) notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) na região extra-amazônica, no período de 2008 a 2019.



Fonte: Autoria própria.

* Campos com erro de digitação, mal preenchidos ou em branco foram excluídos das análises

* Notificações com diferença de dias menor que 5 dias foram consideradas duplicatas, e excluídas das análises

6.2.3. Características clínicas e sociodemográficas;

Dos casos notificados de possíveis recorrências, predominam o sexo masculino, com 540 casos (82,70%). A faixa etária de 30 a 39, (19,6%) e ensino médio completo (13,8%) em ambos os sexos, apresentaram os maiores registros (Tabela 5). Apenas duas gestantes apresentaram recorrência, uma no 1º trimestre e outra no 2º trimestre de gestação.

As principais atividades nos últimos 15 dias registradas para os indivíduos do sexo masculino foram “Viajantes” (10,3%), já para o sexo feminino, “Doméstica”, com (4%). Porém, verifica-se que 247 registros constam sem informações

Tabela 5: Características sociodemográficas e clínicas dos casos de recorrência de malária por *P. vivax*, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), na região extra-amazônica segundo sexo, no período de 2008 a 2019.

Variáveis	Masculino (n=540 Fr=82,70%)		Feminino (n=113 Fr=17,30%)	
	N	%	N	%
Faixa etária				
< 1 ano	3	0,5%	0	0,0%
1 a 5 anos	58	8,9%	14	2,1%
6 a 11 anos	6	0,9%	6	0,9%
12 a 14 anos	5	0,8%	1	0,2%
15 a 19 anos	12	1,8%	12	1,8%
20 a 29 anos	111	17,0%	19	2,9%
30 a 39 anos	128	19,6%	20	3,1%
40 a 49 anos	87	13,3%	17	2,6%
50 a 59 anos	80	12,3%	17	2,6%
60 a 69 anos	40	6,1%	3	0,5%
70 anos ou mais	10	1,5%	4	0,6%
Raça/cor				
Amarela	1	0,2%	0	0%
Branca	254	38,9%	52	8,0%
Indígena	4	0,6%	8	1,2%
Parda	209	32,0%	43	6,6%
Preta	34	5,2%	4	0,6%
Sem informação	38	5,8%	6	0,9%
Escolaridade				
1ª a 4ª série incompleta do Ensino Fundamental	52	8,0%	10	1,5%
4ª série completa do Ensino Fundamental	26	4,0%	7	1,1%
5ª à 8ª série incompleta do Ensino Fundamental	63	9,6%	10	1,5%
Ensino fundamental completo	51	7,8%	10	1,5%
Ensino médio incompleto	27	4,1%	5	0,8%
Ensino médio completo	90	13,8%	19	2,9%
Educação superior incompleta	14	2,1%	4	0,6%
Educação superior completa	47	7,2%	15	2,3%
Ignorado	116	17,8%	23	3,5%
Não se aplica ²	54	8,3%	10	1,5%
Atividade nos últimos 15 dias				
Agricultura	51	7,8%	9	1,4%
Caça/pesca	15	2,3%	0	0,0%
Construtor de estradas / barragens	11	1,7%	0	0,0%
Doméstica	8	1,2%	26	4,0%

² - Não se aplica refere-se a bebês e crianças sem idade escolar

Exploração vegetal	5	0,8%	0	0,0%
Garimpagem	50	7,7%	7	1,1%
Mineração	24	3,7%	2	0,3%
Motorista	63	9,6%	1	0,2%
Pecuária	8	1,2%	0	0,0%
Turismo	37	5,7%	10	1,5%
Viajante	67	10,3%	12	1,8%
Sem informação	201	30,8%	46	7,0%

Tipo de Plasmodium

<i>P. vivax</i>	503	77,0%	107	16,4%
Mista	37	5,7%	6	0,9%

Parasitemia no primeiro episódio/mm³

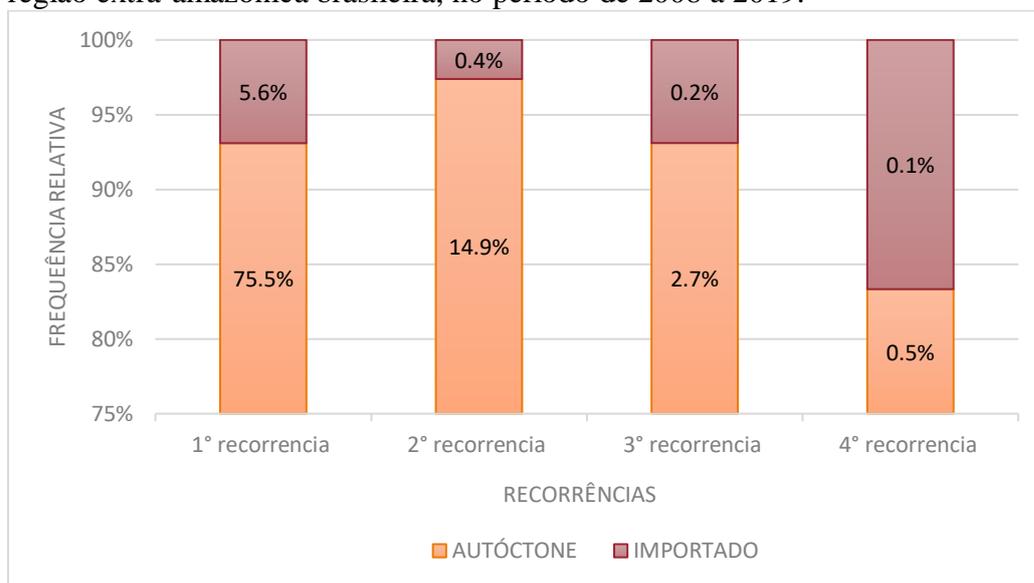
>200	73	11,2%	14	2,1%
200 - 300	22	3,4%	6	0,9%
301 - 500	47	7,2%	7	1,1%
501 – 10.000	140	21,4%	36	5,5%
10.001 - 100.000	34	5,2%	4	0,6%
100.000 ou mais	17	2,6%	0	0,0%
Sem informação	190	29,1%	46	7,0%

Fonte: Autoria própria.

A espécie parasitária responsável pelo maior número de recorrências foi o *P. vivax*, principalmente em indivíduos do sexo masculino, com 503 casos, 77%. Dos casos do o sexo masculino, a parasitemia entre 501 – 10.000 parasitas por mm³, com 140 notificações 21,4% apresentou o maior número de registros. Apenas 17 indivíduos apresentaram parasitemia maior que 100.000mm³, com 2,6% dos casos.

Em relação as recorrências, os casos autóctones foram responsáveis pelo maior número de notificações. Indivíduos que apresentaram um episódio de recorrência foram responsáveis por 75,5% dos casos autóctones; 5,6% das notificações foram de casos importados, e entre eles apenas um caso foi importado de outro país, o Paraguai (Figura 20).

Figura 20: Casos de recorrência de malária por *P.vivax* notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), segundo local provável de infecção na região extra-amazônica brasileira, no período de 2008 a 2019.



Fonte: Autoria própria.

6.2.4. Classificação dos episódios de recorrências na extra-amazônica.

Dos 7.213 casos notificados na região extra-amazônica, causados pelo *P.vivax*, 6.424 casos (89%) não foram considerados recorrências, por não possuírem mais de uma entrada no Sinan.

Dentre o total de casos notificados, 804 (11,15%) foram considerados recorrências, registros que apareceram mais de uma vez no banco do Sinan, com diferença de dias maior que cinco dias.

Indivíduos que apresentaram pelo menos um episódio de recorrência totalizaram 653 casos (81,22%), e apenas cinco (0,62%) indivíduos apresentaram 4 episódios de recorrências (Tabela 6).

Tabela 6: Estratificação dos casos de recorrência de malária por *P.vivax* notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), na região extra-amazônica brasileira, no período de 2008 a 2019.

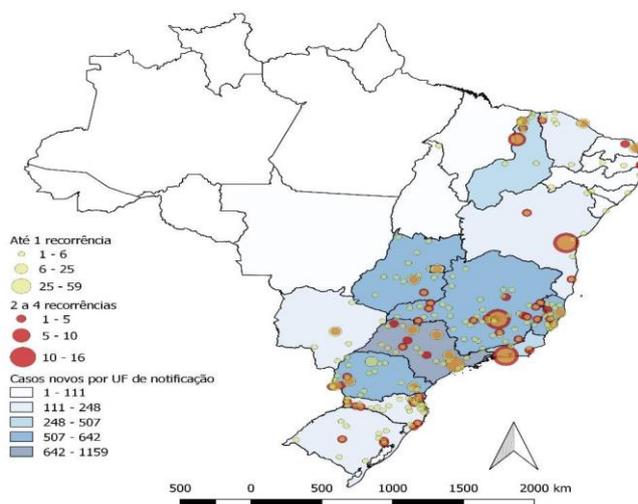
Casos notificados causados por <i>P.vivax</i> e mista (7151)		
Notificações de Recorrências	N	FR
Não	6424	89%
Sim	804*	11,15%
Total de indivíduos que apresentaram recorrências		
1° Recorrência	653	81,22%
2° Recorrência	123	15,30%
3° Recorrência	23	2,86%
4° Recorrência	5	0,62%

Fonte: Autoria própria.

*Foram excluídas da análise as notificações que apareciam mais de uma vez no banco de dados, com a diferença de dias de zero a cinco (0 - 5 dias).

De acordo com o mapa com o número de recorrências de malária (Figura 21) é possível verificar que as notificações de casos de malária estão distribuídas em toda a região extra-amazônica brasileira, com menor número de notificações em alguns estados do Nordeste. A maior concentração de casos novos está na região Sudeste, principalmente em São Paulo, Minas Gerais e Espírito Santo. Além disso, a recorrência de casos de malária também se concentra nesta região, principalmente para casos que se recorreram mais de uma vez.

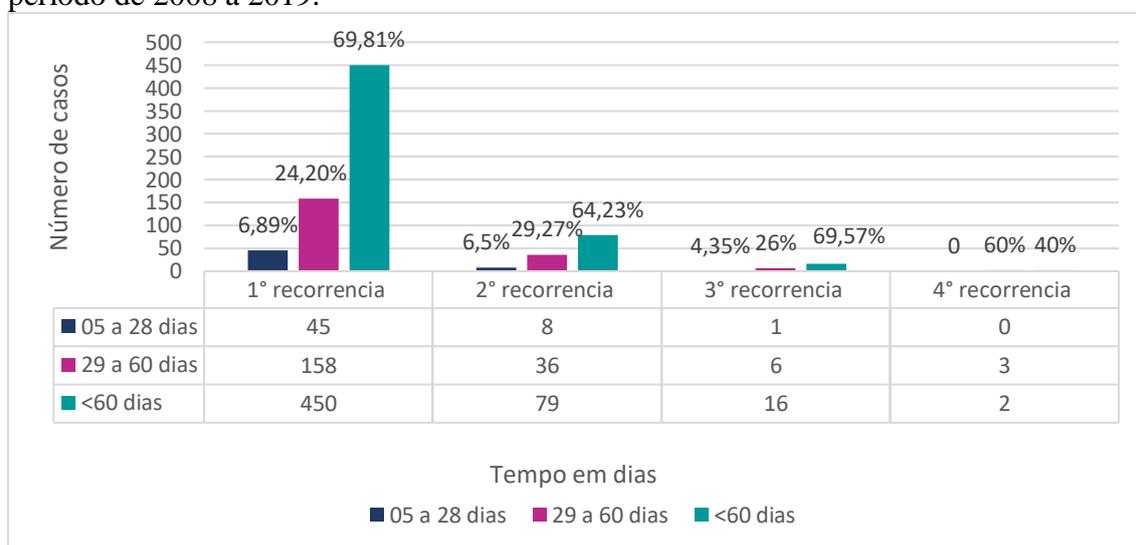
Figura 21: Número de casos de recorrência de malária por *P.vivax* notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), na região extra-amazônica brasileira, no período de 2008 a 2019.



Fonte: Autoria própria.

Para a análise temporal da diferença em dias entre o primeiro episódio de malária (data do diagnóstico) e as recorrências notificadas, o tempo que ocorreram as recorrências foi estratificado de 5 a 28 dias, 29 a 60 dias e mais que 60 dias (Figura 22). A mediana em dias dos casos de recorrência foi de 78 dias. O tempo em que indivíduos apresentaram a primeira recorrência foi mais registrado a partir de 60 dias (69,81% dos casos), após a primeira notificação. Esse padrão se repetiu em indivíduos que apresentam mais de uma recorrência.

Figura 22: Distribuição do tempo dias entre o primeiro episódio de malária e as recorrências do casos de recorrência de malária por *P.vivax* notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), na região extra-amazônica brasileira, no período de 2008 a 2019.



Fonte: Autoria própria.

7. DISCUSSÃO

7.1. PADRÕES EPIDEMIOLÓGICOS DA MALÁRIA NA REGIÃO EXTRA-AMAZÔNICA

Neste trabalho, que descreve o perfil epidemiológico da malária na região extra-amazônica brasileira, dados registrados no Sinan, no período de 2008 a 2019, apontam 10.241 notificações, com o maior número de notificações no ano de 2010. No decorrer dos anos de 2011 a 2016, houve um declínio constante no número de notificações na extra-amazônica, e em 2018 observou-se um aumento dos casos notificados, e novamente um declínio no ano de 2019.

A análise dos casos de malária da região extra-amazônica é importante pois reflete uma situação diferente do panorama da malária na região endêmica do Brasil e do mundo.

Dados coletados de sistemas de saúde fornecem exemplos do seu perfil de transmissão, onde pode-se observar uma variação considerável no número de casos entre as regiões ao longo do tempo (LANA, et al, 2021).

Dentre os estados com maior número de notificações, os estados da região Sudeste abrangem o maior número de casos notificados. São Paulo apresentou a maior proporção dos casos notificados na extra-amazônica, seguido de Minas Gerais e o Rio de Janeiro. Casos de malária notificados na região extra-amazônica são um fator preocupante pela possibilidade de introdução da malária devido a receptividade e vulnerabilidade encontrada na maioria das regiões.

Em um estudo realizado na região extra-amazônica nos anos de 2012 a 2017, utilizando dados secundários do Sinan, observa-se que os estados que fazem parte da região Sudeste, com 46% dos casos, obtiveram a maior prevalência, comparada às demais regiões (BRAZ et al, 2020).

A região sudeste possui áreas cujas condições ambientais promovem meio adequado para o desenvolvimento de vetores *Anopheles*, causadores da malária. Nessa região a maior parte da vegetação é composta pela Mata Atlântica. Além de possuir o maior número de notificações de malária da região extra-amazônica, possui também condições favoráveis para a propagação da doença.

A Mata Atlântica brasileira corresponde a 12,5% do território nacional. É constituída principalmente por mata ao longo da costa litorânea que vai do Rio Grande do Norte ao Rio

Grande do Sul. Passa pelos territórios dos estados do Espírito Santo, Rio de Janeiro e Santa Catarina, e outros estados, engloba um diversificado conjunto de ecossistemas florestais, acompanhando as características climáticas da região onde ocorre. Cerca de 70% da população brasileira vive no território que já predominou a Mata Atlântica brasileira. A biodiversidade da Mata Atlântica possui algumas características semelhante à da Amazônia (BRASIL, IBDF, 2020).

As áreas especiais foram classificadas como zona de residência do paciente por ocasião da notificação. Como a Zona Periurbana; que trata-se de uma área rural com aglomeração populacional semelhante a uma área urbana, a Zona Urbana; área com características urbanas e a Zona Rural; área com características rurais, onde ocorreram as notificações, foram analisadas no presente estudo, e demonstraram que a região urbana obteve o maior número de casos notificados, em seguida a área rural (BRASIL, 2010b).

As localidades mais frequentemente visitadas por residentes urbanos são normalmente aquelas com transmissão mais intensa da malária. Essas localidades também contribuem com a maioria das infecções importadas de malária diagnosticadas em área urbana. A circulação da população e o risco de malária urbana é comum na América do Sul. A mobilidade humana, é “impulsionada principalmente pela necessidade e não pela escolha”, e esses movimentos contribuem para a transmissão da malária e alimentam a transmissão da malária em centros urbanos (JOHANSEN, RODRIGUES e FERREIRA, 2020).

A ocorrência dos casos de malária relaciona-se a vários fatores, entre eles as atividades em meios rurais, onde é potencializada a transmissão da doença. A discussão acerca das atividades de extrativismo dos recursos naturais como garimpos, abertura de estradas, desflorestamento, podem contribuir para maior ocorrência de casos de malária, justamente porque o horário das atividades laborais coincidiria com o horário de atividade hematofágica das espécies de anofelinos vetores (MACIEL, ESPINOSA, e ATANAKA-SANTOS, 2013).

O *P. vivax* foi a espécie parasitária predominante em todos os anos na região extra-amazônica, com 6.761 casos (66,19%), seguido do *P. falciparum*.

Contrapondo com dados secundários de um estudo epidemiológico, conduzido na região Amazônica de 2010 a 2019, por Andrade e colaboradores (2020), *P. vivax* foi a espécie parasitária mais notificada, com um total de 1.711.510 de todos os casos notificados na região. Foi verificado também altas taxas de infecção por *Plasmodium falciparum* (246.853 do total de casos). Pode-se observar um perfil semelhante, entre os estudos, onde o *P. vivax* é predominante tanto na região Amazônica quanto na extra-amazônica, seguido do *P. falciparum*.

Infecções causadas por *P.vivax* geralmente são consideradas benignas, porém podem causar gravidade quando não diagnosticadas e tratadas de forma oportuna além de levar a possíveis episódios recorrentes da doença, dentro e fora de áreas consideradas endêmicas. Podem ocorrer casos de malária por *P.vivax* com ou sem complicação em área endêmica e não endêmica (casos na maioria das vezes importados da região Amazônica ou de países endêmicos), como exemplifica um relato de caso de malária por *P. vivax* (BRAGA et al. 2004).

Em estudo conduzido em anos anteriores a esse estudo, observou-se o mesmo perfil de casos. A região da Amazônia brasileira totalizou 2.955.618 casos por *P. vivax* e 734.483 por *P. falciparum*, correspondendo à razão *P. vivax/P.falciparum* (V/F) de 4,0 casos por malária vivax para cada ocorrência por malária falciparum. Na região não amazônica houve maior ocorrência da malária principalmente entre os anos de 2003 a 2007. No período de 2001 a 2007 predominou as infecções por *P. vivax* (VIANA, 2013).

Malária por *P. vivax* foi a espécie superior a outras também em estudo realizado no Rio de Janeiro em 2014, onde a maioria dos pacientes eram provenientes da região Amazônica, onde a espécie predomina; cerca de 85% dos casos registrados foram causados por essa espécie (PINA-COSTA, 2014).

Foi observado nesse estudo que o *P.falciparum* foi responsável pelo maior número de casos de malária provenientes de outros países. Os países relatados nas fichas de notificação, como provável fonte de infecção são provenientes da África e América do sul. Angola representou 903 casos notificados (8,8%) e foi o país responsável pelo maior número de casos importados, seguido da África do Sul, com 259 casos notificados (2,5%), ambos fazem parte do continente Africano. Países que fazem parte da América do Sul, como Guiana Francesa com 282 casos notificados (2,8%) e Venezuela, 143 casos (1,4%) tiveram o maior número de notificações de casos importados.

A espécie parasitária predominante dos países do continente Africano, foi o *P.falciparum*, seguido de malária mista e *P.vivax*. Comparadas as espécies parasitárias importadas, predominantes dos países da América do Sul, a maioria dos casos pertenceram ao *P.vivax* com 4,2% dos casos totais, seguido do *P.falciparum* com 1% e malária mista com 0,6%.

Observa-se um perfil parecido com esse estudo, em um estudo no centro de referência no Rio de Janeiro, onde foi realizado estudo dos casos de malária, (Pina-Costa, 2009). Os pacientes diagnosticados eram provenientes da Guiana Francesa, para onde brasileiros se deslocam para trabalhar em garimpos ou atividades afins, vivendo em condições precárias de

subsistência. Caracterizadas como profissões de risco, os imigrantes com pouca ou nenhuma informação sobre a epidemiologia da malária, com tempo de exposição prolongado ao risco de infecção e sem conhecimento sobre a doença, não tomam as medidas simples de prevenção da infecção.

Nesse estudo, a maior parte dos casos importados tiveram procedência de outros estados endêmicos ou outros países, tanto das Américas quanto da África.

Indivíduos provenientes de regiões livres de malária, que se deslocam para áreas onde existe transmissão da doença, são altamente vulneráveis – têm pouca ou nenhuma imunidade – e muitas vezes, expostos à malária, acabam por ter um diagnóstico tardio ou errôneo quando regressam ao local de origem (BRASIL, 2020c).

Casos importados de outros países ou de outros estados apresentaram um maior número de notificações, com 8.078 casos (78,9%) em relação aos casos autóctones, onde o local provável de infecção ocorreu no mesmo local de notificação totalizou 1.375 casos (13,4%), com maior número de notificações no ano de 2018 (32,8%) dos casus autóctones.

Os cinco estados da região da extra-amazônica com maior número de notificações de casos autóctones foram os estados do Espírito Santo, São Paulo, Bahia, Rio de Janeiro e da região Nordeste o Piauí. Observa-se que no ano de 2018 houve um aumento significativo dos casos de malária notificados no Espírito Santo e Bahia.

Em regiões consideradas não endêmicas para malária, casos autóctones são considerados quando existe a ocorrência de transmissão local, sem que haja deslocamento para regiões onde há transmissão de malária.

Surtos introduzidos de malária ocorrem quando existem focos novos da doença. Em região não endêmica há a necessidade de determinar a natureza e extensão do surto. Surtos de malária podem ocorrer em áreas sem registro de casos autóctones (BRASIL, 2006; BRASIL, 2017).

A forma como vem ocorrendo a ocupação de novos espaços pelo homem, além da mobilidade populacional, possuem grande influência sobre a disseminação da malária, e podem propiciar possíveis surtos locais, principalmente em locais de grande circulação de pessoas como a região Sudeste. Na região brasileira de Mata Atlântica, São Paulo, Rio de Janeiro e Espírito Santo a malária ocorre em surtos, observados geralmente no período de verão (SIQUEIRA, et al, 2020).

Casos autóctones de mata atlântica são descritos na literatura, e tem como características a ocorrência de casos isolados entre visitantes e moradores de regiões que são cobertas pela mata. Esses moradores acabam entrando em contato com o vetor *Anopheles* e

são infectados. A malária de mata atlântica é conhecida pela sua baixa parasitemia e por gerar quadro assintomático (BRASIL, 2018b).

No entanto, um crescente aumento do número de casos autóctones atribuídos ao *P.vivax* tem sido registrado mais recentemente em áreas cobertas por Mata Atlântica, como no estado do Rio de Janeiro. Estudo realizado no Rio de Janeiro, demonstrou que o *P simium*, é responsável pela transmissão zoonótica desta espécie para humanos na região e que os surtos de malária nesta região foram causados pelo *P simium*, relacionado a, mas distinto de *P vivax*, e que nunca foi demonstrado de forma conclusiva infectando seres humanos antes (BRASIL, et al, 2017).

Em relação ao perfil sociodemográfico, dos casos notificados houve o predomínio do sexo masculino com a faixa etária de 30 a 39 anos. Já no sexo feminino predominou a faixa etária de 20 a 29 anos, sendo 75 gestantes. Quanto à raça/cor, houve predomínio da cor branca, seguido de pardos. O grau de escolaridade predominante foi o ensino médio completo.

Dependendo do contexto de transmissão da malária, certos grupos estão mais expostos ao risco de contrai-la, como homens jovens que exercem atividades na mata como garimpeiros ou, no caso da transmissão intradomiciliar ser intensa, crianças e mulheres adultas. Em mulheres grávidas a suscetibilidade a formas graves é maior. Os sintomas de malária tendem a ser mais excessivos nas gestantes, grupo que também apresentam maior risco de complicações (BRASIL, 2018b).

A malária no Brasil está relacionada a ocupação do indivíduo ao local em que vive ou circula. O perfil observado nesse estudo, é semelhante ao de estudos na região Amazônica, como o estudo epidemiológico, que utilizou dados secundários para descrever a epidemiologia da malária no Brasil, de Lana, et al, (2021), que também relatou o predomínio do sexo masculino, na região Amazônica.

Um estudo semelhante conduzido por Braz (2020), na região extra-amazônica brasileira, descreveu 79% dos casos em indivíduos sendo do sexo masculino, com predomínio entre 20-39 anos (48%,) (BRAZ, et al 2020).

Os registros das atividades nos últimos 15 dias relatadas pelos indivíduos, (as atividades ocupacionais), mostram que Viajantes e Turismo obtiveram o maior número de casos, totalizando 27,7%.

Na região amazônica, onde foi analisada a heterogeneidade na distribuição de casos de malária, foi observado que houve um aumento ao longo do tempo. Fatores que contribuem para a heterogeneidade espaço-temporal incluem desmatamento, mudanças no uso da terra e

atividade econômica, adequação ecológica dos mosquitos (de *Anopheles darlingi*), variações climáticas, migração interna e internacional (LANA, et al, 2021).

Na região extra-amazônica, a Mata Atlântica caracteriza-se pela diversidade paisagística e pela beleza, que a tornam atrativa para a indústria do turismo. Atualmente, restam cerca de 7,3% de sua cobertura florestal original. Nessas regiões, existem muitas atrações turísticas, principalmente nos meses de verão. Esta vulnerabilidade aliada à presença do mosquito transmissor torna esta área de risco a ocorrência de novos casos (MARQUES, CONDINO, et al, 2008).

A malária é a causa mais comum de morte evitável entre as doenças infecciosas em viajantes, e também a causa mais frequente de febre pós-viagem. Embora a região extra-amazônica tenha participação pequena nos casos, a doença não pode ser negligenciada, pois se o acesso ao diagnóstico e ao tratamento for tardio, a malária pode progredir para formas graves, e mesmo para óbito (BRASIL,2020c).

Viajantes que se deslocam para áreas endêmicas e não adotam medidas de proteção, aumentando o risco de adquirir malária e suas complicações, são responsáveis pelos casos importados de malária, e geram um risco maior para reintrodução da doença em áreas receptivas (BRASIL, 2008).

É importante atentar-se para o termo Viajante utilizado no preenchimento da Ficha de notificação, pois qualquer pessoa que se desloca para outro estado ou país, mesmo a trabalho, é considerado viajante, não somente com intuito de lazer.

Existem diferentes perfis de viajantes: turistas, profissionais, migrantes, refugiados, soldados e voluntários. Esses viajantes se diferenciam quanto à origem e aos destinos da viagem, objetivos durante a viagem e características individuais. Dessa maneira, o viajante não pode ser encarado como unidade; deve ser reconhecido segundo sua diversidade (MATOS e BARCELLOS, 2010).

Outras atividades exercidas como, agricultura, garimpagem, mineração, construção de estradas e barragens, que são atividades que ocorrem em ambientes considerados propícios para transmissão da doença, foram responsáveis por grande parte das atividades notificadas, e podem estar relacionadas a atividades de trabalho.

Barbieri e Sawyer (2007), relacionam o aparecimento de casos de malária à mineração e aos garimpos, que provocaram profundas modificações ambientais ao romper o equilíbrio ecológico existente. Trabalhadores das áreas rurais são constituídos de homens simples que muitas vezes desconhecem a dinâmica de transmissão da malária, como observado através das análises deste trabalho. Os casos de malária em trabalhadores de zonas rurais pode ser

justificado pelo pouco conhecimento sobre a doença. Estudos de práticas agrícolas e hábitos destes indivíduos que exercem atividades que se expõem ao entrar em contato com os vetores da malária devem ser investigados (MACIEL, 2011).

Entre indivíduos do sexo feminino, a atividade doméstica representou (3%) dos casos notificados. A exposição pode ocorrer pela presença de anofelinos vetores de malária no interior ou ao redor dos locais de moradia, podendo estar associada ao local de moradia, perto de possíveis criadouros de vetores ou regiões próximas a mata, onde indivíduos podem estar em locais de constante exposição.

Nos estados que fazem parte da região da extra Amazônia brasileira, a sazonalidade é registrada principalmente nos meses do final e início do ano, que compreendem os meses de dezembro, janeiro e fevereiro e alguns casos nos meses de julho. Como não é considerada área endêmica de transmissão, o aumento do número de notificações se dá pois nesses períodos acontecem férias escolares, recessos e feriados. Esses fatores coincidem com o maior deslocamento de pessoas, principalmente para áreas onde há presença de vetor e condições ambientais que favorecem a proliferação da doença.

Estudo de Pina-Costa (2014) na região extra-amazônica, relata que 86% dos casos de malária ocorreram nos meses mais quentes do ano, de janeiro a maio.

Outros estudos corroboram nossos dados e mostram que os meses de maior número de notificações são dezembro, janeiro e fevereiro. No Brasil, de acordo com as informações disponibilizadas pelo Instituto Nacional de Meteorologia – INMET, esse período, nos anos de 2013 a 2017, apresentou limites pluviométricos e de temperatura superiores às médias estabelecidas, facilitando o acúmulo de água doce, que permite o estabelecimento do ciclo de vida do *Plasmodium*, juntamente com as temperaturas mais elevadas, que aceleram o desenvolvimento das fases do parasita, contribuindo para a disseminação da doença (BRAZ, et al 2020).

Em janeiro de 2018, o episódio de La Niña, um fenômeno meteorológico com muita influência no clima mundial, que provoca secas e inundações em diversas regiões do mundo, atingiu seu pico ao longo do Pacífico Equatorial. A Zona de Convergência Intertropical atuou na sua posição climatológica sobre o Oceano Atlântico Equatorial em dezembro e primeira quinzena de janeiro de 2018. No final de janeiro e no decorrer de fevereiro, a passagem de um pulso da Oscilação sobre a América do Sul favoreceu o aumento das chuvas. Os resultados confirmam que no Brasil o ano de 2018 ficou entre os quatro anos mais quentes já registrados, padrão observado mundialmente, com mais um ano como um dos mais quentes, desde que há registros (BRASIL- INMET, 2018).

Na região extra-amazônica, a malária causada por *P.falciparum* tem maior chance de levar pacientes a óbitos, principalmente por essa região não ser área endêmica, o que leva a suspeita clínica de outras doenças febris comuns na região como Dengue, Zika e Chikungunya. Por isso, o tratamento adequado para cada tipo de malária deve ser instituído o mais breve possível.

O tratamento para infecções causadas por *P.falciparum* mais utilizado foi o uso de Quinina em três dias + Doxiciclina em cinco dias + Primaquina no sexto dia, com 146 notificações, e 166 casos foram tratados como malária grave e complicada. O grande número de notificações de tratamento utilizados para tratamento de malária causada pelo *P.falciparum*, totalizaram em 1580 casos, onde houveram outros esquemas de tratamentos prescritos, gerando a falta de informação de qual tratamento foi utilizado e podendo estar relacionado a má qualidade do preenchimento da ficha de notificação ou até mesmo no erro de tratamento adequado.

Para o tratamento de malária causada por *P.falciparum*, a OMS recomenda como terapia combinada algum derivado de Artemisinina (ACT). A grande maioria dos casos de malária grave é causada por infecções por *P. falciparum*. O tratamento deve ser realizado de preferência em unidade hospitalar de referência. Nesses casos, o principal objetivo do tratamento é evitar a morte do paciente. Quanto mais rápida for iniciada a terapia antimalárica, mais alta a chance de recuperação do paciente. A orientação da OMS é tratar adultos e crianças com malária grave com um antimalárico potente e de ação rápida, o Artesunato intravenoso ou intramuscular, por no mínimo 24 horas e até que possam tomar medicação oral (BRASIL, 2020a).

A eficácia do tratamento depende de uma adequada prescrição e dispensação dos antimaláricos e seu uso adequado por parte dos pacientes. O uso incorreto dos medicamentos pode levar a falhas terapêuticas e risco de complicações. No nível coletivo, falhas recorrentes no tratamento podem aumentar a transmissão da doença e disseminar a resistência do parasito aos fármacos (BRASIL, 2008).

O tratamento mais prescrito foi o preconizado para casos de malária causada por *P.vivax* que foi responsável pelo maior número de notificações, com o uso de Cloroquina durante três dias e Primaquina durante sete dias, com 5.064 notificações. O tratamento para *P.vivax* é importante pois tem como objetivo atingir formas sanguíneas e hepáticas do parasito, e evita recaídas pois causa destruição de formas latentes do parasito (hipnozoítos).

O objetivo do tratamento de *P. vivax* e de *P. ovale* é curar tanto a forma sanguínea quanto a forma hepática, e assim prevenir recrudescência e recaída, respectivamente. Para isso, usa-se a combinação de dois medicamentos: cloroquina e primaquina, ou a Tafenoquina. Ao que se refere as recaídas, são frequentes e acometem cerca de 70% das pessoas. Por esse motivo, todos indivíduos com diagnóstico de malária por *P. vivax*, desde que não tenham contraindicação, precisam fazer uso de uma dessas medicações (BRASIL, 2020a).

Uma única picada de mosquito infectado pode causar vários episódios de malária subsequentes. Mesmo em pessoas que usaram a Primaquina de forma correta, cerca de 30% ainda podem recair, ou pelo fármaco não ser metabolizado ou pela resistência do parasito, o que ainda não está bem descrito na literatura. O metabolismo de fármacos compreende o conjunto de reações enzimáticas que biotransformam fármacos em metabólitos. A capacidade metabólica de cada indivíduo influencia grandemente a cinética e pode resultar em diferentes respostas terapêuticas. Para evitar a recaída, o ajuste de dose da Primaquina deve ser realizado. Atualmente, a Tafenoquina, um fármaco indicado para cura radical e prevenção de recaídas de malária causada por *Plasmodium vivax*, encontra-se em fase de implementação gradual no Brasil (BRASIL, 2019a; PEREIRA, 2007).

O ajuste de dose da Primaquina, deve ser realizado de acordo com o peso do paciente. Na ficha de notificação, não existe o campo para preenchimento do peso, o que poderia auxiliar o profissional de saúde para o ajuste de dose da Primaquina.

A Primaquina é amplamente distribuída para os tecidos, possui metabolismo hepático e é excretada na urina. Sua distribuição pode não ocorrer em todos os tecidos do corpo humano, por isso, pacientes acima do peso, quando usam primaquina nas doses habituais, apresentam mais recaídas do que pacientes mais magros, aumentando a possibilidade de recaídas. Mesmo em pessoas que usaram a primaquina de forma correta, cerca de 30% ainda podem recair, o que está possivelmente ligado à predisposição genética do indivíduo, que não metaboliza a droga para a sua forma ativa (BRASIL, 2020a).

No Guia de Tratamento da malária (2020a), o tratamento para *P. vivax* é realizado com Cloroquina por três dias e, para o tratamento radical, utiliza-se também Primaquina por sete dias, para melhor adesão ao tratamento, porém muitos pacientes não costumam tomar o medicamento até o fim do tratamento. Após o terceiro dia de tratamento, quando apresentam melhora do quadro clínico, deixam de tomar a Primaquina.

7.2. RECORRÊNCIAS DOS CASOS CONFIRMADOS DE *P. VIVAX*.

Episódios recorrentes de malária podem ser causados por recrudescência, recaídas ou novas infecções. Infecções causadas pelo *P. vivax* geralmente são mais difíceis de alcançar a eliminação, comparada a outras espécies como o *P. falciparum*, devido a episódios de recaídas.

Este trabalho analisou os registros de recorrências de malária, causadas por *P.vivax*, na região extra-amazônica brasileira, de 2008 a 2019. É importante destacar que os resultados são obtidos através de dados secundários e nominais, não sendo possível classificá-las segundo as causas desses episódios recorrentes. Além disso, indivíduos que tiveram episódios de recorrência em outro país ou na região Amazônica não são identificados nessa análise.

O fenômeno da recaída gera consequências importantes tanto para os pacientes, para a comunidade e para os serviços de saúde, pois contribui com o número de casos notificados, aumentando consequentemente as despesas e os custos para o sistema de saúde (NASCIMENTO et al, 2019).

Do ponto de vista clínico-epidemiológico a disponibilidade e acessibilidade de diagnóstico e de tratamento terapêutico não atingem todos os indivíduos doentes no início da doença. O retardo de diagnóstico pode ocorrer pela ausência de local onde se realize o diagnóstico e do material necessário, assim como por não suspeição de malária pelo profissional de saúde. Além disso, a ausência de tratamento disponibilizado, faz com que haja oferta de gametócitos pela maior exposição do indivíduo doente aos mosquitos. Quando isto ocorre, numerosos ciclos da doença se completam ao mesmo tempo, viabilizando a doença e mantendo-a como endêmica (BARROSO, 2015).

Alguns fatores contribuem para alta incidência da malária, como: o agente etiológico, resistência aos fármacos, o atraso no diagnóstico e no tratamento, e a fragilidade da vigilância epidemiológica.

No ano de 2010 foi registrado o maior número de notificações de recorrência. Os episódios de recaída diminuíram no ano seguinte, de 2011 e aumentaram no ano de 2012. Observa-se uma diminuição gradativa dos casos de recorrência no decorrer dos anos com aumento em 2018.

A região Sudeste é a região onde há predominância dos casos de recorrências na região extra-amazônica, somando quase metade das notificações. O predomínio pode ser explicado por ser a região onde mais se notifica casos de malária na extra-amazônica também. Porém existe a possibilidade desses indivíduos infectados, serem notificados em um determinado

local, e retornarem a seu local de origem ou podem ter realizado a LVC fora da região extra-amazônica.

Esse padrão também é observado em outros estudos, como aborda Guimarães (2015) e Almeida (2020), pois trata-se da região mais desenvolvida do país, apresentando maior número de pessoas comparada a outras regiões. Acredita-se que por isso esta região apresenta um maior número de casos e por ser, também, uma das regiões do país que mais sofreu modificações pelo homem, o que parece facilitar a proliferação da malária de casos introduzidos.

Já o Nordeste brasileiro obteve o menor número de casos notificados, com cerca de 22,6% dos casos de recorrência. O estudo de Gonçalves, Rodrigues e colaboradores (2020), aborda a malária na região do Nordeste brasileiro, e destaca a vulnerabilidade de diferentes municípios à introdução ou reintrodução da malária, determinada por desequilíbrios ambientais e/ou sociais relacionados à mineração, extrativismo vegetal ou situações análogas.

Doenças que são de notificação imediata, geram responsabilidades ao se realizar o diagnóstico. Sabe-se que a notificação nem sempre é realizada, e podem surgir ocorrências de casos novos, o que representa ameaças à saúde e precisam ser detectadas e controladas ainda em seus estágios iniciais. Portanto ações e medidas de controle devem ser adotadas em tempo oportuno, antes que o evento atinja maiores dimensões. A avaliação clínica realizada de forma cautelosa, pode identificar suas formas iniciais e instituir rapidamente o tratamento, com maior probabilidade de sucesso (BRASIL, 2005a). Quanto mais rápido o caso for notificado à vigilância em saúde, mais rápidas e mais efetivas serão as ações de controle e contenção de um possível surto (BRASIL, 2020b).

A oportunidade de diagnóstico e tratamento, são fatores importantes para o sucesso no controle da doença, para que os monitoramentos dos serviços sejam realizados de forma adequada e oportuna. Para a prevenção do agravo da doença e morte causada por malária, o acesso imediato ao diagnóstico e tratamento são estratégias importantes para a vigilância epidemiológica. A observação do comportamento da doença, com ações voltadas para medidas de intervenção, são fatores importantes para a vigilância epidemiológica. Para isso, os profissionais de saúde devem incluir a malária no diagnóstico sindrômico de febre.

As oportunidades de notificação entre 1 a 7 dias desde o início dos sintomas ocorreram em maior proporção nos casos de recorrência (63,11% dos casos) em relação aos casos não foram recorrências (51,32%), principalmente devido ao fato que o diagnóstico já havia sido realizado anteriormente. Também quanto à oportunidade de tratamento nas primeiras 24h após a notificação, totalizaram (76,52%) dos casos de recorrência e (69,57%) dos casos de não

recorrências. Porém ainda é muito preocupante que cerca de 20% e 25,17% dos casos de recorrência e não recorrência foram tratados de 1 a 7 dias após a notificação.

O Ministério da Saúde preconiza que o diagnóstico e o início do tratamento devem ocorrer em até 24h após o início dos primeiros sintomas. As recorrências da malária causadas por *P.vivax* ocorreram muitos meses após o tratamento aparentemente bem-sucedido da infecção primária.

A letalidade da malária na região extra-amazônica é maior do que na Amazônia, principalmente devido ao diagnóstico tardio, pois apenas 19% destes casos têm diagnóstico e tratamento nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas, em contraste com 60% dos casos de malária na região Amazônica (BRAZ et al, 2020).

O tratamento de malária, além de oportuno, deve seguir protocolos terapêuticos para que seja eficaz (BRASIL, 2020b). O óbito em áreas não endêmicas ocorre na maior parte, em pessoas que vêm infectadas de outros países ou de estados da região Amazônica e não recebem o diagnóstico e tratamento oportunos e adequados devido à dificuldade na suspeição de uma doença relativamente rara nestas áreas e desinformação dos viajantes a respeito dos seus riscos (BRASIL, 2020c).

Os achados desse trabalho mostram que o perfil dos indivíduos que apresentaram mais de um episódio de malária na região extra-amazônica brasileira é caracterizado por predomínio de indivíduos do sexo masculino, de faixa etária de 30 a 39 anos, de cor branca (38,9%) com escolaridade principalmente até o ensino médio completo. Em relação ao tipo de atividade realizada nos últimos 15 dias antes da notificação, houve um predomínio do registro viajante, com ausência de informação das atividades em um terço dos casos. Porém, muitos casos de possíveis recorrências podem não terem sido identificados nesse trabalho devido ao fato da análise contemplar somente a região extra-amazônica brasileira, podendo ocorrer a perda de informações de casos notificados e LVCs na região Amazônica.

Esse perfil é observado na região extra-amazônica no estudo de Lorenz, et al (2015) com o maior número de casos em homens em idade economicamente ativa (20–39 anos), sugerindo que o deslocamento da população é motivado pelo emprego e uma das razões para infecções de malária importada das áreas endêmicas.

Em comparativo com a região Amazônica, o estudo de recidivas de *P.vivax* em Porto Velho, realizado por Simões (2014), mostrou que homens apresentaram maior frequência de recidivas de malária por *P. vivax* do que as mulheres. Outro estudo que ocorreu na década de 90, na Índia, observa-se o mesmo perfil epidemiológico em que a malária ocorreu com maior frequência em homens, sugerindo a baixa adesão ao tratamento como provável explicação

para essa diferença, destacando maior risco de abandono do tratamento pelos homens, em função de baixa escolaridade e maior carga de trabalho como fatores contribuintes (PRASAD, et al, 1991).

O histórico de viagens é essencial em qualquer paciente febril na região extra-amazônica, para suspeita do diagnóstico de malária, principalmente em áreas onde outras doenças infecciosas tropicais não são prevalentes (BRASIL, et al, 2013).

Os resultados deste trabalho mostram que o perfil socioeconômico dos indivíduos notificados por malária na região extra-amazônica, são aqueles que viajam e se deslocam mais, tanto para atividades relacionadas a trabalho em outras regiões endêmicas para malária, quanto para turismo.

A movimentação de pessoas não é uma característica específica do turismo, pois pode abranger também os grupos de migrantes ou outros grupos populacionais como ciganos, exército, voluntários ou refugiados. Trabalhos que avaliam os viajantes abordam que não há um consenso ou preocupação de conceituar o sujeito que está em trânsito, como turistas ou viajantes. São necessários novos estudos que possam melhor esclarecer essa classificação e assim contribuir com explicações mais específicas para a dinâmica do processo de saúde-doença envolvida no deslocamento de pessoas (MATOS e BARCELLOS, 2010).

Viajantes que se expõe a áreas onde a malária é endêmica, principalmente primo infectados, são potenciais reservatórios para o plasmódio, e ao retornarem para seu local de residência, fora da área de transmissão para malária, são possíveis disseminadores da malária. A associação entre clima propício, presença de vetor, e a fonte de infecção, sendo o indivíduo infectado por malária, gera uma possível reintrodução da doença em locais onde não há transmissão.

Em uma revisão da literatura científica, foi realizado o levantamento das relações entre turismo e saúde, por Matos e Barcellos (2010), observou-se que a grande maioria dos estudos abordam o turista frequentemente como uma vítima preferencial de problemas de saúde, por não possuir imunidade para infecções, ter um comportamento que o expõe mais; o sistema de saúde no local de destino não está preparado para atendê-lo, o sistema de saúde no local de origem não tem políticas específicas de prevenção, e o turista não detém as informações necessárias sobre os riscos a que poderá se expor na viagem.

Por isso é importante, em viagens de lazer ou a trabalho, a educação em saúde e medidas de prevenção, promoção das ações para alcance da população local e viajantes, para a vigilância epidemiológica, pois esses deslocamentos geram impacto na saúde e no meio ambiente.

A maioria dos casos de recorrência, foram causados pela infecção apenas do *P. vivax*, com 77% de indivíduos do sexo masculino e 16,4% no sexo feminino. A parasitemia predominante de tanto no sexo masculino quanto no feminino de 501 – 10.000mm³.

O diagnóstico confirmatório da malária é feito pelo exame microscópico do sangue. É feita a visualização microscópica do plasmódio, possibilitando quantificar a intensidade do parasitismo, mediante a determinação da parasitemia por volume (μ l ou mm³) de sangue (BRASIL, 2009a).

Predominam casos autóctones com 75,5% dos casos nos indivíduos que apresentaram pelo menos uma recorrência e 5,6% foram importados. O número de casos de autóctones foi superior aos de casos importados, podendo estar relacionado ao fato de os indivíduos infectados estarem no próprio local de infecção, ou seja, não precisaram retornar para o local de residência para serem notificados.

Considerando como malária autóctone, temos o perfil da malária residual de Mata Atlântica, que possui uma baixa incidência em estados que abrangem o litoral do Brasil. Indivíduos com malária proveniente da mata atlântica, apresentam baixa parasitemia e poucos sintomas, geralmente não procuram centros médicos ou serviços de saúde para realizar o diagnóstico, o contrário da região Amazônica, onde há maior incidência de malária (ALENCAR, MALAFRONTTE, CERUTTI, et al, 2017).

Os padrões de recaída e variações na duração do período de incubação, foram descritos pela primeira vez por Korteweg na Holanda entre 1901 e 1902, e em 1935, Nikolaev propôs que havia duas cepas de *P. vivax* com diferentes períodos de incubação e deu o nome taxonômico subespecífico de *P. vivax* hibernantes para a variedade com o período de incubação mais longo (BRASIL, et al, 2013).

Casos considerados como recorrências, foram registrados como os que apareciam mais de uma vez no banco do Sinan, com diferença de dias maior que cinco dias. Algumas dessas notificações pertencem a um mesmo indivíduo, que apresentou inúmeras recorrências. Dentre essas notificações, indivíduos que apresentaram pelo menos um episódio de recorrência totalizaram 81,22%, indivíduos com dois episódios de recorrência 15,30%, três episódios 2,86% e apenas 0,62% apresentaram quatro episódios de recorrência.

A frequência de recidivas em gestante foi baixa, contanto com apenas dois casos, uma no 1º trimestre e outra no 2º trimestre de gestação.

A análise temporal dos casos de recorrência mostra que indivíduos que apresentaram a primeira recorrência em mais de 60 dias foram responsáveis pelo maior número de casos. Esse padrão é observado também em outros episódios subsequentes de recorrências,

mostrando um grande intervalo entre as notificações, podendo estar relacionados ao fato do indivíduo ter realizado outras notificações fora da região extra-amazônica como a região Amazônica e outros países

O estudo realizado por Brasil, et al (2013) mostra que o período médio de incubação de *P. vivax* foi aproximadamente doze vezes mais longo do que o período clássico descrito na literatura. Neste estudo, o tempo de incubação estendido ocorreu em 130 dias e 131 dias. Dois pacientes previamente infectados com malária, apresentaram o período entre a última infecção e a manifestação clínica atual de cinco e seis anos, excedendo em muito o período máximo de recidiva relatado.

O predomínio das recorrências também é observado por outros autores, ocorrendo dentro do primeiro ano após o tratamento da infecção primária, a despeito da dose correta de Primaquina (DUARTE, et al, 2001).

As recorrências podem ser responsáveis por até 80% da carga da malária em determinados contextos. Os fatores que desencadeiam a ativação do hipnozoíto não são completamente compreendidos e, padrões específicos da cepa, fatores ambientais e características do hospedeiro são potenciais contribuintes (PINA-COSTA, SILVINO, et al, 2021).

Em observações clínicas distinguir recrudescência, recaída e reinfecção é uma tarefa difícil. Porém, tem sido consenso entre os estudos que até 28 dias, quando ainda há fármaco circulante após a administração inicial (cloroquina), as recorrências podem ser consideradas recrudescências (POPOVICI et al., 2019). Após o tratamento, quando não há mais Cloroquina circulantes no sangue, a partir de 29 dias, as recorrências podem ser consideradas recaídas (WHITE, et al, 2011).

Com os resultados do presente estudo, pode-se observar que a minoria das recorrências aconteceu até 28 dias, comparado ao grande número de recorrências que aconteceram após 60 dias. Como a região extra-amazônica é uma área não endêmica, as recaídas geralmente não são consideradas reinfeções. As infecções por malária que geram recorrências podem ter um grande impacto na saúde do indivíduo e na transmissão da malária em área receptiva. A recorrência após o tratamento leva a um novo episódio de malária e gera grande risco de complicações, principalmente pela dificuldade de eliminação das formas hepáticas, que contribuem para o grande número de recaídas.

Um dos principais desafios na resposta terapêutica da malária por *P. vivax* é alcançar a cura radical de forma efetiva e segura para o paciente, pois frequentes episódios de recorrências, por ativação de hipnozoítos, são difíceis de controlar (SILVINO, 2019).

As chamadas cepas de *P. vivax* de alta frequência de recaídas (entre elas a cepa tropical) já foram registradas na América do Sul. Sugere-se que, sem tratamento radical com Primaquina, a proporção de pacientes que experimentam um, dois, três ou mais episódios de recaída é constante (WHITE, 2011).

Para um bom funcionamento dos serviços de saúde, frente ao combate à malária, na região extra-amazônica, todos os locais que apresentem receptividade e vulnerabilidade para a transmissão da malária, a vigilância epidemiológica deve desenvolver ações que promovam o controle da doença, como educação em saúde da população local, a capacitação de profissionais para realização do diagnóstico e a atenção a suspeição de febre, pois pode ser malária.

Em síntese, o estudo mostrou que casos de recorrência com diferença de mais de 60 dias entre cada episódio, são achados importantes para observação de possível falha terapêutica, o que não torna efetiva a eliminação de hipnozoítos, responsáveis por recaídas tardias. Um fator importante que interfere na falha terapêutica é o não ajuste de dose em relação ao peso do indivíduo, pois é recomendável o ajuste de dose sempre que possível, para garantir baixa toxicidade e boa eficácia (BRASIL, 2020b).

Um grande fator que contribuiria para ajuste de dose dos medicamentos para o indivíduo seria o campo com a informação do peso na ficha de notificação, para garantir que o profissional que prescreve o tratamento, realizasse o ajuste de dose ideal para cada indivíduo. Além disso, destaca-se a importância do preenchimento completo da ficha de notificação, assim como a classificação e acompanhamento das LVC fora da área endêmica para malária.

Esse estudo apresenta algumas limitações. Por utilizar dados secundários, a qualidade dos dados registrados pode ser afetada, além da falta de preenchimento de alguns campos das fichas de notificação, que gera dados incompletos e eventual perda de informação, prejudicando a compreensão do perfil do indivíduo acometido pela malária.

A partir das fichas de notificação, não é possível diferenciar recaída, de recrudescência e de reinfeção, com isso apenas pode-se gerar hipóteses das causas de recorrência a partir desses dados. Os missing –dados faltantes – também podem ser considerados um grande desafio na análise deste estudo. Um mesmo indivíduo pode ser notificado diversas vezes tanto na região extra-amazônica (Sinan), na região Amazônica (Sivep) quanto em outros países, para casos suspeitos, casos confirmados, LVCs, e possíveis recidivas (geralmente registrado como um novo caso), tornando difícil a identificação única do mesmo indivíduo que é incluído

no banco diversas vezes e podendo influenciar os poucos casos de recorrência encontrados nessa análise.

Além disso, podem existir possíveis falhas no processo de *record linkage* e no número de registros pareados no processo, principalmente no pareamento de bases de dados com grande número de observações, porém a revisão manual dos pares verdadeiros foi uma estratégia para minimizar perdas de informações relevantes.

Como trata-se de um estudo retrospectivo seccional, indivíduos que foram diagnosticados com malária antes do início do estudo, podem ser recorrências durante o período analisado, e foram considerados casos novos. Assim como não se pode analisar um possível caso de recorrência de indivíduos que foram notificados em área endêmica, notificados ao SIVEP podendo ter realizado diagnóstico para malária na região Amazônica. Para permitir uma melhor identificação dos sujeitos no banco de dados, um identificador único seria o ideal, podendo diferenciar diversas notificações de um mesmo indivíduo.

8. CONCLUSÕES

A qualidade da informação disponibilizada depende da coleta e registros de dados adequado. A análise de dados secundários, provenientes de banco de notificação, são importantes para aprimorar ações de vigilância epidemiológica.

Os resultados desse trabalho puderam demonstrar o cenário epidemiológico da malária na região extra-amazônica, mostrando a diminuição dos casos de malária a partir do ano de 2011, com o aumento no número de casos em 2018, com a região Sudeste responsável pelo maior número de casos notificados. Em relação ao perfil epidemiológico da malária em 12 anos, destacam-se indivíduos do sexo masculino, em idade de 30-39 anos, de cor branca e com grande deslocamento para áreas onde há transmissão de malária, predominando a infecção por *P. vivax*, com padrão de sazonalidade da ocorrência dos casos, predominando o mês de janeiro com o maior número de notificações.

Sobre o perfil dos casos de recorrência de malária na região extra-amazônica, totalizaram 654 casos. A oportunidade de tratamento das recorrências de malária na extra-amazônica mostram que o maior número de casos tratados nas primeiras 24h após a notificação. Indivíduos que apresentaram a primeira recorrência em mais de 60 dias, foram responsáveis pelo maior número de casos e observa-se que a minoria das recorrências aconteceram até 28 dias. Múltiplas recorrências ocorrem na região extra-amazônica, mostrando a dificuldade no tratamento da doença em pacientes acometidos.

Com o uso do método de *record linkage*, pela análise realizada, constatou-se alguns problemas na classificação dos casos notificados, e merecem uma revisão nas definições e no processo de classificação da variável LVC, presente na Ficha de Notificação Individual.

Os resultados obtidos através desse trabalho são importantes para subsidiar ações da vigilância epidemiológica de malária e do Programa Nacional de Controle à Malária, sobre o perfil das recorrências na região extra-amazônica brasileira, a fim de gerar medidas de prevenção, controle e educação.

Apesar do estudo não diferenciar recidiva, reinfecções e recrudescência, fornece o cenário dos casos de recorrência notificados na região extra-amazônica brasileira, porém futuros estudos devem ser realizados, para identificar fatores que possam causar os casos de recorrências.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALENCAR, F.E.C., MALAFRONTA, R.d.S., CERUTTI, C. *et al.* Reassessment of asymptomatic carriers of *Plasmodium* spp. in an endemic area with a very low incidence of malaria in extra-Amazonian Brazil. *Malar J* **16**, 452 (2017). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12936-017-2103-6>.

ALMEIDA, Hellen Karine Santos. Et al. Casos confirmados de malária no Brasil entre os anos de 2011 e 2015. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. Ano 05, Ed. 04, Vol. 07, pp. 05-16. Abril de 2020. Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/malaria-no-brasil>.

ANDRADE, S. M. de. CUNHA, M. A. .; HOLANDA, E. C. .; TAMINATO, R. L. .; OLIVEIRA, E. H. de . Malaria in the Amazon region: analysis of epidemiological indicators essential to control. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 9, n. 10, p. e9279109283, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i10.9283. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/9283>.

BARBIERI, Alisson Flávio e SAWYER, Diana Oya. Heterogeneidade da prevalência de malária em áreas de mineração de ouro aluvial no norte do Estado de Mato Grosso, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* [online]. 2007, v. 23, n.12. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007001200009>. Epub, 17 de dezembro de 2007. ISSN 1678-4464, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007001200009>.

BARROSO, Wanir José. POR QUE A MALÁRIA É ENDÊMICA NO BRASIL?. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*, [S.l.], v. 14, n. 5/6, p. 85-86, apr. 2015. ISSN 2318-9312. Disponível em: <http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=935>.

BENTES, Aline Almeida; COSTA, Gabriela Araújo; TEIXEIRA, Daniela Caldas. *Revista Médica Minas Gerais*. Volume 28. Suplemento 6. Atualização em Malária. 2018. Disponível em: <http://www.smp.org.br/arquivos/site/revista-medica/28-supl-6.pdf>.

BRAGA, Marcus Davis Machado et al. Malária cerebral no Ceará: relato de caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* [online]. 2004, v. 37, n. 1. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822004000100014>. Epub 19 Mar 2004. ISSN 1678-9849. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822004000100014>.

BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Lei Orgânica da Saúde. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília, set. 1990. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18080.htm.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: aspectos clínicos, de vigilância epidemiológica e de controle – guia de bolso / elaborado por Gerson Oliveira Pena [et al]. – Brasília: Ministério da Saúde: Fundação Nacional de Saúde, 2000. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/funcasa/GBDIP001_total.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária PNCM / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2003. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acoes_controle_malaria_manual.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da malária. – Brasília DF, 2005a. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/malaria_diag_manual_final.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 6. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 816 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos), 2005b. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Guia_Vig_Epid_novo2.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS), Secretaria de Vigilância em Saúde. MALÁRIA INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO FICHA DE INVESTIGAÇÃO – Sinan NET Ministério da Saúde; 2007. Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Malaria/Malaria_v5_instr.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Guia para profissionais de saúde sobre prevenção da malária em viajantes / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 24 p.: il. color. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos), 2008. Disponível em: <<https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/30/Guia-para-profissionais-de-sa--de-sobre-preven---o-da-mal--ria-em-viajantes.pdf>>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da malária / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009a. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_laboratorial_malaria_2_ed.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 7. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009b. Disponível em <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia Prático de Tratamento da Malária no Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: 2010a. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/11/Guia-pratico-de-tratamento-da-mal-ria-no-Brasil.pdf>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde GT-SINAN. Sistema de informação de agravos de notificação - Sinan: Dicionário de dados – SINAN NET. Ministério da Saúde; 2010b. Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Malaria/DIC_DADOS_Malaria_v5.pdf>.

BRASIL, Patrícia; et al. Malaria, a difficult diagnosis in a febrile patient with sub-microscopic parasitaemia and polyclonal lymphocyte activation outside the endemic region, in Brazil. *Malaria Journal*, v.12, n.402, 5p, 2013. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/11834/2/claudio_ribeiro_etal_IOC_2013.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços em Saúde. *Malária*. In: *Guia de Vigilância em Saúde*. 1 ed. atual. Brasília: Ministério da Saúde; 2016a. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/images/pdf/2016/agosto/25/GVS-online.pdf>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Agravos de Notificação. *Notificação Individual*. 2016b. Disponível em: <<http://portalsinan.saude.gov.br/notificacoes>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. SANTELLI, A.C.F.S; DAMASCENO C.P; PERTEKA, C.L; MARCHESINI P.B. Plano de eliminação de malária no Brasil, [preliminar], 2016c. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/janeiro/04/Plano-eliminacao-malaria-pub.pdf>>.

BRASIL P, Zalis MG, de PINA-COSTA A, et al. Surto de malária humana por *Plasmodium simium* na Mata Atlântica do Rio de Janeiro: investigação epidemiológica molecular. *The Lancet. Saúde global*. Outubro de 2017; 5 (10): e1038-e1046. DOI: 10.1016 / s2214-109x (17) 30333-9. PMID: 28867401. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2214-109X%2817%2930333-9>.

BRASIL. Ministério da Saúde/Sistema de Vigilância em Saúde. Portal Saúde de A–Z. *Malária*. 2018a. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/malaria>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Universidade Aberta do SUS. Fundação Oswaldo Cruz. Universidade Federal de Minas Gerais. Núcleo de Educação em Saúde Coletiva. *Malária na Atenção Básica*. André Siqueira et al. Belo Horizonte: Nescon/UFGM, 2018b. Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/malaria-na-atencao-basica_EBOOK.pdf>.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento Instituto Nacional de Meteorologia – INMET Eixo Monumental Sul Via S1 - Sudoeste - Brasília-DF - CEP: 70680-900 - Brasil. *Principais Condições Meteorológicas do Clima e do Tempo observadas em 2018*. Disponível em: <<https://portal.inmet.gov.br/>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia Prático de Tratamento da Malária no Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: 2019a. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_malaria.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em saúde. Departamento Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Coordenação Geral de Doenças e Agravos não Transmissíveis. Roteiro para uso do Sinan NET, análise da qualidade da base de dados e cálculo de indicadores epidemiológicos e operacionais. Brasília – DF, 2019b. Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Violencia/CADERNO_ANALISE_Sinan_Marco_2019_V1.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância em saúde no Brasil 2003|2019: da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais. Boletim Epidemiológico [Internet]. 2019c. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico] / – 3ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019d. Disponível em <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf>.

BRASIL. IBGE. Ministério da Saúde. Instituto brasileiro de geografia e estatística. Comitê de Estatísticas Sociais. Base de dados. Metadados. 2020. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Guia de tratamento da malária no Brasil [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020a. Modo de acesso:<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_tratamento_malaria_brasil.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis – Deidt Brasil. Epidemiological Report – Boletim Epidemiológico Malária 2020b. Número Especial | Nov. 2020b. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/media/pdf/2020/dezembro/03/boletim_especial_malaria_1dez20_final.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde/Sistema de Vigilância em Saúde. Portal Saúde de A-Z. Malária. 2020c. Disponível em:<https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/malaria>

BRASIL. Ministério da Agricultura, Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal- IBDF, Departamento de Economia Florestal. Bioma Mata Atlântica 2020. Disponível em: <https://www.ibflorestas.org.br/bioma-mata-atlantica>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância em saúde no Brasil 2021. Boletim Epidemiológico [Internet], Volume 52 | Nº 15 | Abr. 2021. Disponível em:<https://www.gov.br/saude/ptbr/assuntos/media/pdf/2021/abril/26/boletim_epidemiologico_svs_dia-mundial-da-malaria.pdf>

BRAZ ARP, BRINGEL KKMC, OLIVEIRA LAP, et al. Caracterização dos casos de malária na região extra amazônica brasileira entre 2012 a 2017. J Manag Prim Health Care [Internet]. 8º de abril de 2020. Disponível em: <<https://www.jmphc.com.br/jmphc/article/view/954>>.

BOHM, Luiz Fernando. Elaboração de uma Estratégia de Deduplicação de Dados Utilizando Técnicas de Bloqueio em um Cadastro Hospitalar de Pacientes / Luiz Fernando Bohm. Porto Alegre. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Curso de Ciência da Computação, Porto Alegre, BR-RS. Orientador: Heuser, Carlos A. Instituto de Informática da UFRGS, 2010. Disponível em:<<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/26350/000757805.pdf?sequence=1>>.

BRESSAN C.S. Estudo das características das principais Doenças Febris Agudas atendidas em Serviço de Referência do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/Fiocruz. [Dissertação de Mestrado] Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisas Clinicas Evandro Chagas. Fundação Oswaldo Cruz, p.17, 2010. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/28517?locale=pt_BR>.

COUTO, RD. Malária autóctone notificada no Estado de São Paulo: Aspectos clínicos e epidemiológicos de 1980 a 2007. [Dissertação de Mestrado Profissional]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2008 Disponível em <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6137/tde-13042009-143621/pt-br.php>.

DUARTE EC, PANG LW, RIBEIRO LC, FONTES CJ. Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2001 Nov;65(5):471-6. Disponível em: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/65/5/article-p471.xml>

FONTOURA, G.P; COREA, B.S; PEZZINI, M.F; RODRIGUES, A.D; POETA,J. Recidiva de Malária: relato de caso / Malaria recurrence: case report , 2018. Centro Universitário Ritter dos Reis. *Rev. bras. anal. clin* ; 50(1): 90-93, jun. 2018. tab, ilus. LILACS | ID: biblio-912023. Disponível em: < <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/10/912023/rbac12018p90.pdf>>.

FRANÇA, Tanos C. C.; SANTOS, Marta G. dos; FIGUEROA-VILLAR, José D. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. *Quím. Nova*, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 1271–1278, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422008000500060&lng=en&nrm=iso>.

GUIMARÃES, R. M.; ANDRADE, S. S. C. A.; MACHADO, E. L.; BAHIA, C. A.; OLIVEIRA, M. M.; JACQUES, F. V. L. Diferenças regionais na transição da mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, 1980 a 2012. *Rev Panam Salud Publica.* 2015. Disponível em: <[https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2015.v37n2/83-89#:~:text=As%20DCBV%20apresentaram%20uma%20varia%C3%A7%C3%A3o,aument%20\(13%2C77%25\)](https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2015.v37n2/83-89#:~:text=As%20DCBV%20apresentaram%20uma%20varia%C3%A7%C3%A3o,aument%20(13%2C77%25).)>.

GONÇALVES, CWB. RODRIGUES, RA. NETO, ABP. GOMES, DLF, SILVAM. SORTE, GVB. Análise dos Aspectos Epidemiológicos da Malária na região Nordeste do Brasil. *Revista Amazônia Science & Health* 2020, Vol. 8, Nº 2. 2020. Disponível em: <<http://ojs.unirg.edu.br/index.php/2/article/view/3133/1620>>

JOHANSEN IC, RODRIGUES PT, FERREIRA MU (2020) Human mobility and urban malaria risk in the main transmission hotspot of Amazonian Brazil. *PLOS ONE* 15(11): e0242357. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242357>

LACERDA, M. V. G. et al. Malária. In: TAVARES, W. (Ed.). **Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias**. 4. ed. p.771–784. São Paulo: Atheneu, 2015.

LANA, R., Nekkab, N., Siqueira, A.M. *et al.* The top 1%: quantifying the unequal distribution of malaria in Brazil. *Malar J* 20, 87 (2021). Disponível em: < <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03614-4>>

LAWPOOLSRI, Saranath & SATTABONGKOT, Jetsumon & SIRICHAISINTHOP, Jeeraphat & CUI, et al. Epidemiological profiles of recurrent malaria episodes in an endemic area along the Thailand-Myanmar border: A prospective cohort study. *Malaria Journal*. 18. 10.1186/s12936-019-2763-5. (2019). Disponível em: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-019-2763-5#citeas>

LORENZ, C. VIRGINIO, F. AGUIAR, B.S. et al. Spatial and temporal epidemiology of malária in extra-Amazonian regions of Brazil. *Malar J* 14, 408 (2015). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12936-015-0934-6>

MACHADO, Ricardo L.D. COUTO, Álvaro A.R. D.; CAVASINI, Carlos E. And CALVOSA, Vanja S.P. Malária em região extra-Amazônica: situação no Estado de Santa Catarina. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 36, n. 5, p. 581–586, Oct. 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822003000500007&lng=en&nrm=iso.

MACIEL G.B.M.L. Malária e atividades ocupacionais no município de Colniza, Mato Grosso, no período de 2003 a 2009 [Dissertação de Mestrado]. Cuiabá (MT): Universidade Federal de Mato Grosso; 2011.. Disponível em: [http://www.saude.mt.gov.br/upload/documento/104/malaria-e-atividades-ocupacionais-no-municipio-de-colniza-mato-grosso-no-periodo-de-2003-a-2009-\[104-030811-SES-MT\].pdf](http://www.saude.mt.gov.br/upload/documento/104/malaria-e-atividades-ocupacionais-no-municipio-de-colniza-mato-grosso-no-periodo-de-2003-a-2009-[104-030811-SES-MT].pdf)

MACIEL, Giovana Belem Moreira Lima; ESPINOSA, Mariano Martinez; ATANAKA-SANTOS, Marina. Epidemiologia da malária no município de Colniza, Estado de Mato Grosso, Brasil: estudo descritivo do período de 2003 a 2009. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 22, n. 3, p. 465-474, set. 2013. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167949742013000300011&lng=pt&nrm=iso.

MARQUES, Gisela & CONDINO, Maria & Serpal, Lígia & CURSINO, Thaís. (2008). Epidemiological aspects of autochthonous malaria in the Atlantic forest area of the northern coast of the State of Sao Paulo, 1985-2006. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 41. 386-9. 10.1590/S0037-86822008000400012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18853012/>

MATOS, Vanina; BARCELLOS, Christovam. Relações entre turismo e saúde: abordagens metodológicas e propostas de ação. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde (ICICT/FIOCRUZ), Manguinhos, Brasil, 2010. Disponível em: <https://scielosp.org/pdf/rpsp/2010.v28n2/128-134/pt>

MÉNARD, R., TAVARES, J., COCKBURN, I. *et al.* looking under the skin: the first steps in malarial infection and immunity. *Nat Rev Microbiol* 11, 701–712. 2013. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrmicro3111.pdf>.

NASCIMENTO, Talita Lima do et al. Prevalence of malaria relapse: systematic review with meta-analysis. *Revista Latino-Americana de Enfermagem* [online]. 2019, v. 27. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2619.3111>.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Banco de Notícias – Casos de malária aumentam na região das Américas, 2018a. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5591:casos-de-malaria-aumentam-na-regiao-das-americas&Itemid=812>.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Folha informativa – Malária, 2018b. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5682:folha-informativa-malaria&Itemid=812>.

PEREIRA, D. G. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. Química Nova [online]. 2007, v. 30, n. 1. pp. 171-177. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000100029>.

PINA-COSTA, A. Vigilância da malária na região extra-amazônica: descrição epidemiológica e clínico-laboratorial dos casos atendidos em uma unidade sentinela. 2009. 106 f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/27874>.

PINA-COSTA, A. Investigação de casos de malária autóctone na Mata Atlântica do estado do Rio de Janeiro de 2006 a 2013. 2014. 189 f. Tese (Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas). Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/25130>.

PINA-COSTA, Anielle; BRASIL, Patrícia; DANIEL-ROBEIRO, Cláudio Tadeu. A malária, a doença dos “maus ares” ou a febre dos pântanos. Academia Nacional de Medicina, Rio de Janeiro, 01 de agosto de 2016. Disponível em: <<https://www.anm.org.br/malaria-a-doenca-dos-maus-ares/>>.

PINA-COSTA, A.; SILVINO, A.C; SANTOS, E.M, et al. Aumento da dose total de Primaquina em pacientes com múltiplas recidivas de *Plasmodium vivax* associadas à atividade prejudicada do CYP2D6: relato de três casos, 24 de fevereiro de 2021, PREPRINT (versão 1) disponível em Research Square Disponível em: <<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-232561/v1>>

POPOVICI, J.; PIERCE-FRIEDRICH, L.; KIM, S.; BIN, S.; RUN, V.; LEK, D.; HEE, K. H. D.; LEE SOON-U, L.; CANNON, M. V; SERRE, D.; MENARD, D. Recrudescence, Reinfection, or Relapse? A More Rigorous Framework to Assess Chloroquine Efficacy for *Plasmodium vivax* Malaria. The Journal of Infectious Diseases, , v. 219, n. 2, p. 315–322, 2019. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jid/article/219/2/315/5068323>>

PRASAD R, VIRK K, SHARMA V: Relapse/Reinfection patterns of *Plasmodium vivax* infection: A four year study. Southeast Asian. Journal of Tropical Medicine and Public Health 1991. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1820634/>>.

SILVINO, C.R. Recorrências na malária por *Plasmodium vivax*: variabilidade na enzima do complexo citocromo P450 2D6 (CYP2D6) e sua influência na falha terapêutica por Primaquina / Ana Carolina Rios Silvino. – Belo Horizonte, 2019 XVI, 122 f., Il, 210 x 297 mm Bibliografia: f. 105-122 Dissertação de mestrado – Programa de Pós-Graduação em

Ciências da Saúde do Instituto René Rachou. Área de concentração: Biologia Celular e Molecular, Genética e Bioinformática – BCM-GB. 2019. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/35371/2/68_AnaCarolinaRiosSilvino.pdf

SIMÕES, L.R. Análise das recidivas de malária causada por *Plasmodium vivax* no município de Porto Velho, Rondônia, 2009. Luciano Rodrigues Simões. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT),– Área de Concentração: Doenças Infeciosas e Tropicais, 2012. Disponível em: https://ri.ufmt.br/bitstream/1/1573/1/DISS_2012_Luciano%20Rodrigues%20Simo.es.pdf

SIMOES, Luciano R.; ALVES–JR, Eduardo R.; SILVA, Daniele R.; GOMES, Luciano T.; NERY, Andréia F.N; FONTES, Cor Jesus F. Fatores associados às recidivas de malária causada por *Plasmodium vivax* no Município de Porto Velho, Rondônia, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 30, n. 7, p. 1403–1417, 2014. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2014000701403&lng=en&nrm=iso>.

SIMORA, Thais K.; FERRARI, Eduardo C.; RIGO, Rosângela S. *Plasmodium vivax*: causa de malária grave *Plasmodium vivax*: a cause of severe malária. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil, 2016. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/10/2131/166-171.pdf>>.

SIQUEIRA, A.M; Paola Marchesini, P; TORRES, R. M; RODOVALHO, S; CHAVES, T. Malária na Atenção Primária à Saúde / André Siqueira ... [et al.]. - edição rev. E ampl. - Belo Horizonte : Nescon/UFMG, 2020. 162 p.: il. Disponível em: https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/Malaria-Atencao-Primaria-Saude_05_11_2020%20ATUALIZADO.pdf>

VIANA, Dione Viero. Aspectos epidemiológicos da malária por *Plasmodium vivax* no Brasil. 2013. 89 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Universidade Federal de Mato Grosso, Instituto de Saúde Coletiva, Cuiabá, 2013. Disponível em: <https://ri.ufmt.br/handle/1/748>>

WILLIAMS, Jacob; PINTO, J. - Manual de Entomologia da Malária. Para Técnicos de Entomologia e Controlo de Vetores (Nível Básico). [Em Linha] USAID - Agência dos Estados Unidos para o Desenvolvimento Internacional, 2012. Disponível em :< <https://www.paho.org/en/node/56770>>

WHITE N.J. Determinants of relapse periodicity in *Plasmodium vivax* malaria. Malar J. 10:297, 2011. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/51709005_Determinants_of_relapse_periodicity_in_Plasmodium_vivax_malaria>.

WHITE, N. J. et al. Malaria. *Lancet*, v. 383, n. 9918, p. 723–35, 2014. Doi:10.1016/S0140-6736(13)60024-0. White, N.J. Anti-malarial drug effects on parasite dynamics in vivax malaria. Malar J 20, 161 (2021). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03700-7>

WHO. World Health Organization. 2018a. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/en>>.

WHO. World Health Organization. Malaria surveillance, monitoring & evaluation: a reference manual, 2018b. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272284/9789241565578-eng.pdf?ua=1>>.

WHO. World Health Organization. World malaria report 2019. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail/world-malaria-report-2019>>.

WHO. World Health Organization. WHO, Detail, Malaria 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/malaria>>.

WHO. World Health Organization. WHO, OMS pede ação revigorada para combater a malária, 2020. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/30-11-2020-oms-pede-acao-revigorada-para-combater-malaria>>.

GLOSSÁRIO

Área receptiva: área com anofelinos, com capacidade vetorial ou em densidade que permitam sua transmissão (BRASIL, 2018b).

Caso confirmado de malária - critério clínico-laboratorial: todo caso em que a presença do parasito ou de algum de seus componentes tenha sido identificada no sangue por exame laboratorial (BRASIL, 2019d).

Caso suspeito em região extra-amazônica: toda pessoa que reside ou que tenha se deslocado para área onde haja transmissão de malária, no período de oito a 30 dias anterior à data dos primeiros sintomas, e que apresente febre acompanhada ou não de cefaleia, calafrios, sudorese, cansaço, mialgia; ou toda pessoa testada para malária durante investigação epidemiológica. Podem surgir casos com início dos sintomas em período superior a 30 dias após contato com áreas de transmissão de malária, assim como casos de malária decorrentes de transmissão não vetorial (BRASIL, 2019d).

Busca ativa e passiva: A identificação dos casos suspeitos pode ocorrer por detecção passiva, quando o paciente procura a unidade de saúde notificante para atendimento; ou detecção ativa, quando o profissional de saúde se desloca aos locais de residência, trabalho ou lazer dos indivíduos, oferecendo atendimento (BRASIL, 2018b).

Epidemia: manifestação, em uma coletividade ou região, de um corpo de casos de alguma enfermidade que excede claramente a incidência prevista. O número de casos, que indica a existência de uma epidemia, varia com o agente infeccioso, o tamanho e as características da população exposta, sua experiência prévia ou falta de exposição à enfermidade e local e época do ano em que ocorre (BRASIL, 2005b).

Falha terapêutica: caso que, mesmo tendo realizado dois esquemas terapêuticos regulares, não apresentou remissão clínica (BRASIL, 2005b).

Ficha Individual de Notificação (FIN): A malária é uma doença de notificação compulsória imediata, portanto, todo caso suspeito deve ser notificado às autoridades de saúde em até 24 horas, pelo meio mais rápido disponível (telefone, fax, e-mail). A notificação também deve

ser registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), utilizando-se a Ficha de Notificação e Investigação de Malária. O encerramento do registro da notificação deve ser completado no sistema no prazo máximo de 30 dias. Devem-se registrar também todos os exames de controle de cura (BRASIL, 2109d).

Lâmina de verificação de cura (LVC): Classifica-se como LVC o exame de microscopia realizado durante e após tratamento recente, em paciente previamente diagnosticado para malária, por busca ativa ou passiva (BRASIL, 2020a).

Recaída: Considera-se recaída a recorrência de parasitemia assexuada em infecções por *P. vivax* ou *P. ovale* decorrentes de hipnozoítas, após um diagnóstico prévio de malária pelo mesmo agente (BRASIL, 2020a).

Recidiva ou Recorrência: Reaparecimento de parasitemia assexuada com ou sem sintomas após tratamento, devido a recrudescência ou recaída (apenas em infecções por *P. vivax* e *P. ovale*) (BRASIL, 2020a).

Recrudescência: Recorrência a partir de formas sanguíneas (BRASIL, 2020a).

Reinfecção: Recorrência a partir de uma nova picada infectante (BRASIL, 2020a).

Remissão parasitológica: A fase de remissão caracteriza-se pelo declínio da temperatura (fase de apirexia). A diminuição dos sintomas causa sensação de melhora no paciente. Contudo, novos episódios de febre podem acontecer em um mesmo dia ou com intervalos variáveis, caracterizando um estado de febre intermitente. O período totêmico ocorre se o paciente não receber terapêutica específica, adequada e oportuna (BRASIL, 2000).

Surto: ocorrência de dois ou mais casos epidemiologicamente relacionados (BRASIL, 2005b).

ANEXO 1 – PARECER SUBSTANCIADO

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: MALÁRIA NA REGIÃO EXTRA-AMAZÔNICA BRASILEIRA; DESCRIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS NOTIFICADOS AO SINAN NO PERÍODO DE 2008 A 2019 COM ENFOQUE NA RESPOSTA TERAPÉUTICA

Pesquisador: Andre Siqueira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 35638420.3.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA SAUDE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.264.823

Apresentação do Projeto:

Segundo o arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1520679.pdf, anexado à Plataforma Brasil em 31-08-2020:

INTRODUÇÃO: A malária é uma doença infecciosa, febril, aguda e de evolução potencialmente grave, se não tratada oportunamente; tem ampla distribuição geográfica, e no Brasil a quase totalidade dos casos se concentra na Região Amazônica. Na região extra-amazônica, é uma doença de notificação imediata e de investigação obrigatória. Nesta região, onde não há transmissão considerável, a malária ocorre primordialmente em decorrência do movimento de pessoas que se deslocam de ou para áreas endêmicas e lá apresentam sintomas. Sua importância epidemiológica está relacionada à morbidade e elevada letalidade e potencial de restabelecimento de transmissão em áreas com densidade vetorial que favoreça a transmissão. A malária é descrita como a causa mais comum de morte prevenível entre as doenças infecciosas em viajantes, e a causa mais frequente de febre pós viagem. **JUSTIFICATIVA:** Nas regiões em que a malária não é endêmica, tem-se observado manifestações graves da doença, possivelmente pelo retardo da suspeita clínica, do diagnóstico e do tratamento, provavelmente relacionado ao desconhecimento dos profissionais de saúde em relação a doença. A identificação do perfil dos casos de malária pode constituir instrumento importante para a avaliação e conhecimento dos riscos de transmissão

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-380

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3885-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.264.823

e manejo da doença. Por não ser área de transmissão, a avaliação da resposta terapêutica não é confundida com a reinfeção e pode fornecer importantes evidências sobre perfis de resistência das áreas endêmicas de onde provém os pacientes.

MÉTODO: Será realizado um estudo descritivo, retrospectivo, dos aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais dos casos confirmados de malária notificados na região extra-Amazônica, a partir da análise do banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2017. Serão utilizadas variáveis epidemiológicas, clínicas e laboratoriais para análise do desfecho dos casos.

RESULTADOS ESPERADOS: Espera-se traçar o perfil epidemiológico da malária na região extra-amazônica, identificar possíveis fatores determinantes de risco para a malária grave, compreendendo a sua dinâmica e propor medidas de aperfeiçoamento do sistema de vigilância e controle da malária. Também serão fornecidas evidências para o entendimento dos fatores associados à falha terapêutica e estimativa de sua ocorrência.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever os aspectos epidemiológicos e a resposta terapêutica dos casos confirmados de malária notificados na região extra-Amazônica, obtidos através das informações incluídas no SINAN, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2019.

Objetivos Secundários:

- Descrever padrões epidemiológicos de ocorrência e transmissão da malária na região extra-Amazônica;
- Descrever e analisar os padrões da resposta terapêutica e recorrência dos casos acompanhados nesta região.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por utilizar dados secundários, a qualidade dos dados registrados é afetada, além da má qualidade no preenchimento das fichas de notificação, que gera dados incompletos e eventual perda de informação. A partir das fichas de notificação, não é possível diferenciar recaída, de recrudescência

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-0585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.264.823

e de reinfecção, com isso apenas pode-se gerar hipóteses na falha terapêutica da malária a partir desses dados. Os missing, - perda de dados – também podem ser considerados um grande desafio na análise deste estudo. O paciente é notificado diversas vezes, tanto para caso suspeito, caso confirmado, LVC, e possíveis recidivas (geralmente registrado como um novo caso), tornando difícil a identificação do paciente que é incluído no banco diversas vezes.

Benefícios:

Espera-se traçar o perfil epidemiológico da malária na região extra-Amazônica, compreendendo a sua dinâmica, além de propor medidas de aperfeiçoamento do sistema de vigilância e controle da malária. Também serão fornecidas evidências para o entendimento de prováveis perfis de falha terapêutica. Pretende-se demonstrar a efetividade do uso da técnica de linkage em banco de dados para análises posteriores de dados de vigilância em saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de revisão de registros de notificação para otimização da vigilância em saúde no Brasil. Riscos mínimos aos participantes, associados à perda de confidencialidade. O sigilo e respeito à confidencialidade serão resguardados pelo pesquisador responsável.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi apresentado pedido de dispensa de aplicação de TCLE, devidamente justificado.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com o parecer anterior n. 4.217.530, de 17 de agosto de 2020, a seguinte pendência deveria ser atendida:

Quanto ao patrocinador principal:

Folha de rosto tem como patrocinador principal – não se aplica. Assinada em março pelo pesquisador e junho pela diretora. Segundo o arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1520679.pdf, anexado à Plataforma Brasil em 27-07- 2020: "O orçamento para o projeto será provido de projeto em curso do orientador denominado

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.264.823

"Avaliando falha terapêutica em diferentes cenários endêmicos no Brasil" financiado pelo Ministério da Saúde".

PENDÊNCIA: Queira o pesquisador responsável gerar nova folha de rosto com a declaração correta acerca do patrocinador, condizente com o exposto nas informações do projeto, obter novas assinaturas e anexar a versão correta à Plataforma Brasil.

RESPOSTA: A folha de rosto adequada foi anexada.

CONCLUSÃO: Pendência atendida, e o projeto está apto para a fase de inclusão de participantes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1520679.pdf	31/08/2020 12:39:10		Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto3108.pdf	31/08/2020 12:38:49	KARINA MEDEIROS DE DEUS HENRIQUES	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	31/08/2020 09:16:39	KARINA MEDEIROS DE DEUS HENRIQUES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_kmdh.docx	31/08/2020 09:15:04	KARINA MEDEIROS DE DEUS HENRIQUES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_confidencialidade_anonimato.pdf	10/07/2020 18:02:16	KARINA MEDEIROS DE DEUS HENRIQUES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	10/07/2020 18:00:33	KARINA MEDEIROS DE DEUS HENRIQUES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

ANEXO 2 – FICHA DE NOTIFICAÇÃO INDIVIDUAL MALÁRIA – Sinan

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO MALÁRIA		Nº	
CASO SUSPEITO (Região Não Amazônica): Toda pessoa residente ou que tenha se deslocado para área onde haja transmissão de malária, no período de 8 a 30 dias anterior à data dos primeiros sintomas, e que apresente febre acompanhada ou não dos seguintes sintomas: cefaléia, calafrios, sudorese, cansaço, mialgia; ou toda pessoa testada para malária durante investigação epidemiológica.					
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2 - Individual		3 Data da Notificação		
	2 Agravado/doença MALÁRIA		Código (CID10) B 5 4		
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)		
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data dos Primeiros Sintomas	
Notificação Individual	8 Nome do Paciente			9 Data de Nascimento	
	10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	12 Gestante 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4- Idade gestacional/ Ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9- Ignorado	13 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado	
	14 Escolaridade 0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica				
	15 Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe		
	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito	
Dados de Residência	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)		Código
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)		24 Geo campo 1	
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência		27 CEP
	28 (DDD) Telefone		29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado	30 País (se residente fora do Brasil)	
	Dados Complementares do Caso				
	Antecedente Epidemiológico	31 Data da Investigação		32 Ocupação	
33 Principal Atividade nos Últimos 15 Dias: 1-Agricultura 2-Pecuária 3-Doméstica 4-Turismo 5-Garimpagem 6-Exploração vegetal 7-Caça/pesca 8-const.estrad.barragens 9-Mineração 10-Viajante 11-Outros 12 - Motorista 99-Ignorado			34 Tipo de lâmina 1-BP 2-BA 3-LVC	35 Sintomas: 1-Com sintomas 2-Sem sintomas	
Dados do Exame	36 Data do Exame:		37 Resultado do Exame: 1- Negativo; 2- F; 3- F+FG; 4- V; 5- F+V; 6- V+FG; 7- FG; 8- M; 9- F+M; 10- O		38 Parasitos por mm ³ :
	39 Parasitemia em "cruzes": 1- < +/2 (menor que meia cruz); 2- +/2 (meia cruz); 3- + (uma cruz); 4- ++ (duas cruzes); 5- +++ (três cruzes); 6- ++++ (quatro cruzes)				
Tratamento	40 Esquema de tratamento utilizado, de acordo com Manual de Terapêutica da Malária				
	1- Infecções por Pv com Cloroquina em 3 dias e Primaquina em 7 dias; 2- Infecções por Pf com Quinina em 3 dias + Doxiciclina em 5 dias + primaquina no 6º dia; 3- Infecções mistas por Pv + Pf com Mefloquina em dose única e primaquina em 7 dias; 4- Infecções por Pm com cloroquina em 3 dias; 5- Infecções por Pv em crianças apresentando vômitos, com cápsulas retais de artesunato em 4 dias e Primaquina em 7 dias; 6- Infecções por Pf com Mefloquina em dose única e primaquina no segundo dia; 7- Infecções por Pf com Quinina em 7 dias; 8- Infecções por Pf de crianças com cápsulas retais de artesunato em 4 dias e dose única de Mefloquina no 3º dia e Primaquina no 5º dia; 9- Infecções mistas por Pv + Pf com Quinina em 3 dias, doxiciclina em 5 dias e Primaquina em 7 dias; 10- Prevenção de recaída da malária por Pv com Cloroquina em dose única semanal durante 3 meses; 11- Malária grave e complicada 12- Infecções por Pf com a associação Artemeter+Lumefantrina em 3 dias 99- Outro esquema utilizado (por médico) - descrever:				41 Data Início do Tratamento:
Malária		Sinan NET		SVS	01/01/2010

Conclusão	42 Classificação Final <input type="checkbox"/>		
	1-Confirmado 2-Descartado		
	Local Provável da Fonte de Infecção		
	43 O caso é autóctone do município de residência? <input type="checkbox"/>	44 UF provável de infecção	45 País provável de infecção
	1-Sim 2-Não 3-Indeterminado		
46 Município provável da infecção:	Código (IBGE)	47 Distrito	48 Bairro
49 Localidade provável da infecção:			50 Data de Encerramento

Observações adicionais:

SMS-UF Município	Nome do Paciente:		Idade:	Sexo: 1-Masculino <input type="checkbox"/>
	2-Feminino			
Nº da notificação		Data do exame	Resultado do exame	Matricula e nome do examinador:

Malária Comprovante de resultado do exame para ser entregue ao paciente Sinan NET SVS 01/01/2010

ANEXO 3 - SCRIPT RECORD LINKAGE

```

##Executar
library(tidyverse)
library(magrittr)
library(data.table)

##Pacotes para analise de dados
library(RecordLinkage)
library(PPRL)
library(SoundexBR)
library(lubridate)

## importando base de dados
BD <- fread("Sinan 2008-2019.csv",encoding = "Latin-1")
names(BD)
BD %>% select(NM_PACIENT) %>% view()
BD %>% select(NM_PACIENT) %>% view()
BD %>% group_by(RERESULT) %>% summarise(n=n())
BD %>% group_by(NM_PACIENT) %>% summarise(n=n()) %>% view()
BD %>% filter(RERESULT==4) %>% view()

#Padronizacao do nome do Paciente
BD$NM_PACIENT1 <- BD$NM_PACIENT %>%str_squish() %>%
  str_remove_all("[^[:alpha:][:space:]]") %>%
  str_replace_all(" D..? ", " ") %>%
  iconv(from = 'UTF-8', to = 'ASCII//TRANSLIT')
BD$NM_PACIENT1%>%
  str_remove_all(":[punct]:")->BD$NM_PACIENT1
#BD %>% select(NM_PACIENT,NM_PACIENT1) %>% view()
BD$NM_PACIENT1[BD$NM_PACIENT1==""] <- NA
BD$NM_PACIENT1[BD$NM_PACIENT1=="SEM INFO"] <- NA
BD$NM_PACIENT1[BD$NM_PACIENT1=="SEMINFO"] <- NA
BD$NM_PACIENT1[BD$NM_PACIENT1=="NAO INFORMOU"] <- NA

```

```

BD$NM_PACIENT1[BD$NM_PACIENT1==""] <- NA
BD$NM_PACIENT1[BD$NM_PACIENT1=="NA"] <- NA
BD$DT_NASC[BD$DT_NASC==""] <- NA
BD$DT_NASC[BD$DT_NASC=="NA"] <- NA
#Limpeza de Caracteres
#Executar segunda limpeza
str_squish(BD$NM_PACIENT1)->BD$NM_PACIENT1
gsub("\\b\\s?KG\\s?\\b", "", BD$NM_PACIENT1)->BD$NM_PACIENT1
gsub("\\b\\s?TEL\\s?\\b", "", BD$NM_PACIENT1)->BD$NM_PACIENT1
gsub("\\b\\s?FONE\\s?\\b", "", BD$NM_PACIENT1)->BD$NM_PACIENT1
gsub("\\b\\s?JR\\s?\\b", "", BD$NM_PACIENT1)->BD$NM_PACIENT1
gsub("\\b\\s?TL\\s?\\b", "", BD$NM_PACIENT1)->BD$NM_PACIENT1
gsub("\\b\\s?TEM\\s?\\b", "", BD$NM_PACIENT1)->BD$NM_PACIENT1
gsub("\\b\\s?NAO\\s?\\b", "", BD$NM_PACIENT1)->BD$NM_PACIENT1
gsub("\\b\\s?TELEFONE\\s?\\b", "", BD$NM_PACIENT1)->BD$NM_PACIENT1
gsub("\\b\\s?CELULAR\\s?\\b", "", BD$NM_PACIENT1)->BD$NM_PACIENT1
gsub("\\b\\s?CELULA\\s?\\b", "", BD$NM_PACIENT1)->BD$NM_PACIENT1
#Nome, Segundo Nome, Sobrenome
BD$PAC_1nome <- str_extract(BD$NM_PACIENT1, "[[:alpha:]]{1,}")
BD$PAC_2nome <- word(BD$NM_PACIENT1, 2)
BD$PAC_sobrenome <- sub(".* ", "", BD$NM_PACIENT1 )
BD$TamanhoDoNome <- sapply(strsplit(BD$NM_PACIENT1, " "), length)
#Corrige erro de repeticao no caso de um nome
ifelse(BD$TamanhoDoNome <= "2", BD$PAC_2nome <- NA,
      BD$PAC_2nome <- word(BD$NM_PACIENT1, 2))->BD$PAC_2nome
ifelse(BD$TamanhoDoNome <= "1", BD$PAC_sobrenome <- NA,
      BD$PAC_sobrenome <- sub(".* ", "", BD$NM_PACIENT1 ))->BD$PAC_sobrenome
BD %>% select(NM_PACIENT, NM_PACIENT1) %>% view()
BD %>% select(DT_NASC) %>% view()

```

```

#data de nascimento criar colunas dia, mes, ano
BD$DIA <- BD$DT_NASC %>% str_sub(1,2)
BD$MES <- BD$DT_NASC %>% str_sub(4,5)
BD$ANO <- BD$DT_NASC %>% str_sub(7,10)
#Padronizacao do nome da Mae
BD$NM_MAE_PAC1 <- BD$NM_MAE_PAC %>% str_squish() %>%
  str_remove_all("[^[:alpha:][:space:]]") %>% str_replace_all(" D..? ", " ") %>%
  iconv(from = 'UTF-8', to = 'ASCII//TRANSLIT')
gsub("\\b\\s?-SIM-\\s?\\b", "", BD$NM_MAE_PAC1)-> BD$NM_MAE_PAC1
BD$NM_MAE_PAC1 %>% str_remove_all("[special_string]")-> BD$NM_MAE_PAC1
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1==""] <- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1==" "] <- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="SEM INFO"] <- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="SEMINFO"] <- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="SEM INFORMACAO"] <- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="SEM NOTIFICACAO"] <- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="SEM INFORMACAO"] <- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="SEM NFORMACAO"] <- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="SEM IFORMACAO"] <- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="SEM REGISTRO"] <- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="SEM REG"] <- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="SEMREGISTRO"] <- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="NAO INFORMOU"]<- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="NA"]<- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="NAO DECLARADA"]<- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="NAO COLOCARAM O NOME
MAE"]<- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="NAO TEM"]<- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="NT"]<- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="NI"]<- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="NAO CLARADA"]<- NA

```

```

BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="NAO INFORMADO"]<- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="NAO COLOCARAM O NOME
MAE"]<- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="OBS NAO TEM NOME MAE
PACIENTE NA FICHA"]<- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="OBS NAO COLOCARAM NA
FICHA"]<- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="OBS NAO CONSTA NA FICHA NOME
MAE PACIENTE"]<- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="OBS NAO CONSTA O NOME MAE"]<-
NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="OBS NAO CONSTA O NOME MAE
PACIENTE NA FICHA"]<- NA
BD$NM_MAE_PAC1[BD$NM_MAE_PAC1=="OBS NAO TEM NOME MAE NA
FICHA"]<- NA
#####
BD$Mae_1nome <- str_extract(BD$NM_MAE_PAC1, "[:alpha:]{1,}")
BD$Mae_2nome <- word(BD$NM_MAE_PAC1, 2)
BD$Mae_sobrenome <- str_extract(BD$NM_MAE_PAC1, "[:alpha:]+$")
BD$TamanhoDoNmMae<-sapply(strsplit(BD$NM_MAE_PAC1, " "), length)
#####
#Corrige erro de repeticao no caso do segundo nome
ifelse(BD$TamanhoDoNmMae<="2",BD$Mae_2nome<-NA,
      BD$Mae_2nome <- word(BD$NM_MAE_PAC1, 2))->BD$Mae_2nome
ifelse(BD$TamanhoDoNmMae=="1",BD$Mae_sobrenome<-NA,
      BD$Mae_sobrenome <- str_extract(BD$NM_MAE_PAC1, "[:alpha:]+$"))-
>BD$Mae_sobrenome
BD %>%
select(NM_PACIENT,NM_PACIENT1,NM_MAE_PAC,NM_MAE_PAC1,DT_NASC,DT
_NOTIFIC,ID_MUNICIP,NU_NOTIFIC) %>% view()
names(BD)
## Construindo subconjunto de varaiveis auxiliares
BDVX <- BD %>% filter(RESULT %in% c(4,5,6))

```

```

BDVX %>%
select(NM_PACIENT,NM_PACIENT1,NM_MAE_PAC,NM_MAE_PAC1,RESULT,DT_
NASC,DT_NOTIFIC,ID_MUNICIP,NU_NOTIFIC) %>% view()

BDVX %>% select(NU_IDADE_N) %>% view()

#comparando as variaveis

matching_variables <- c("NM_PACIENT1", #1
                        "NM_MAE_PAC1", #2
                        "PAC_1nome", #3
                        "PAC_2nome", #4
                        "PAC_sobrenome", #5
                        "Mae_1nome", #6
                        "Mae_2nome", #7
                        "Mae_sobrenome", #8
                        "DIA","MES","ANO", #9,10,11
                        "CS_SEXO","NU_IDADE_N") #12,13

BDVX <- as.data.frame(BDVX)

df_names <- data.frame(BDVX[,matching_variables])

#df_names <- data.frame(BD_MAO %>% select(matching_variables))

threshold <- 0.5 # ponto de corte --- melhor ponto de corte 0.6219456 ---

matching_data <- df_names %>%

  RLBigDataDedup(blockfld=list(1,c(3,4,5),2,c(09,10,11),12,13),exclude=c(6,7,8),phonetic
= c(1,2,3,4,5)) %>%

  epiWeights() %>% epiClassify(threshold) %>% getPairs(filter.link = "link", single.rows =
TRUE)

# Se porventura quiser colocar a tabela com pares um embaixo do outro use: single.rows =
FALSE

# vai ficar diferente (se FALSE, os pares nao irao ficar na mesma linha, nao vai criar uma ID
unica)

# do resultado que esta abaixo, por isso atente para as variaveis no select

# estou consultando em qual "peso" começa a falsos positivos.

# Aqui vc verificar se pode alterar o ponte de corte (threshold <- 0.6)

```

```
matching_data %>%  
select(NM_PACIENT1.1,NM_MAE_PAC1.1,NM_PACIENT1.2,NM_MAE_PAC1.2,Class  
,Weight) %>% view()  
  
write.csv(matching_data, 'matching_data.csv',row.names=FALSE)
```