



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

Malária na Amazônia Brasileira (2004 a 2013): tendências temporais nos estados, fatores associados ao tratamento oportuno e evidências preliminares de impacto da distribuição de mosquiteiros impregnados.

Isac da Silva Ferreira Lima

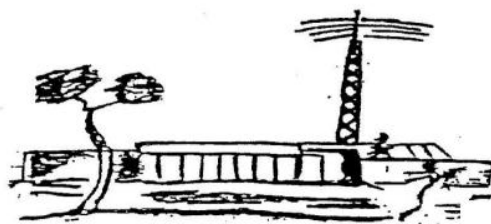
Brasília, 2016

Malária na Amazônia Brasileira (2004 a 2013): tendências temporais nos estados, fatores associados ao tratamento oportuno e evidências preliminares de impacto da distribuição de mosquiteiros impregnados.

Isac da Silva Ferreira Lima

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, para obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical, Área de Concentração: Epidemiologia e Controle das Doenças Infeciosas e Parasitárias.

Orientadora: Professora Doutora
Elisabeth Carmen Duarte



Brasília, 2016.

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

dIS74m da Silva Ferreira Lima, Isac
Malária na Amazônia Brasileira (2004 a 2013):
tendências temporais nos estados, fatores associados
ao tratamento oportuno e evidências preliminares de
impacto da distribuição de mosquiteiros impregnados /
Isac da Silva Ferreira Lima; orientador Elisabeth
Carmen Duarte. -- Brasília, 2016.
126 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Medicina Tropical)
-- Universidade de Brasília, 2016.

1. 1. Malária. 2. Amazônia Brasileira. 3. Índice
Parasitário Anual. 4. Tratamento Oportuno. 5.
Avaliação de Impacto – mosquiteiros impregnados de
longa duração. I. Carmen Duarte, Elisabeth, orient.
II. Título.

DATA DA DEFESA E APROVAÇÃO DA TESE

14 DE OUTUBRO DE 2016

BANCA EXAMINADORA

Professora Dra. Elisabeth Carmem Duarte
Universidade de Brasília – Faculdade de Medicina
Presidente

Professor Dr. Pedro Luiz Tauil
Universidade de Brasília – Faculdade de Medicina
Membro

Professor Dr. Enrique Vázquez
Organização Pan-Americana da Saúde – OPAS (Brasil)
Membro

Professora Dra. Marília Miranda Fortes Gomes
Universidade de Brasília - Faculdade do Gama FGA
Membro

Professor Dr. Rui Moreira Braz
Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde
Membro

Professor Dr. Henry Maia Peixoto
Centro Universitário de Brasília - UniCEUB
Suplente

DEDICATÓRIA

Aos meus familiares, em especial aos meus amados pais José e Lucilene.

À minha amada esposa Cecília e minhas lindas filhas Alice e Isabella.

Aos pesquisadores e profissionais de saúde que trabalham com malária no Brasil.

Aos professores, funcionários e alunos do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela saúde, força e motivação que por muitas vezes tiveram que ser renovadas durante este período de estudo e trabalho.

À minha orientadora, Professora Dra. Elisabeth Carmen Duarte, pelo apoio, direcionamento, sugestões e contínuo estímulo durante o doutorado. Pelo exemplo de professora competente e comprometida, educando com humildade e carinho. Obrigado por todos os ensinamentos, amizade e pelo companheirismo durante este período.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, professores e colegas estudantes. De forma especial, agradeço à secretária do programa, Lúcia, pelo auxílio incondicional em todos os assuntos administrativos relacionados com o programa.

Aos membros da banca Dr. Pedro Tauil, Dr. Rui Braz, Dr. Henry Peixoto, Dr. Enrique Vázquez, Dra. Marília Miranda e Dr. André Siqueira, pela revisão do trabalho e pelas excelentes e valiosas contribuições.

À minha linda e amada esposa Cecília pela paciência, encorajamento, auxílio constante em todos os momentos. Sem ela ao meu lado, com certeza, nada disso seria possível.

Às minhas lindas e amadas filhas Alice e Isabella. Elas que enchem a minha vida de alegria e sentido. Me fazem querer ser uma pessoa cada dia melhor. Obrigado por terem suportado a minha ausência física durante os momentos dedicados ao doutorado e ao trabalho.

Aos meus pais José e Lucilene pelo exemplo de pais que foram para mim. Exemplos de retidão, doação, desapego e altruísmo. Obrigado pelo amor

incondicional que os senhores tem por mim e pelo incentivo constante que me ajuda a conquistar todos os meus objetivos.

À toda a minha grande família, avós, tios(as) e primos(as) pelo apoio e carinho.

E a todos que, direta ou indiretamente, colaboraram com essa caminhada.

RESUMO

Introdução: A partir de 2006, observa-se uma clara tendência de redução no número de casos de malária e no índice parasitário anual (IPA) na Amazônia Brasileira. Apesar disso, a malária continua sendo um problema de saúde pública em determinadas áreas, evidenciando que ainda existe espaço para melhorias relacionadas ao controle da doença e ao diagnóstico e tratamento oportunos. **Objetivo:** 1) descrever alterações nas características demográficas, socioeconômicas e relativas à doença e identificar as diferentes tendências temporais do IPA na Amazônia Brasileira entre 2004 e 2013. 2) Analisar e identificar os fatores associados à oportunidade do tratamento da malária. 3) Avaliar o impacto da instalação de mosquiteiros impregnados de longa duração (MILD), no risco de infecção por malária em municípios endêmicos. **Métodos:** Para atender ao objetivo 1, foi realizado um estudo epidemiológico de séries temporais baseado nos casos notificados de malária e no IPA agregado por estado usando regressão *Joinpoint* para identificar mudanças significativa do IPA. Para o objetivo 2, foi realizado um estudo analítico transversal usando análise de regressão logística multivariada para identificar os fatores associados ao tratamento oportuno (em até 24 horas após o início dos sintomas) para malária. Para o objetivo 3, foi realizado um estudo analítico de avaliação de impacto, utilizando modelagem de série temporal, Equações de Estimação Generalizada (GEE), para investigar o impacto da instalação de MILD no IPA dos municípios ajustando por sazonalidade, tendência histórica e outros fatores relevantes. **Resultados:** 1) Estudo 1: o estado do Acre teve um aumento acentuado no IPA entre 2004 e 2006, chegando a 135 casos por 1.000 habitantes, seguido por dois períodos de tendência decrescente do indicador. Nos estados do Amapá, Amazonas, Rondônia e Roraima os IPA mostraram tendências estatisticamente significativas de redução ao longo do período. Estudo 2: aproximadamente 41,1% dos pacientes com malária iniciaram tratamento em tempo oportuno na população de estudo. Houve tendência de aumento desse indicador para os anos 2012 e 2013, para residentes nos estados de Rondônia, Acre ou

Roraima, com idade variando entre 0-5 anos e 6-14 anos, indígenas, com baixo nível de escolaridade e para os diagnosticados por meio de busca ativa. Estudo 3: houve uma redução média no índice parasitário trimestral dos municípios nos períodos de “Intervenção (instalação dos MILD)” (-4,05 casos por 1.000 habitantes) e “Pós” intervenção (-8,34 casos por 1.000 habitantes), comparados com o período “Pré intervenção”. **Conclusão:** O estudo identificou fatores associados ao tratamento oportuno, e indica a plausibilidade de impacto da estratégia de instalação de MILD em municípios endêmicos da região Amazônia brasileira. As políticas públicas devem ser orientadas para o alcance dos grupos mais vulneráveis, em especial para aqueles menos prováveis de terem tratamento oportuno da malária além de fomentar maior aprofundamento dos estudos de avaliação de controle vetorial, em particular de impacto dos MILD, a fim de avançar em direção ao controle e eliminação da malária.

Palavras chaves: malária, Amazônia Brasileira, tratamento oportuno, Índice Parasitário Anual, mosquiteiros impregnados de longa duração

ABSTRACT

Introduction: Since 2006, there is a clear downward trend in the number of malaria cases and the Annual Parasite Index (IPA) in the Brazilian Amazon. Nevertheless, malaria remains a public health issue in some areas, indicating that there is still room for improvement related to the control of the disease and diagnosis and timely treatment. **Objective:** 1) to describe changes in demographic, socioeconomic and disease related characteristics, as well as to identify the different temporal trends of the IPA in the Brazilian Amazon between 2004 and 2013. 2) to identify factors associated with the timely treatment of malaria. 3) to assess the impact of installing impregnated long-lasting mosquito nets (LLINs) on the risk of malaria infection in endemic municipalities. **Methods:** To meet the objective 1, it was carried out an epidemiological study of time series based on reported cases of malaria and using the Joinpoint regression to identify significant changes in the IPA. For objective 2, a cross-sectional analytical study using multivariate logistic regression analysis to identify factors associated with timely treatment for malaria was conducted (within 24 hours of symptoms onset). For objective 3, it was carried out an analytical study of impact, using time series modeling, Generalized Estimating Equations (GEE), to investigate the impact of MILD installation in the municipalities IPA, adjusting for seasonality and trends of malaria and other relevant factors. **Results:** 1) Study 1: the state of Acre had a sharp increase in the IPA between 2004 and 2006, reaching 135 cases per 1,000 inhabitants, followed by two periods of decreasing trend indicator. In the states of Amapá, Amazonas, Rondonia and Roraima presented a statistically significant IPA reduction trend over the period. Study 2: approximately 41.1% of malaria cases in the study population started treatment in a timely manner, with an upward trend in the years 2012 and 2013, those more likely to receive timely treatment were: residents in the states of Rondônia, Acre and Roraima, aged between 0-5 years and 6-14 years, indigenous, people with low level of

education and being diagnosed through active search. Study 3: there was an average reduction in the risk of malaria infection in the municipalities in periods of "Intervention" (LLINs installation) (-4.05 cases per 1,000 inhabitants) and "Post" intervention (-8.34 cases per 1,000 inhabitants), compared to the period "Prior" installation. **Conclusion:** In conclusion, the findings identify the factors associated with timely treatment, and indicates the preliminary impact of MILD installation strategy in endemic municipalities of the Brazilian Amazon region. Public policies should be geared towards the achievement of vulnerable groups with lower chance to receive timely treatment for malaria and stimulate further studies of time to treatment and particularly regarding vector controlling such as the installation of LLINs, in order to move toward the control and elimination of malaria.

Key words: malaria, Brazilian Amazon, timely treatment, Annual Parasite Index, impregnated long-lasting mosquito nets

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Acre
AB	Amazônia Brasileira
AM	Amazonas
AP	Amapá
AAPC	Average Annual Percentage Change
APC	Annual Percentage Change
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CEM	Campanha de Erradicação da Malária
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
FUNASA	Fundação Nacional da Saúde
GEE	Generalized Estimating Equations
IBAMA	Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
INCRA	Instituto Nacional de Colonização e Reforma Agrária
IPA	Índice Parasitário Anual
IPT	Índice Parasitário Trimestral
LCV	Lâminas de Verificação de Cura
MA	Maranhão
MILD	Mosquiteiro Impregnado de Longa Duração
MS	Ministério da Saúde
OR	Odds Ratio
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PA	Pará
PNCM	Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária
RO	Rondônia
RR	Roraima
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISMAL	Programa Nacional de Controle Integrado da Malária
SIVEP/Malária	Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária
SUCAM	Superintendência de Campanhas de Saúde Pública
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
WHO	World Health Organization

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Ciclo biológico completo do parasito no homem e no mosquito.	15
FIGURA 2 – Lâminas realizadas e descartadas entre os anos de 2004 e 2013, segundo critério de elegibilidade (cinza) ou perdas (vermelho).	24
FIGURA 3 – Distribuição percentual dos casos de malária por estado de residência e ano de notificação, 2004 a 2013.....	58
FIGURA 4 – Distribuição dos municípios elegíveis pelo Ministério da Saúde para receber e instalar os MILD e motivos de exclusão do estudo.	889

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Distribuição proporcional dos casos incidentes de malária nos estados selecionados ^(a) da Amazônia Brasileira, 2004 a 2013	55
TABELA 2 – Índice Parasitário Anual (IPA) por estado de residência e ano de notificação, Amazônia Brasileira, 2004-2013.	59
TABELA 3 – Tendência histórica do Índice Parasitário Anual (IPA) por estado de residência, 2004 a 2013 ^(a)	60
TABELA 4 – Casos de malária nos estados selecionados da Amazônia Brasileira ^(a) , 2004 – 2013	78
TABELA 5 – Casos de malária segundo tempo entre sintomas e início do tratamento em estados selecionados da Amazônia Brasileira, 2004 - 2013.....	80
TABELA 6 – Fatores associados ao tratamento oportuno* para malária em estados selecionados da Amazônia Brasileira ^(a) , 2004 – 2013.....	81
TABELA 7 - Variáveis potencialmente relacionadas com risco de infecção por malária	101
TABELA 8 – Índice parasitário trimestral (IPT) médio segundo trimestre e ano de notificação (número de casos médio por 1.000 habitantes)	101
TABELA 9 – Variação do índice médio parasitário trimestral (IPT) médio nos períodos “Pré”, “Intervenção” e “Pós”	102
TABELA 10 – Variação do índice parasitário trimestral (IPT) médio (por 1.000 habitantes) nos períodos “Pré”, “Intervenção” e “Pós”, em municípios (n=20) submetidos à instalação de mosquiteiros impregnados, Amazônia Brasileira, 2009-2014	102
TABELA 11 – Impacto da distribuição de MILD a partir da análise de regressão utilizando <i>Generalized Estimating Equations</i> (GEE): o índice parasitário trimestral (por 1.000 habitantes) é a variável de desfecho. Municípios selecionados da Amazônia Brasileira (n=20), 2009-2010.	103

ÍNDICE

Capítulo 1 – Introdução.....	1
Revisão da literatura.....	2
Situação epidemiológica da malária.....	2
No mundo	2
No Brasil.....	3
Vigilância da malária	6
Sistema de informação da malária.....	7
Programa nacional de controle da malária	8
Aspectos clínicos.....	11
Agente etiológico.....	12
Transmissão.....	12
Ciclo biológico no homem e no mosquito	13
Diagnóstico	15
Tratamento.....	16
Tratamento oportuno da malária	18
Capítulo 2 – Justificativa, Objetivos e Métodos.....	19
Justificativa	19
Objetivos.....	21
Objetivo geral:	21
Objetivos específicos:.....	21
Métodos.....	21
Delineamento do estudo:	21
Fontes de dados:.....	22
População de estudo:.....	22
Análise de dados:.....	23
Considerações éticas:	26
Capítulo 3 - Resultados.....	32
Artigo 1 - Análise de séries temporais e mudanças na distribuição dos casos incidentes de malária nos estados da Amazônia brasileira - 2004 a 2013*	32

Artigo 2 - Fatores associados ao tratamento oportuno de malária no Brasil, 2004 a 2013*	61
Artigo 3 – Evidências preliminares do impacto da distribuição de mosquiteiros impregnados com inseticidas de longa duração (MILD) no risco de infecção por malária em municípios selecionados da Amazônia brasileira*	83
Capítulo 4 – Considerações finais	104

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

Acredita-se que a malária é uma das doenças parasitárias mais importantes do mundo e acomete a humanidade há milhares de anos (Coura et al, 2006). Registros de febres intermitentes foram encontrados desde a época de Hipócrates, o “pai da medicina”, que viveu há aproximadamente 460 anos a.C. (Coura et al, 2006). Na atualidade, a doença continua como importante problema de saúde pública. A grande parte dos casos (88%) ocorre no continente africano ao sul do deserto do Saara, onde ocorre também a maioria das mortes por malária, especialmente entre as crianças menores de cinco anos de idade (WHO, 2015). Em anos recentes, a incidência da doença no mundo vem apresentando marcada redução em mais da metade dos 106 países com recorrente transmissão da malária, o que permitiu o alcance da meta do sexto Objetivo de Desenvolvimento do Milênio, acordado pelos países membros da Organização das Nações Unidas (ONU) (UN, 2000). O Brasil concentra cerca de 0,2% e 37% dos casos de malária do mundo e das Américas, respectivamente, e dentro do país mais de 99% dos casos estão concentrados na região denominada de Amazônia Brasileira¹.

O programa de controle da malária no Brasil, inclui entre suas mais importantes estratégias de controle da doença o diagnóstico rápido e o tratamento oportuno dos casos de malária, o tratamento com medicamentos efetivos e a distribuição de mosquiteiros impregnados com inseticida de longa duração (MILD) para atingir cobertura sobre toda a população em alto risco de transmissão (Brasil, 2010). O presente estudo visa abordar estes dois aspectos estratégicos de controle da doença no Brasil (os fatores associados ao tratamento oportuno e o impacto da distribuição de MILD), além de descrever as tendências temporais da doença, tendo como área de estudo a Amazônia Brasileira.

¹ Região geográfica ao norte do Brasil que compreende os estados do Acre, Amazonas, Roraima, Amapá, Rondônia, Pará, Tocantins, Mato Grosso e Maranhão.

REVISÃO DA LITERATURA

Situação epidemiológica da malária

No mundo

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), atualmente cerca de 3,3 bilhões de pessoas (40% da população global) estão sob risco de contrair a malária (WHO, 2015). Entre esses, 1,2 bilhão está sob risco elevado de infecção, especialmente aquelas populações localizadas nas áreas tropicais e subtropicais, o que representa um grande problema de saúde pública nessas regiões. Em 2015, ocorreram 214 milhões de casos novos e aproximadamente 438 mil mortes relacionadas com a doença no mundo. Em relação à distribuição geográfica da doença, 88% de todos os casos ocorrem no continente africano, mais precisamente na região ao sul do deserto do Saara, aproximadamente 10% no sudeste da Ásia, pouco menos de 2% em regiões do leste mediterrâneo e aproximadamente 0,3% nas Américas (WHO, 2015).

Entre os anos de 2000 e 2015, houve uma importante redução de 18% no número de novos casos de malária no mundo e redução de 48% no número de mortes em decorrência da doença (WHO, 2015). A taxa de incidência da malária neste mesmo período, considerando o crescimento anual da população, reduziu em 37%, enquanto que a taxa de mortalidade associada à doença reduziu em 60%. Essa redução ocorreu principalmente no continente Africano. Como reflexo da redução de mortes por malária nesta região, a doença deixou de liderar as causas de morte entre as crianças menores de cinco anos de idade, passando a ser a quarta causa mais comum de morte nesse grupo (WHO, 2015).

A OMS também divulgou que o Brasil e outros 56 países reduziram a incidência da malária em mais de 75% entre os anos 2000 e 2015, de um total de 106 países com recorrente transmissão da malária. Além desses, outros 18 países reduziram a incidência da malária entre 50 e 75%. Mediante o

progresso alcançado nesse intervalo de 15 anos, a OMS considerou atingida a meta do sexto Objetivo de Desenvolvimento do Milênio, acordado pelos países membros da Organização das Nações Unidas (ONU), a saber: reduzir até 2015 consistentemente a incidência da malária e a taxa de mortalidade associada à doença (UN, 2000).

No Brasil

A magnitude e a persistência da malária no Brasil também identificam essa doença como de grande relevância para a saúde pública em nosso país. Estima-se que no início da década de 1940, cerca de 6 milhões de casos de malária eram diagnosticados todos os anos, o que representava aproximadamente 20% de toda a população brasileira naquele período (Tauil, 2009). Entre as décadas de 1940 e 1960, houve considerável redução da área endêmica e expressivo decréscimo do número de novos casos da doença. Credita-se essa redução à intensificação das ações realizadas pela Campanha de Erradicação da Malária, baseadas na aplicação do inseticida DDT nas paredes das casas e administração de cloroquina aos pacientes com febre (Oliveira-Ferreira et al 2010), além do avanço socioeconômico do Brasil e dos programas de prevenção, controle e tratamento da doença (Tauil, 2009). No entanto, entre o final da década de 1960 e início da década de 1990, o número de casos de malária voltou a aumentar, passando de pouco mais de 36 mil casos em 1961 para aproximadamente 577 mil casos em 1989 (Marques et al, 1994), chegando ao seu pico em 1999 com pouco mais de 630 mil casos. Esse aumento foi coincidente com um acelerado e desordenado movimento migratório em busca de melhores oportunidades de trabalho em direção à região da Amazônia Brasileira, área altamente favorável à transmissão da doença e foco do presente estudo. Além do impacto ambiental gerado por esse desordenado crescimento demográfico desta região, várias outras alterações na geografia podem ter contribuído para o grande aumento no número de casos neste período, a exemplo da construção de usinas hidrelétricas e áreas de extrativismo vegetal, aumento das atividades de

mineração, surgimento de garimpos e a instalação de projetos de desenvolvimento agrário (Olson et al, 2010). Neste contexto, a região da Amazônia Brasileira passa a abrigar mais de 99% de todos os casos de malária do Brasil.

Diante desse cenário, o Ministério da Saúde juntamente com os municípios e estados da Amazônia Brasileira, intensificou esforços no controle à doença (Tauil, 2009). Até então, os esforços de controle da malária tinham como foco principal combater os vetores adultos pela aplicação de inseticidas residuais nas residências (Moraes, 1992). Em 1992, a OMS recomendou estratégias de controle integrado da malária, ou seja, que abordassem além do combate ao mosquito, a prevenção da mortalidade e a redução da morbidade. A Estratégia Global para Malária definida pela OMS tinha como foco principal: a) definir estratégias que garantissem o diagnóstico oportuno e o pronto tratamento dos casos; b) implementar medidas de controle ajustadas às características particulares da área de transmissão; c) detectar, conter e/ou prevenir epidemias oportunamente; e d) proporcionar mecanismos para monitorar e regular a situação da malária, e seus determinantes ecológicos, sociais e econômicos (WHO, 1992).

No Brasil, na década de 1990, a responsabilidade por definir estratégias de controle da malária e de tratamento eram centralizadas na esfera federal e disseminadas para os outros níveis estaduais e municipais de gestão em saúde. A Fundação Nacional da Saúde (FUNASA), vinculada ao Ministério da Saúde (MS), era o órgão federal responsável por oferecer apoio técnico e financeiro aos demais níveis governamentais. Em 2000, a FUNASA implementa o Plano de Intensificação das Ações de Controle da Malária, o qual previa a redução em 50% no número de casos de malária em 2001, comparado com o número de casos em 1999. De fato, houve uma redução expressiva da incidência neste período (aproximadamente 39%), no entanto, as estratégias de redução da incidência não se mostraram sustentáveis e robustas o suficiente e a incidência da malária voltou a crescer em 2005, chegando a mais de 600 mil novos casos (Brasil, 2013, Lapouble et al, 2014).

Na última década, a incidência da malária no Brasil, à exemplo do que ocorreu no mundo, vem apresentando tendência de queda, especialmente nos anos mais recentes. Além disso, é possível observar relativa sustentabilidade de baixas taxas de incidência e baixas taxas de mortalidade nos cinco anos mais recentes (Brasil, 2013).

Em 2011, o Brasil apresentou 266.348 novos casos e 69 óbitos por malária, com reduções de aproximadamente 20% e de 9%, em relação a 2010, respectivamente (Brasil, 2013). Em 2014 foram registrados 143.552 novos casos e 23 óbitos por malária, representando reduções de 19% e de 23%, em relação a 2013, respectivamente (Brasil, 2015). Além disso, em uma análise da distribuição do número de casos notificados mensalmente, em relação aos meses dos anos anteriores, houve redução no número de casos em todos os meses do ano de 2014.

O evidente recuo no número de novos casos e de óbitos por malária, representa um importante avanço para a saúde pública brasileira, no entanto, manter e reduzir ainda mais as taxas de incidência, a morbidade e a mortalidade ano após ano ainda é um grande desafio. Além disso, embora em média esses resultados sejam promissores, existem áreas onde persistentemente concentram-se elevadas taxas de incidência da doença, gerando grande morbidade para a população, tais como as regiões noroeste do estado do Amazonas e norte do Pará, enquanto que regiões do sul do Pará e centro oeste dos estados do Mato Grosso, Tocantins e Maranhão apresentaram tendência de redução da incidência (Duarte et al, 2014). Dessa forma, aparentemente, existe espaço para melhoria nos processos de vigilância, prevenção e controle da doença.

Em novembro de 2015, o Brasil recebeu da Organização Pan-Americana da Saúde o prêmio americano Campeão da Malária das Américas em reconhecimento aos grandes e importantes avanços na prevenção da malária e na redução da incidência e mortalidade associada com a doença. No mesmo ano, o PNCM lançou o Plano de Eliminação da Malária com foco na eliminação dos casos de *Plasmodium falciparum* (Ferreira e Castro, 2016), o qual está alinhado com os Objetivos Desenvolvíveis e Sustentáveis

elaborado pelas Nações Unidas, com o objetivo de reduzir o número de casos de malária em 90% até 2030 e eliminar a doença em 35 países espalhados no globo (WHO 2015).

Vigilância da malária

Um dos principais e fundamentais papéis da vigilância em saúde (VS) é fornecer orientações técnicas permanentes para tomadores de decisão e responsáveis pela execução de ações de controle de doenças e agravos (Braz, 2013). Para subsidiar as atividades da VS, deve-se tornar disponíveis informações atualizadas da ocorrência dessas doenças ou agravos, bem como dos seus fatores condicionantes, em área geográfica ou população determinada (Braz, 2013).

Os principais objetivos da vigilância da malária no Brasil (Brasil, 2010) são:

- Estimar a magnitude da morbidade e mortalidade da doença;
- Identificar tendências, grupos, áreas e épocas de riscos;
- Detectar surtos e epidemias;
- Evitar o restabelecimento da endemia nas áreas onde a transmissão foi interrompida;
- Recomendar as medidas necessárias para prevenir ou controlar a ocorrência da doença e avaliar o impacto das medidas de controle.

Todo caso suspeito de malária deve ser notificado (notificação compulsória, decreto 49.974-A, de 21/01/1961, artigos 9º) ao Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária (Sivep-Malária), quando detectado na região da Amazônia Brasileira (área endêmica), ou ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) quando detectado em área não-endêmica. Idealmente todos os casos suspeitos, de acordo com definições estabelecidas pelo MS, deverão ser confirmados via exame laboratorial do material sanguíneo com presença de parasito ou algum de seus componentes, ou descartados com diagnóstico laboratorial negativo

para malária (Brasil, 2010).

Entre as principais medidas de vigilância sugeridas para as áreas endêmicas, estão (Brasil, 2010):

- **O diagnóstico e o tratamento oportunos da malária.** Vantagens: promove a cura do hospedeiro, diminui o risco de complicações, reduz rapidamente a produção de gametócitos interrompendo a cadeia de transmissão.
- **O controle vetorial.** Vantagens: reduz o risco de transmissão, previne epidemias, diminui a morbimortalidade causada pela malária. São exemplos dessas medidas:
 - Borrifação residual intradomiciliar;
 - Mosquiteiros impregnados de longa duração (MILD): recomendada pela OMS como principal estratégia de controle vetorial, juntamente com a borrifação intradomiciliar;
 - Termonebulização: pouco utilizada devido pouca efetividade;
 - Controle larvário: medida efetiva somente se toda ou a maior parte da área de criação do vetor é tratada, mantendo-se a frequência do tratamento e a duração da intervenção.

Sistema de informação da malária

A vigilância da malária no Brasil vale-se de importantes e robustos Sistemas de Informação em Saúde. O Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Malária - Sivep-Malária (Brasil, 2003) é um sistema de informações capaz de armazenar e transferir dados de pessoas suspeitas e com diagnóstico confirmado de malária nas regiões da Amazônia Brasileira. Até 1995, as notificações eram realizadas por meio de formulários preenchidos manualmente por profissionais de saúde. A partir de 1996 os registros passaram a ser realizados no Sistema de Informações do Programa Nacional de Controle Integrado da Malária (SISMAL), já de maneira eletrônica. Porém, somente em 2003 um novo sistema de informações - o Sivep-Malária

- foi implantado em substituição ao SISMAL, abrangendo os nove estados da região da Amazônia Brasileira e um novo formulário para preenchimento dos dados foi introduzido, a Ficha de Notificação de Casos de Malária (Braz, 2013).

A despeito de suas limitações, o objetivo do Sivep-Malária é oferecer aos governos federal, estadual e municipal a possibilidade de analisar a situação epidemiológica da malária em toda a Amazônia Brasileira de maneira contínua e, com estas análises, oferecer evidências para o planejamento de ações relacionadas à vigilância, prevenção e controle da doença.

O Sivep-Malária é dividido em alguns módulos principais (notificação e relatórios) e outros módulos auxiliares para cadastrar localidades, laboratórios, unidades e agentes notificantes (Braz, 2013). Dentre os relatórios gerados pelo sistema, o Resumo Epidemiológico é o principal, pois permite avaliar a distribuição dos exames de sangue realizados e os casos notificados por detecção ativa ou passiva, além da origem dos casos (importados ou autóctones), tipo de lâmina (indicador de lâmina de verificação de cura – LVC) e espécie e forma do parasito envolvido.

As notificações ao Sivep-Malária podem ser feitas de duas maneiras: **online** para as unidades de saúde municipais com acesso à internet, ou **local** onde o acesso a internet não for possível. Todas as notificações são encaminhadas para um repositório central localizado no Ministério da Saúde, em Brasília, tendo os dados atualizados e validados periodicamente pelo Programa Nacional de Controle da Malária (Braz, 2013)

Programa Nacional de Controle da Malária

As ações de controle da malária passaram por diversas fases desde a criação do Serviço de Malária do Nordeste em 1939, com o intuito de combater o mosquito vetor introduzido em Natal/ RN. Entre 1958 e 1965 foram instituídas campanhas de erradicação e controle da doença culminando na criação da Campanha de Erradicação da Malária (CEM) baseada em normas técnicas para combate à doença. Em 1970, foi criada a Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAM), resultado da fusão do Departamento

Nacional de Endemias Rurais e das Campanhas de Erradicação da Malária e Varíola, com o objetivo de controlar ou erradicar grandes endemias no Brasil, como a malária e a febre amarela entre outras. Após a constituição de 1988, o sistema de saúde passou por mudanças importantes, especialmente no que diz respeito ao controle de doenças endêmicas, passando a ser de responsabilidade da FUNASA e promovendo ações descentralizadas de controle da doença e não mais baseada em campanhas públicas executadas pelo nível nacional.

O Ministério da Saúde criou em meados de 2003 o Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM), a partir da recém instalada Secretaria de Vigilância em Saúde. Agora, a proposta baseada no escopo do Sistema Único de Saúde (SUS) descentralizado e hierarquizado, foi a de fortalecer as estratégias de controle da malária com atuações mais perenes e sustentáveis, promovendo resultados sólidos e melhores serviços de saúde nos níveis municipal e local (Brasil, 2004).

Atualmente o PNCM trabalha basicamente com as seguintes diretrizes (Ladislau, 2006):

- Geração de informações e conscientização da população nas ações de prevenção e controle da malária;
- Fortalecimento da vigilância em saúde e detecção oportuna de surtos da doença;
- Aperfeiçoamento do trabalho de controle vetorial;
- Integração das ações de controle da malária e os programas de atenção básica;
- Interação com órgãos como o Instituto Nacional de Colonização e Reforma Agrária (INCRA) e o Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA), nas regiões endêmicas de malária, no intuito de promover ações de prevenção e controle da doença, evitando epidemias;
- Elaboração de relatórios de acompanhamento e supervisão das ações

desenvolvidas pelos gestores federais, estaduais e municipais.

No que diz respeito às recomendações de controle vetorial e tratamento adequado da malária, o PNCM, alinhado com a recomendação da OMS, preconiza: a) o diagnóstico rápido dos casos de malária e tratamento oportuno com medicamentos efetivos; b) a distribuição, instalação e uso correto de mosquiteiros impregnados com inseticida de longa duração; e c) o uso de borrifação residual intradomiciliar com inseticidas (Brasil, 2014b). Quanto ao diagnóstico da malária, o PNCM recomenda o método da gota espessa para confirmação de casos suspeitos em regiões de fácil acesso ou com presença de rede laboratorial (Brasil, 2009). Nas regiões de difícil acesso e com restrições quanto ao acesso aos serviços de saúde, o programa recomenda o uso de testes rápidos para o diagnóstico da malária, os quais possuem boa sensibilidade e já demonstraram ser custo-efetivo (Oliveira, 2010).

Como mencionado, para alcançar os objetivos e diretrizes propostos, o PNCM conta com o sistema de informações Sivep-Malária para auxiliar com a disponibilização de dados epidemiológicos de todos os casos suspeitos e confirmados de malária na região da Amazônia Brasileira, permitindo a criação de mecanismo de detecção de surtos e epidemias (Braz, 2013), a estimação do risco de infecção pelo plasmódio e o monitoramento de indicadores de controle da malária, além de manter uma série histórica dos casos notificados por município e localidade. O risco de malária é estimado pelo Índice Parasitário Anual – IPA. Esse indicador é calculado a partir do total de exames positivos realizados na rede de laboratórios para diagnóstico de malária da região, dividido pela população do local e ano correspondente. O IPA é uma taxa calculada por 1.000 habitantes e pode ser considerado como um estimador do risco de infecção por malária em um determinado município, porém uma vez que os surtos e epidemias normalmente ocorrem em localidades específicas dentro do município, a estimação real do risco de contrair a doença pode ser prejudicada em outras localidades em se tratando de municípios grandes e médios.

Quanto ao acesso aos serviços de saúde, a rede de laboratórios cresceu bastante no Brasil proporcionando mais acesso aos serviços de diagnóstico e tratamento da malária. Em 2009, existiam 3.492 “laboratórios de malária” atuando no controle da malária, um crescimento de mais de 200% em relação a 1999 (Vieira et al, 2014).

Aspectos clínicos

Em 2010, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (MS) publicou a oitava edição do Guia de Bolso das Doenças Infecciosas e Parasitárias (Brasil, 2010). Esta publicação descreve os aspectos clínicos e epidemiológicos da malária da seguinte forma:

“Doença infecciosa febril aguda, cujos agentes etiológicos são protozoários transmitidos por vetores. O quadro clínico típico é caracterizado por febre alta, acompanhada de calafrios, sudorese profusa e cefaleia, que ocorrem em padrões cíclicos, dependendo da espécie de plasmodium infectante. Em alguns pacientes, aparecem sintomas prodrômicos, vários dias antes dos paroxismos da doença, a exemplo de náuseas, vômitos, astenia, fadiga, anorexia. Inicialmente apresenta-se o período de infecção, que corresponde à fase sintomática inicial, caracterizada por mal-estar, cansaço e mialgia.”

Os primeiros sintomas são súbitos e incluem geralmente calafrios, acompanhados de tremores generalizados, podendo durar alguns minutos ou até mesmo uma hora (Brasil, 2010). Durante o período febril, a temperatura corpórea pode atingir 41°C, passando por períodos intermitentes, onde novos episódios de febre podem acontecer em um mesmo dia. O diagnóstico e tratamento oportunos da malária, por meio de terapêutica específica e adequada, são extremamente importantes para reduzir os sintomas e principalmente evitar que a malária evolua para formas graves e complicadas, a qual está intimamente relacionada com a espécie de *Plasmodium* infectante e o nível de parasitemia.

Os sinais de malária grave são: hiperpirexia (temperaturas acima de 41°C), convulsões, hiperparasitemias (>200.000/mm³), vômitos repetidos,

oligúria, dispneia, anemia intensa, icterícia, hemorragias e hipotensão arterial (Brasil, 2010). As formas graves podem causar alteração de consciência, delírios e comas, estão relacionadas à parasitemia elevada.

Agente etiológico

O agente etiológico da malária é o parasito do gênero *Plasmodium* (*P.*), porém cinco estão associadas à malária em seres humanos: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e o *P. knowlesi*. No Brasil, nunca houve confirmação de transmissão autóctone da doença pelas espécies *P. ovale*, a qual ocorre apenas no continente africano (Brasil, 2010) e *P. knowlesi*, presente no sudeste asiático e tem os macacos como hospedeiros. Os seres humanos são os reservatórios com maior relevância epidemiológica para a malária e os mosquitos do gênero *Anopheles* (*A.*) são os vetores da doença. No Brasil, apesar de existir diferentes gêneros do mosquito na natureza, o principal vetor da malária é o *A. darlingi*, com comportamento principalmente antropofílico e encontrado com maior frequência no interior e proximidade das residências. Estes mosquitos são popularmente conhecidos como “carapanã”, “muriçoca”, “mosquito-prego” ou “bicuda” (Brasil, 2010).

Transmissão

A transmissão da doença ocorre por meio da picada da fêmea do mosquito, quando a mesma está infectada por uma espécie de *Plasmodium* causador da malária. Tipicamente, os vetores possuem hábitos noturnos, alimentando-se neste período, principalmente durante o amanhecer e anoitecer, quando os mesmos estão presentes em maior quantidade no ambiente. Via de regra, a transmissão dá-se quase que exclusivamente por meio da picada do mosquito e a inoculação de sua saliva contaminada. Em raríssimas exceções, pode ocorrer também por meio de transfusão de sangue ou compartilhamento de seringas, porém não há registros de transmissão direta da doença de pessoa para pessoa por outros meios de contato (Brasil, 2010). O período de incubação pode variar de acordo com a espécie de *Plasmodium*, podendo ser de 8 a 12 dias no caso de infecção por *P.*

falciparum, 13 a 17 dias quando a infecção for por *P. vivax* e 18 a 30 dias por *P. malariae*.

Um dos desafios para impedir a transmissão está relacionado com o período de transmissibilidade da doença. A depender da espécie do *Plasmodium* infectante, um indivíduo pode ser fonte de infecção por um período de até três anos, para o caso de infecção por *P. malariae* (Brasil, 2010).

Outro desafio está relacionado com a prevalência de casos assintomáticos da doença, onde indivíduos expostos a múltiplas infecções por malária desenvolvem o que se chama de imunidade parcial, ou seja, apresentam pouco ou nenhum sintoma da doença, mesmo estando infectado pelo parasito. Pode permanecer assim como fonte potencial para manter o ciclo biológico do *Plasmodium* e a manutenção da transmissibilidade.

A infecção do mosquito ocorre quando o mesmo suga o sangue de uma pessoa com a presença de gametócitos na corrente sanguínea. Dessa forma, um desafio importante é também reduzir a possibilidade de produção de gametócitos e assim impedir a infecção dos vetores. A geração e presença de gametócitos na corrente sanguínea pode acontecer em poucas horas após a picada, no caso de infecção por *P. vivax*, ou em um período de 7 a 12 dias, para o *P. falciparum*. O diagnóstico e tratamento oportunos são estratégias que podem reduzir a produção de gametócitos, reduzindo assim a probabilidade de transmissão.

Ciclo biológico no homem e no mosquito

A infecção humana acontece no momento em que fêmea do mosquito inocula esporozoítos infectantes por meio da saliva do inseto vetor. Dentro de 30 a 60 minutos após a infecção, estas formas desaparecem da circulação sanguínea do indivíduo e alcançam os hepatócitos (células encontradas no fígado e que sintetizam proteínas), onde se diferenciam e se multiplicam. Após invadir o hepatócito, os esporozoítos diferenciam-se em outras formas as quais se multiplicam por meio de esquizogonia hepática (forma de reprodução assexuada), dando origem aos esquizontes teciduais e posteriormente a

milhares de merozoítos que são liberados na corrente sanguínea e invadirão as hemácias (ou eritrócitos). O período de desenvolvimento nas células do fígado varia e pode ser de uma semana para infecções por *P. falciparum* e *P. vivax* e cerca de duas semanas para infecções por *P. malariae*. Esta primeira fase do ciclo é conhecida como fase tecidual e, portanto, precede o ciclo sanguíneo do parasito (Brasil, 2001). Alguns parasitos no entanto permanecem na forma latente (hipnozoítos) por longos períodos dentro do fígado e são responsáveis por recaídas da doença nos casos de infecção por *P. vivax* e *P. ovale*.

O ciclo sanguíneo ou eritrocítico inicia-se quando os merozoítos teciduais invadem as hemácias ou eritrócitos. O desenvolvimento do parasito dá-se novamente por esquizogonia, porém desta vez eritrocitária, ou seja, dentro do eritrócito, com a consequente formação de novos merozoítos, que se multiplicam por divisão binária e são liberados na circulação sanguínea após ruptura dos eritrócitos e invadem novas hemácias. A ruptura dos eritrócitos traduz-se de maneira clínica com o surgimento dos primeiros sintomas da malária. Depois de várias reproduções e gerações de merozoítos, algumas formas diferenciam-se em estágios sexuais (machos e fêmeas), conhecidos como gametócitos, os quais possuem papel reprodutivo e de garantir a sobrevivência da espécie. Este ciclo repete-se sucessivas vezes dentro de um período de 48 horas nas infecções por *P. falciparum* e *P. vivax*, e 72 horas nas infecções por *P. malariae* (Brasil, 2001).

Os gametócitos amadurecem na corrente sanguínea e tornam-se infectantes do mosquito. No momento em que a fêmea se alimenta do sangue humano com gametócitos, dá-se início o ciclo biológico do parasito no mosquito ou ciclo esporogônico (sexuado), no interior do estômago do vetor. Após a fusão dos microgametócitos (gametas machos) com os macrogametócitos (gametas fêmeas) e consequente formação do zigoto (ovo), este transforma-se numa forma móvel (ocineto) e migra para a parede intestinal do mosquito formando o oocisto e onde se desenvolvem os esporozoítos. Por fim, os esporozoítos produzidos são liberados e migram para as glândulas salivares do inseto e são transferidos ao hospedeiro

humano durante o repasto sanguíneo. (Brasil, 2009). A duração do ciclo completo dentro do mosquito depende da espécie de *Plasmodium*, variando geralmente de 10 a 12 dias.

A Figura 1 ilustra o ciclo biológico completo do parasito no homem e no mosquito.

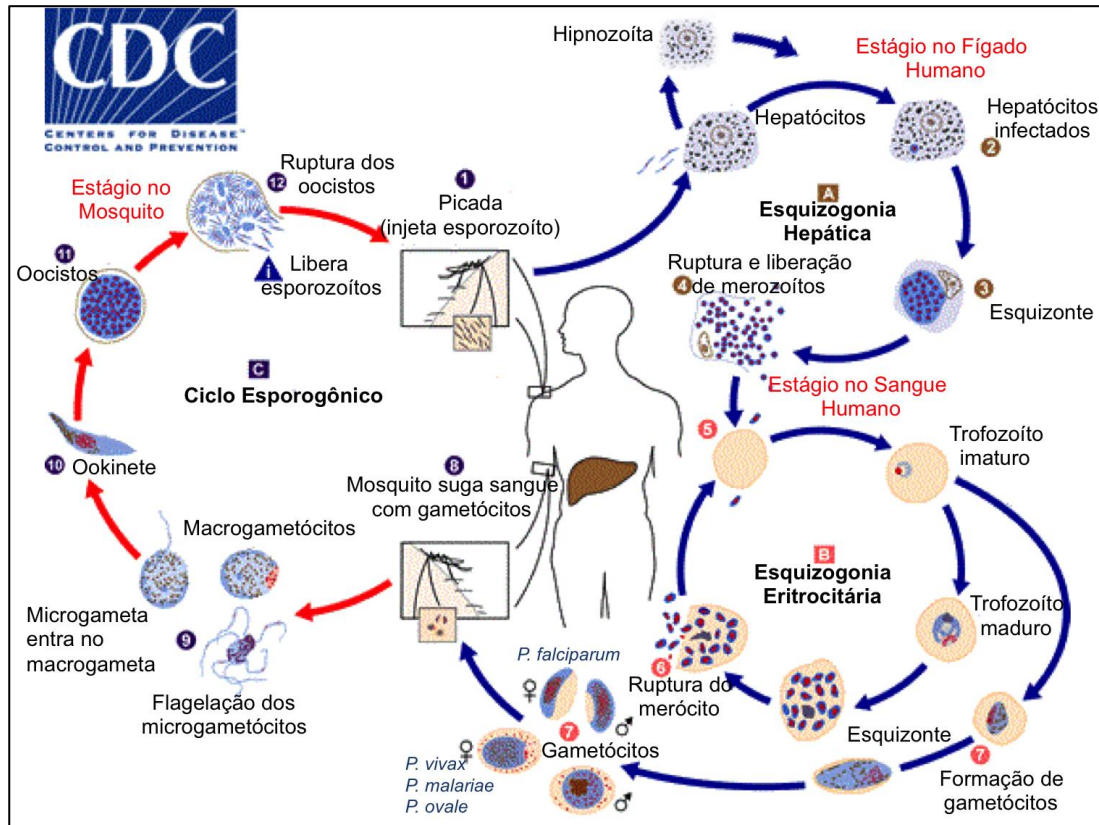


FIGURA 1 – Ciclo biológico completo do parasito no homem e no mosquito.
 Fonte: Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), EUA (2015). Adaptado e traduzido para esta tese.

Diagnóstico

O diagnóstico da malária pode ser feito por meio de diferentes métodos, onde se pode constatar a presença do parasito ou de antígenos relacionados no sangue da pessoa suspeita de estar doente. Atualmente, a gota espessa é o método oficial adotado no Brasil para o diagnóstico da malária. Consiste na verificação da presença do parasito, no sangue periférico, por meio de microscopia óptica. Esta técnica permite identificar em qual estágio de

desenvolvimento encontra-se o parasito e a densidade parasitária, importantes para a avaliação prognóstica. No entanto, uma das limitações do diagnóstico pela técnica da gota espessa é a baixa sensibilidade para detectar a doença quando a parasitemia é muito baixa.

Outra técnica, porém de menor sensibilidade, é o esfregaço delgado. Também utiliza lâminas com amostra de material sanguíneo periférico e um microscópio óptico, porém é uma técnica pouco recomendada para diagnosticar casos com baixa parasitemia (baixa sensibilidade), uma vez que o sangue é espalhado em uma área grande da lâmina que precisa ser examinada, dificultando o encontro das hemácias parasitárias (Brasil, 2009), porém sua grande vantagem está relacionado com maior precisão na identificação da espécie de *Plasmodium* infectante.

Uma terceira técnica utilizada no Brasil mais recentemente, bastante comum no diagnóstico de malária em locais de difícil acesso, de baixa incidência da doença ou onde a cobertura laboratorial não está disponível, é o teste rápido para detectar componentes antígenicos de plasmódio. Esta técnica utiliza anticorpos monoclonais e policlonais, que ao entrar em contato com as proteínas ou enzimas geradas e liberadas no sangue pelos parasitos, permite a identificação da espécie de plasmódio (Brasil, 2009). Os testes rápidos, também chamados imunocromatográficos, apresentam alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico de infecções por *P. falciparum* com parasitemia superior a 100 parasitos/ μ L, porém as infecções por outras espécies de *Plasmodium* e infecções mistas não podem ser distinguidas com os testes rápidos, característica que se apresenta como sendo sua grande desvantagem em relação aos outros testes (Brasil, 2010).

Tratamento

O tratamento visa interromper a esquizogonia eritrocitária responsável pela formação de gametócitos e também erradicar as formas latentes do parasito (hipnozoítas) em caso de infecção por *P. vivax* e *P. ovale*, evitando recaídas futuras quando a adesão ao tratamento é feita de maneira adequada.

Infecções por *P. falciparum* podem evoluir para casos graves aumentando o risco de óbito, dessa forma o tratamento adequado e oportuno é de vital importância para evitar o agravamento da doença e principalmente óbitos. O tratamento da malária é específico para cada espécie de *Plasmodium* e normalmente é administrado de maneira ambulatorial, a exceção dos casos graves que são tratados em ambiente hospitalar. Os principais objetivos do tratamento são:

- tratar a doença eliminando os sintomas (todas as espécies);
- evitar a evolução para formas graves da doença e a morte (principalmente por *P. falciparum*);
- reduzir a probabilidade de transmissão da doença, reduzindo a produção e liberação de formas sexuadas (gametócitos) na corrente sanguínea (todas as espécies);
- tratar as formas latentes do parasito das espécies *P. vivax* e *P. ovale*, evitando recidivas no hospedeiro e manutenção da transmissão da doença por meio de hospedeiros assintomáticos.

Diversas drogas são utilizadas para atingir esses objetivos. A partir de uma política nacional de terapêutica da malária, o Ministério da Saúde orienta a terapêutica e fornece gratuitamente os medicamentos antimaláricos para todo o território nacional nas unidades do SUS (Brasil, 2010).

Segundo o Ministério da Saúde, o tratamento adequado da malária deve ser idealmente precedido e prescrito a luz dos seguintes aspectos (Brasil, 2010):

- Espécie de plasmódio infectante;
- Idade do hospedeiro;
- História de exposição anterior à infecção (primoinfectados tendem a apresentar formas mais graves da doença);
- Condições associadas (exemplos: gravidez e presença de outras doenças);
- Gravidade da doença e nível de parasitemia.

Tratamento oportuno da malária

O PNCM tem a atribuição de garantir o acesso ao tratamento da malária em todas as regiões da Amazônia Brasileira. Para tanto, existe uma rede de postos de saúde e centros de saúde, assim como laboratórios específicos para diagnóstico e tratamento de malária.

Medidas como o diagnóstico oportuno e o tratamento adequado da malária devem ser consideradas de particular relevância, especialmente em um ambiente pouco propício para medidas de controle vetorial (Tauil, 2009). Isso por que o diagnóstico oportuno não apenas age na prevenção de internações e mortes, mas também no controle da transmissão da doença, prevenindo ou reduzindo o aparecimento de formas sexuadas do parasito (gametócitos) no sangue periférico dos pacientes (Brasil, 2013; Brasil, 2011).

Assim, como mencionado anteriormente, o tratamento adequado e oportuno da malária é um dos principais alicerces, hoje, para o controle da doença. Neste sentido, as recomendações de tratamento da malária feitas pela Ministério da Saúde no guia para gestão local do controle da malária refere que o tratamento deva ser instituído de forma imediata, ou seja, em até 24 horas do início dos sintomas, considerando o ciclo de vida dos parasitos com respeito à formação de gametócitos e seu impacto para a transmissão da doença, assim como prevenção de formas graves (Brasil, 2008). Neste sentido, porém considerando um intervalo um pouco maior, o PNCM estipulou como um dos indicadores de controle da malária o percentual de casos que iniciam tratamento em até 48 horas após início dos sintomas (Brasil, 2014), baseado na premissa de que o tratamento deve ser iniciado tão logo a doença for confirmada e o esquema de tratamento definido.

CAPITULO 2 – JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS E MÉTODOS

Justificativa

Como mencionado, o presente estudo visa abordar dois aspectos fundamentais do controle da malária no Brasil - os fatores associados ao tratamento oportuno e o impacto da distribuição e instalação de MILD -, além de atualizar e detalhar as tendências temporais da doença em estados selecionados da Amazônia Brasileira.

Grandes avanços foram documentados no controle da malária na Amazônia Brasileira nas últimas décadas (Tauil, 2009; Brasil, 2013). No entanto, ainda é grande o número de novos casos da doença, causando desconforto, gastos por parte das famílias e do sistema de saúde, mortes evitáveis e perda de produtividade da população dessa região (Tauil, 2009; Brasil, 2013). Investigar a distribuição e as tendências temporais das taxas de casos novos de malária nos estados da Amazônia Brasileira pode permitir identificar momentos de mudança desse indicador e levantar hipóteses explicativas que auxiliem na tomada de decisão dos gestores estaduais. É reconhecido que o Brasil apresenta uma oscilação na transmissão da malária nessa região, incluindo períodos de grandes epidemias como as do final de 1990 e meados de 2005, assim como períodos de declínio da doença. Atualmente, embora estudos brasileiros tenham descrito a existência de uma tendência de redução da doença na última década (Tauil, 2009; Duarte et al, 2014; Lapouble et al, 2014), não foram detalhadas e testadas estatisticamente essas tendências segundo os estados da região, e analisados os momentos de inflexão e as alterações das características da população com malária. Estes são objetivos do presente estudo.

Como mencionado, o diagnóstico oportuno e o tratamento adequado da malária são de grande relevância uma vez que não apenas agem na prevenção de internações e mortes, mas também no controle da transmissão da doença, prevenindo ou reduzindo o aparecimento de formas sexuadas do parasito (gametócitos) no sangue periférico dos pacientes (Brasil, 2013;

Brasil, 2011). Espera-se que, quanto mais cedo for instituído o tratamento, mais efetivo este será no alcance de seus objetivos para o paciente e para o controle da doença na comunidade (Brasil, 2008; Fiocruz, 2013). Assim, análises que levem em consideração os fatores associados ao tratamento oportuno da malária poderão fornecer elementos para o direcionamento de ações focalizadas nos grupos mais vulneráveis (segundo características demográficas, socioeconômicas ou relacionadas à doença) que tendem a postergar a busca de atenção e, potencialmente, ampliar a efetividade das ações voltadas à prevenção e ao controle da malária na região da Amazônia Brasileira. Identificar esses grupos também é objetivo desta pesquisa, uma vez que até o momento, não se conhece outros estudo que o tenha abordado.

Reduzir ou impedir o contato entre o vetor e o hospedeiro, por meio de ações que incentivem o uso de mosquiteiros impregnados com inseticidas de longa duração (MILD), pode impactar positivamente na redução da transmissão da doença e contribuir para o controle vetorial (Bennett, 2012; Okafor, 2012; Vieira, 2014). Neste sentido, o Ministério da Saúde e os governos estaduais e municipais realizaram ações de compra, distribuição e instalação de MILD em municípios selecionados da Amazônia Brasileira. Resultados preliminares do impacto desta ação no risco de transmissão da malária, devem ser investigados no intuito entender a efetividade desta ação. Este é também objetivo do presente estudo ainda não considerado em nenhuma outra pesquisa de abrangência regional.

Objetivos

Objetivo geral:

Descrever o perfil epidemiológico e as tendências temporais da incidência da malária e analisar os fatores associados à oportunidade do tratamento (2004-2013) e o impacto associado à distribuição e instalação de mosquiteiros impregnados (2009-2013) na Amazônia Brasileira.

Objetivos específicos:

- Descrever mudanças nas características demográficas, socioeconômicas e relacionadas à doença dos casos incidentes de malária em estados selecionados da Amazônia Brasileira no período de 2004 a 2013; **[ARTIGO 1]**
- Identificar as diferentes tendências temporais da incidência da malária (Índice Parasitário Anual – IPA) em estados selecionados da Amazônia Brasileira no período de 2004 a 2013; **[ARTIGO 1]**
- Analisar e identificar os fatores associados à oportunidade do tratamento da malária em estados selecionados da Amazônia Brasileira no período de 2004 a 2013; **[ARTIGO 2]**
- Avaliar o impacto das ações de distribuição de mosquiteiros impregnados de longa duração (MILD) (após ajuste de características demográficas e socioeconômicas) no risco de infecção por malária em municípios endêmicos selecionados na região da Amazônia Brasileira no período de 2009 a 2014. **[ARTIGO 3]**.

Métodos

Delineamento do estudo:

Trata-se de estudo epidemiológico, observacional, com uso de dados secundários, que se desdobra em três delineamentos distintos: (i) estudo epidemiológico da distribuição proporcional dos casos de malária e de séries temporais com foco na identificação de quebras nas tendências observadas nas taxas de incidência da malária; (ii) estudo epidemiológico analítico

transversal para identificação de fatores associados ao tratamento oportuno da malária; e (iii) estudo ecológico analítico (com dados em painéis) para avaliação do impacto da distribuição de MILD na taxa de incidência da malária.

Fontes de dados:

Os dados foram obtidos do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária (SIVEP-Malária). O SIVEP-Malária é um repositório de dados de responsabilidade do PNCM, vinculado à Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (MS). Trata-se de um sistema universal que abrange a área da Amazônia Brasileira. Isso significa que todos os exames (positivos ou negativos) de malária, realizados em unidades de saúde públicas e privadas, incluindo exames de residentes e de não residentes, é de notificação obrigatória a esse sistema. Todos os dados foram tabulados segundo local de residência.

As populações residentes nos estados e municípios de interesse, foram estimadas com base em projeções realizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e no Censo 2010, e capturadas para este estudo a partir do website do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

População de estudo:

A população de estudo refere-se inicialmente à totalidade de casos incidentes de malária sintomática de residentes dos estados Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia e Roraima (região da Amazônia Brasileira), notificados no período de 2004 a 2013, para a descrição das mudanças no perfil dos pacientes. Os estados do Mato Grosso, Tocantins e Maranhão não foram incluídos no estudo por representarem cerca de 2% dos casos de malária registrados na região.

Além disso, para a análise ecológica das tendências dos índices parasitários anuais (IPA), a população de estudo constituiu-se dos estados de estudo (n=6), nos anos de análise (n=10). Os estados incluídos no estudo foram escolhidos por compor geograficamente a região de maior transmissão

da malária no Brasil e, principalmente, por concentrarem cerca de 98% de todos os casos incidentes de malária no Brasil (Brasil, 2014).

Para a análise de impacto da distribuição e instalação dos MILD no risco de infecção por malária foi considerada como população de estudo a daqueles municípios selecionados pelo Ministério da Saúde para o recebimento desta medida, de acordo a carga da doença no município, o percentual de infecção por *P. falciparum*, o percentual de casos que iniciaram tratamento em até 48 horas do aparecimento dos sintomas, e o percentual de casos em crianças menores de 10 anos (Brasil, 2011).

Análise de dados:

Nos estados participantes deste estudo, entre os anos de 2004 e 2013, foram realizadas um total de 27.246.381 de lâminas para o diagnóstico de malária e notificados ao sistema de informações Sivep-Malária. Dessas lâminas, aproximadamente 84% foram desconsideradas da análise por se tratarem de lâminas negativas para o diagnóstico de malária, ou seja, não foi confirmado o diagnóstico de malária. Dessa forma essas lâminas não se caracterizam como alvo deste estudo. Outras lâminas foram desconsideradas por não se enquadrarem no critério de inclusão desta pesquisa: cerca de 783 mil foram desconsideradas do estudo por se tratarem de lâminas LVC (lâmina de verificação de cura) coletadas com o objetivo de confirmar a cura ou não de um caso de malária notificado anteriormente ao sistema; 12.212 lâminas foram desconsideradas por tratar-se de casos de não residentes nos estados selecionados e 7.634 por tratar-se de casos de residentes em países estrangeiros; e 1.964 lâminas foram desconsideradas por não registrarem a presença de sintomas (casos assintomáticos). Restaram 3.559.591 lâminas elegíveis para o estudo. Desse total, 194.293 (6%) lâminas foram excluídas do estudo por não apresentarem data de início dos sintomas especificada no Sivep-Malária, apesar de terem registro de presença de sintomas. Essas lâminas são consideradas perdas em relação a população de estudo e representam um ponto em relação a consistência das informações do sistema de informação, não relacionado, no entanto, com as perguntas de pesquisa

deste estudo. Por fim, restaram 3.365.298 casos incidentes e sintomáticos de malária os quais atenderam aos critérios de elegibilidade e de exclusão deste estudo.

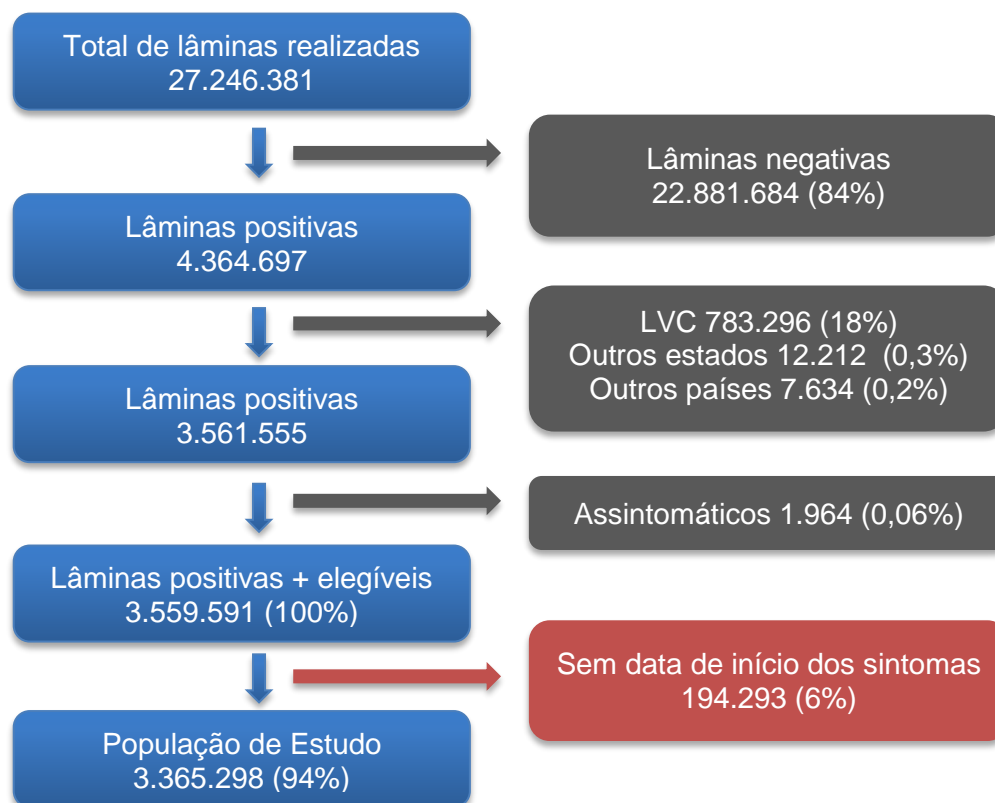


FIGURA 2 – Lâminas realizadas e descartadas entre os anos de 2004 e 2013, segundo critério de elegibilidade (cinza) ou perdas (vermelho).

Iniciou-se a investigação com uma análise exploratória descritiva dos dados disponíveis no Sivep-Malária durante todo o período de estudo. A análise descritiva dos dados envolveu o cálculo de frequências das variáveis de interesse, a recategorização de variáveis, a observância dos percentuais da categoria “*não informada*”, e a presença de observações extremas (potenciais “*outliers*”). Posteriormente, foram calculados indicadores de incidência e oportunidade de tratamento para o período de 2004 a 2013 para cada estado selecionado da região Amazônica Brasileira.

Para a descrição das características dos casos, as distribuições proporcionais das variáveis de interesse foram observadas em relação à totalidade dos casos incidentes ao longo da série histórica de 2004 a 2013.

Para a investigação de tendência temporal da malária, o Índice Parasitário Anual (IPA) foi calculado para cada estado e analisado ao longo do período, permitindo a comparação dos estados em relação ao risco de infecção ao longo do período analisado. A análise de regressão *Joinpoint* (Kim et al, 2000) foi utilizada para identificar a existência ou não de mudanças significativa nas linhas de tendência do IPA no período de 2004 a 2013. Todos os estimadores de tendência calculados foram testados em um nível de significância de 0,05 e os intervalos de confiança de 95% registrados.

Para a análise de fatores associados ao tratamento oportuno para malária, testes de correlação de *Pearson* foram realizados com o objetivo de identificar variáveis explicativas com alto coeficiente de correlação entre si (coeficiente de correlação de *Pearson* $\geq |0,8|$) e potencialmente redundantes no que diz respeito a seu poder de explicação da variável dependente. Em seguida, as variáveis selecionadas foram testadas quanto à presença ou não de multicolinearidade entre cada uma delas e a variável tratamento oportuno. Para tal, os indicadores de inflação da variância (*variance inflation factor* - VIF) e a Tolerância (Belsley et al, 1980; O'Brien, 2007) foram estimados para cada variável e foram excluídas por existência de multicolinearidade aquelas com Tolerância $\leq 0,4$ (O'Brien, 2007). As variáveis aprovadas na etapa anterior foram testadas uma a uma (análise bivariada) quanto a sua associação com a variável resposta e as razões de chance brutas (*odds ratios* – $OR_{(bruta)}$) foram estimadas juntamente com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Todas as variáveis com $p < 0,2$ foram aprovadas para a análise de regressão logística multivariada, com *stepwise*, onde foram então estimadas as razões de chance ajustadas (*adjusted odds ratio* - AOR) e seus respectivos IC 95% (Hosmer & Lemeshow, 2000). Toda associação com $p < 0,05$ foi considerada estatisticamente significativa.

Para a análise de impacto da distribuição e instalação dos MILD o teste não paramétrico (pareado) de Wilcoxon foi realizado para verificar se a

diferença entre as médias do índice parasitário para malária antes, durante e após a instalação são estatisticamente significativas. Posteriormente algumas variáveis potencialmente associadas com risco de infecção por malária foram testadas e verificou-se a presença ou não de multicolinearidade, descartando variáveis caso a presença fosse confirmada. Por fim, modelos multivariados utilizando Equações de Estimação Generalizadas (*Generalized Estimating Equations* – GEE) foram utilizados para análise de dados longitudinais ou de painéis para medidas repetidas. Esse método semi-paramétrico é uma extensão dos Modelos Lineares Generalizados e buscou investigar se a distribuição e instalação de MILD contribuíram para a redução do risco de infecção por malária, ajustando por fatores potencialmente associados à malária, além do efeito sazonal da incidência da doença e tendência.

A manipulação da base de dados, a análise das frequências, o cálculo do IPA e a regressão logística multivariada foram conduzidos com auxílio do software SAS/STAT (SAS, 2000). As análises de regressão *Joinpoint* foram conduzidas utilizando o software *Joinpoint version 3.5.1* disponibilizado pelo Programa de Pesquisa e Vigilância do Instituto Nacional do Câncer em Maryland, Estados Unido (NCI, 2014). As análises de multicolinearidade e GEE foram conduzidas utilizando o software Stata/SE 12.0.

Detalhamento dos métodos utilizados encontram-se em cada um dos artigos anexados no capítulo de resultados.

Considerações éticas:

Esta pesquisa foi realizada exclusivamente com dados secundários, de acesso público e não identificáveis. Não é possível identificar nenhum risco aos indivíduos que forneceram os dados para os sistemas de informação, sequer aqueles relacionados com a sua possível identificação. A pesquisa foi desenvolvida de acordo com os princípios éticos de respeito pela pessoa, beneficência e justiça, seguindo as diretrizes e normas regulamentares da resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. Em particular, o acesso ao banco de dados do SIVEP-Malária foi formalmente

autorizado pelo PNCM, respeitando-se os critérios de sigilo e não divulgação de informações que possam identificar os indivíduos incluídos nos bancos de dados. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina (FM) da Universidade de Brasília – UnB (parecer nº 908.006 de 25/11/2014).

REFERÊNCIAS

- BELSLEY DA, KUH E, WELSCH RE. Detecting and assessing collinearity. *Regression Diagnostic: Identifying influential data and sources of collnearity*. John Wiley & Sons, Inc., 1980. pp 85-191.
- BENNETT A, SMITH SJ, YAMBASU S, JAMBAI A, ALEMU W, et al. (2012) Household Possession and Use of Insecticide-Treated Mosquito Nets in Sierra Leone 6 Months after a National Mass-Distribution Campaign. *PLoS ONE* 7(5):e37927.doi:10.1371/journal.pone.0037927
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE 2013. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Boletim Epidemiológico: Situação epidemiológica da malária no Brasil, 2000 a 2011.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE 2015. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Boletim Epidemiológico Malária: Monitoramento dos casos no Brasil em 2014.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE 2010. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 448 p.: il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde).
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE 2008. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Guia para gestão local do controle da malária: diagnóstico e tratamento. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. (Série B. Textos Básicos de Saúde).
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE 2003. Sivep-Malária. Sistema de informações de vigilância epidemiológica da malária (Sivep-Malária). Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília (DF).
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE 2004. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Malária. Brasília: Editora MS; 2004. p. 16-21.)
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE 2009. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia para gestão local do controle da malária: módulo 2: Controle vetorial. Série B. Normas e Manuais Técnicos. Brasília. 2009.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE 2001. Brazil. Fundação Nacional da Saúde. Manual de Terapêutica da Malária. Available at: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/manu_terapeutica_malaria.pdf

- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2011. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Malária. Nota técnica nº 037/2011/CGPNM /DEVIT/SVS/MS. Instalação de mosquiteiros impregnados com inseticida de longa duração e ações de educação em saúde e mobilização social.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE 2009b. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da malária. 2a ed. Brasília
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE 2014. Programa Nacional de Controle da Malária. Ações do Programa de Malária. (Available at: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/662-secretaria-svs/vigilancia-de-a-az/malaria/11344-orientacoes>)
- BRAZ, RM 2013. Monitoramento da incidência da malária na Amazônia Brasileira utilizando algoritmo automatizado. 2013. xiii, 284 f., il. Tese (Doutorado em Medicina Tropical)—Universidade de Brasília, Brasília, 2013.
- COURA JR, SUAREZ-MUTIS M, LADEIA-ANDRADE S 2006. A new challenge for malaria control in Brazil: asymptomatic Plasmodium infection - a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006 May;101(3):229-237.
- DUARTE EC, RAMALHO WM, TAUIL PL, FONTES CJF, PANG L. The changing distribution of malaria in the Brazilian Amazon, 2003-2004 and 2008-2009. *Rev. Soc. Bras. Med Trop.* 2014; 47(6):763–9.
- HOSMER, D. W., & LEMESHOW S. 2000. Applied logistic regression. New York: Wiley.; 2000.
- FERREIRA MU, CASTRO MC. Challenges for malaria elimination in Brazil. *Malar J.* 2016; 15(1): 284
- JOINPOINT REGRESSION PROGRAM 2014. Version 4.1.1.1. Surveillance Research. National Cancer Institute, Bethesda, USA; updated October 7, 2014. (Available from: <http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>)
- KIM H-J, FAY MP, FEUER EJ, MIDTHUNE DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat. in Med.* 2000;19: 335–51
- LADISLAU 2006 - Ladislau JLDB. Avaliação do Plano de Intensificação das Ações de Controle da Malária na região da Amazônia Legal, Brasil, no contexto da descentralização. [tese de mestrado]. [Brasília]:

Universidade de Brasília; 2006.).

- LAPOUBLE OMM, SANTELLI ACFS, MUNIZ-JUNQUEIRA MI. 2015. Epidemiological situation of malaria in the Brazilian Amazon region, 2003 to 2012. *Rev Panam Salud Publica*. 2015;38(4):300–6.
- MARQUES, AC; CARDENAS,H 1994. Combate à Malária no Brasil: evolução, situação atual e perspectivas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 1994. v.27,p.91-108.
- MORAES HF 1990. SUCAM: sua origem, sua história. Brasília. Ministério da saúde, 1990
- O'BRIEN RM. A caution regarding rules of thumb for variance inflation factors. *Qual & Quant*. 2007;41(5):673–90.
- OLIVEIRA, MRF; GOMES, AC; TOSCANO, CM. Cost effectiveness of OptiMal® rapid diagnostic test for malaria in remote areas of the Amazon Region, Brazil. *Malaria Journal (Online)* , v. 9, p. 277, 2010.
- Okafor IP, Odeyemi KA. Use of insecticide-treated mosquito nets for children under five years in an urban area of Lagos State, Nigeria. *Niger J Clin Pract* 2012;15:220-3.
- OLSON SH, GANGNON R, SILVEIRA GA, PATZ JA. 2010. Deforestation and malaria in Mâncio Lima County, Brazil. *Emerg. Infect. Dis*. 2010; 16:1108-15.
- OSWALDO CRUZ FOUNDATION. FIOCRUZ 2013. Brazil. Agência Fiocruz. 2013;1–2. (Available from: <http://www.agencia.fiocruz.br/malária>)
- SAS Institute Inc. 2000, SAS Online Doc, Version 8, Cary, NC: SAS Institute Inc.
- TAUIL, PL. Malária no Brasil: Epidemiologia e Controle. *Saúde Brasil 2009: Uma Análise da Situação de Saúde e da Agenda Nacional e Internacional de Prioridades em Saúde*. Brasília: Ministério da Saúde - 2009.
- UNITED NATIONS (UN) 2000. Millennium Declaration. New York, 2000.
- VIEIRA GDD, GIM KNM, ZAQUEO GM, ALVES TDC, KATSURAGAWA TH, BASANO SDA, CAMARGO LMA, MACIEL DE SOUSA C. Reduction of incidence and relapse or recrudescence cases of malaria in the western region of the Brazilian Amazon. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(9):1181-1187.

VIEIRA, GD; BASANO, S.A.; KATSURAGAWA T.H. & CAMARGO, L.M.A. -
Insecticide-treated bed nets in Rondônia, Brazil: evaluation of their
impact on malaria control. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 56(6):
493-7, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) 1992. Ministerial conference on
malaria, Amsterdam. 1992, 67: 349- 50.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) 2015. World malaria report
2015.)

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) 2015b- World Health
Organization [Internet]. Health in 2015: from MDGs, millennium
development goals to SDGs, sustainable development goals. 2015b.
Available from:
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200009/1/9789241565110_](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200009/1/9789241565110_eng.pdf)
[eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200009/1/9789241565110_eng.pdf).

CAPITULO 3 - RESULTADOS

ARTIGO 1 - Análise de séries temporais e mudanças na distribuição dos casos incidentes de malária nos estados da Amazônia Brasileira - 2004 a 2013*

Autores: Isac da S. F. Lima, Oscar M. M. Lapouble, Elisabeth C. Duarte

* Artigo aceito para publicação pela revista Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (*in press*).

Resumo

Introdução: Exitosos esforços e fatores ambientais e demográficos propícios claramente reduziram a morbi-mortalidade por malária no Brasil nas últimas décadas. No entanto, a incidência da doença persiste como um importante problema de saúde pública em alguns estados da região Amazônica Brasileira e seu padrão cíclico aponta para a dificuldade em se alcançar um controle sustentável da doença. O objetivo deste estudo é descrever possíveis alterações nas características demográficas, socioeconômicas e relativas à doença dos casos de malária e identificar as diferentes tendências temporais da incidência da malária em estados selecionados da Amazônia Brasileira de 2004 a 2013. **Método:** Trata-se de um estudo epidemiológico de séries temporais, utilizando dados do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica e Notificação de Casos de Malária (SIVEP-Malária), para o período de 2004 a 2013. Na região Amazônica Brasileira, todo exame para malária realizado na rede de atenção à saúde é de notificação compulsória ao SIVEP-Malária. Os exames positivos notificados permitiram estimar os casos incidentes da doença. As taxas de incidência de malária por 1.000 habitantes (estimadas pelo índice parasitário anual - IPA) foram calculadas para os anos de 2004 a 2013. A metodologia *Joinpoint regression* foi utilizada para analisar as diferentes tendências temporais da malária em cada estado selecionado ao longo do período de análise. A significância estatística foi fixada em 0,05. **Resultados:** Entre 2004 e 2006, o estado do Acre teve um aumento

acentuado no IPA, de 48 casos por 1.000 habitantes para 135 casos por 1.000 habitantes, seguido por dois períodos de tendência decrescente do indicador. Nos estados do Amapá, Amazonas, Rondônia e Roraima os IPA mostraram tendências estatisticamente significativas de redução ao longo de todo o período de estudo. A redução mais acentuada ocorreu em Rondônia com uma significativa redução na alteração percentual anual média (AAPC) de 21% (AAPC: -21,7%; IC95%: -25,4% a -17,8%) entre 2004 e 2013, seguido pelo estado do Amazonas (AAPC: -14,4%; IC95%: -19,1% a -9,4%) e Amapá (AAPC: -9,8%; IC95%: -14,3% a -5,2%). **Conclusão:** Este estudo observou tendências persistentes de queda nas taxas de incidência de malária nos estados do Amapá, Amazonas, Rondônia e Roraima no período de 2004 a 2013; no estado do Pará, forte queda pode ser notada, porém apenas entre 2012 e 2013; já no estado do Acre esse indicador manteve tendência geral de queda, porém discreta e com algumas oscilações no período de análise. Esse panorama diverso e por vezes não sustentado de redução da doença aponta a relevância das estratégias integradas e baseadas em evidências de vigilância e controle da doença no Brasil. A malária tem um alto potencial de prevenção, portanto a interrupção da transmissão deve ser um objetivo a ser perseguido nas próximas décadas.

Introdução

Nos últimos 15 anos (2000-2015) houve redução de 18% no número de casos de malária e de 48% no número de mortes por malária no mundo (WHO, 2015). Ainda assim, estima-se que aproximadamente 3,3 bilhões de pessoas estão sob risco de contrair a doença, dentre as quais, 1,2 bilhões estão sob risco elevado de infecção (WHO, 2014). Em 2015, ocorreram 214 milhões de casos novos e aproximadamente 438 mil mortes relacionadas com a doença (WHO, 2015).

Em relação à distribuição geográfica, 88% de todos os casos ocorrem no continente africano e aproximadamente 0,3% nas Américas (WHO, 2015). O Brasil concentra 37% dos casos das Américas, sendo que a grande maioria (99%) ocorre na região da Amazônia Brasileira. Em 2014, nesta região, foram notificados 143.442 casos novos de malária, o que representou uma redução de aproximadamente 19% em relação ao ano de 2013 (Brasil, 2014). Historicamente, observa-se constante oscilação na transmissão da malária, alternando entre períodos de grandes epidemias, como as ocorridas no final da década de 1990 e meados de 2005, e períodos de queda de transmissão. Isso possivelmente associa-se ao grau de intensificação das medidas de controle vetorial e acesso ao diagnóstico e tratamento oportunos, e aos ciclos climáticos e de exploração do solo e ocupação humana em áreas receptivas ao vetor. Embora alguns estudos já tenham descrito a tendência de redução da doença na última década no Brasil (Griffing et al, 2015; Oliveira-Ferreira et al, 2010; Lapouble et al, 2003), não foi possível identificar algum estudo que estimasse essas tendências segundo estados da região amazônica brasileira, detalhando os momentos de inflexão nessas tendências e as mudanças nas características demográfica, socioeconômicas e relativas à doença entre os casos de malária.

O objetivo deste estudo é descrever mudanças nas características demográficas, socioeconômicas e relacionadas à malária dos casos e identificar as diferentes tendências temporais da incidência da malária (Índice Parasitário Anual – IPA) em estados selecionados da Amazônia Brasileira para o período de 2004 a 2013.

Metodologia

Tipo de estudo:

Trata-se de um estudo epidemiológico de séries temporais, baseado nos casos notificados de malária e no índice parasitário anual (por 1.000 habitantes) de estados selecionados da região da Amazônia Brasileira entre os anos de 2004 e 2013.

População de estudo:

A população de estudo refere-se inicialmente à totalidade de casos incidentes de malária sintomática de residentes dos estados do Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia e Roraima (região da Amazônia Brasileira), notificados no período de 2004 a 2013, para a descrição das mudanças nas características dos pacientes. Além disso, para a análise ecológica das tendências dos índices parasitários anuais (IPA), a população de estudo constituiu-se dos estados de estudo (n=6) nos anos de análise (n=10).

Os estados incluídos no estudo foram escolhidos por compor geograficamente a região de maior transmissão da malária no Brasil e, principalmente, por concentrarem cerca de 98% de todos os casos incidentes de malária no Brasil (Griffing et al, 2015; RIPSA, 2013). Os estados do Mato Grosso, Tocantins e Maranhão não foram incluídos por representarem cerca de 2% do total de casos registrados na Amazônia Brasileira.

“Casos incidentes de malária” são estimados neste estudo a partir dos “casos notificados de malária” na população estudada. Seu cálculo baseia-se na soma de todos os exames laboratoriais positivos para malária, da população de estudo, excluindo-se os exames notificados como lâmina de verificação de cura (LVC). A LVC é a notificação oriunda de exames realizados em pessoas que tiveram malária nos últimos 40 dias (para os casos de infecção pelo *Plasmodium (P.) falciparum*) e 60 dias (para os casos de infecção pelo *P. vivax*) (Brasil, 2010), e que estão repetindo o teste para

verificar se houve cura ou não. Neste caso, considera-se por presunção que não se trata de caso novo de infecção.

Fonte dos dados:

Os dados foram obtidos do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica e Notificação de Casos de Malária (SIVEP-Malária). O SIVEP-Malária é um repositório de dados de responsabilidade do Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM), vinculado à Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (MS). A notificação de todos os exames (positivos ou negativos) de malária, realizados em qualquer unidade de saúde (pública e privada), na região da Amazônia Brasileira, incluindo exames de residentes e de não residentes, é de notificação obrigatória a esse sistema, segundo local de residência.

As populações residentes nos estados de interesse, entre os anos de 2004 e 2013, foram estimadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística com base no Censo 2010 e suas estimativas e projeções, e capturadas para este estudo a partir do website do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

Variáveis de estudo:

As seguintes definições das variáveis de análise foram adotadas neste estudo:

Índice Parasitário Anual (IPA)

O Índice Parasitário Anual (IPA) é um indicador amplamente utilizado para o monitoramento da transmissão da malária no Brasil. Para o seu cálculo, foram considerados o total de exames positivos de malária notificados ao SIVEP-Malária e a população total estimada por estado, considerando local de residência. Para efeito de análise, este estudo considerou somente os casos sintomáticos, de tal forma que o cálculo do IPA deu-se da seguinte maneira:

$$\frac{\text{Núm. de exames positivos e sintomáticos de malária no período}}{\text{População total residente no período}} \times 1.000 \text{ (hab.)}$$

Detalhes do cálculo do IPA estão disponíveis no portal da SVS ou no link (http://www.ripsa.org.br/fichasIDB/pdf/ficha_D.4.pdf). No presente estudo, o IPA é considerado estimador da taxa (proporção) de incidência (acumulada no ano) de malária para cada um dos estados analisados.

Demais variáveis de interesse:

Casos incidentes de malária foram descritos segundo variáveis demográficas, socioeconômicas e relativas à doença. Essas variáveis foram categorizadas com base no conhecimento prévio da relevância de certas categorias, alinhado com outras publicações na área e na distribuição proporcional das categorias de análise. O detalhamento das variáveis de análise encontra-se a seguir.

Demográficas: a) idade: assumiu-se cem anos como idade máxima possível. Posteriormente foi categorizada em “0 – 5 anos”, “6 -14 anos”, “15 – 29 anos”, “30 – 59 anos” e “60 anos ou mais”; b) sexo: “feminino”, “masculino” c) raça/cor: foi recategorizada em “branca”, “preta ou parda”, “amarela”, “indígena”, “*não informada*”; d) estado de residência: “Acre”, “Amapá”, “Amazonas”, “Pará”, “Rondônia” e “Roraima”; e e) ano de notificação: de 2004 a 2013.

Socioeconômicas: a) escolaridade: “sem nenhum estudo, até 5º ano/4º série incompleta”, “5º ano/4º série completa até 9º ano/8º série completa”, “ensino médio incompleto ou mais”, “não se aplica” e “*não informado*”; b) tipo de ocupação: “agricultura”, “viajante/turismo”, “pecuária/exploração vegetal/caça e pesca/construção de pontes/ mineração”, “doméstica”, “garimpo”, “outros” e “*não informado ou não se aplica*”. As categorias de “não se aplica” para as variáveis escolaridade e tipo de ocupação incluem todas as crianças menores

de seis anos. Valeu-se da premissa que crianças nessa faixa etária não poderiam possuir grau de escolaridade definida e tão pouco uma profissão.

Relativas à doença: a) tipo de malária: “*P. falciparum*” (*falciparum*, F+FG, FG, F+M), “*P. vivax*” (*vivax*, Não F) e “Mista” (F+V, V+FG); b) quantidade de cruzes: “até meia cruz”, “uma cruz”, “duas cruzes”, “três ou mais cruzes”, “*não informada*”; c) tipo de detecção: “passiva” e “ativa”.

Análise dos dados:

Foi construída a série histórica de dez anos (2004 a 2013) de todos os casos incidentes de malária notificados ao SIVEP-Malária da população de estudo. A análise descritiva dos dados envolveu o cálculo de frequências das variáveis de interesse, a recategorização de variáveis quando necessária e o possível agrupamento de informações faltantes (*missing*) em categorias, no intuito de investigar possíveis associações para casos com *missing* e manter poder estatístico. Todas as categorias das variáveis demográficas, socioeconômicas e relativas à doença foram analisadas segundo a contribuição proporcional de cada uma delas para o total de casos em cada ano da série temporal, permitindo visualizar as possíveis alterações ao longo do período estudado. Da mesma forma, os estados de interesse tiveram sua distribuição proporcional calculada, permitindo uma leitura de quanto cada um dos estados tem contribuído para o total de casos de malária.

O IPA de malária foi calculado para cada estado e analisado ao longo do período. Este estimador permite-nos comparar os estados e verificar se houve aumento ou redução do risco de infecção ao longo da década estudada.

Análise de regressão *Joinpoint* ou “*Joinpoint Regression*” foi utilizada para identificar a existência ou não de pontos (*joinpoints*) em que ocorre uma mudança significativa no ângulo das linhas de tendência do IPA no período de 2004 a 2013. Este método utiliza princípios de minimização de mínimos quadrados baseado em múltiplas permutações para escolher o melhor modelo (Kim et al, 2000). O melhor modelo é aquele que busca representar a distribuição do IPA ao longo do tempo da melhor maneira, porém utilizando a

menor quantidade de quebras ou pontos entre o início da série (2004) e o fim (2013). Devido à limitação relativa ao pequeno número de anos analisados neste estudo, o número máximo de dois *joinpoints* (ou duas quebras) foi permitido para cada uma das análises de regressão. A alteração percentual anual (APC – *annual percentage change*) e a alteração percentual anual média (AAPC – *average annual percentage change*) são estimadas usando regressão linear do logaritmo natural do IPA, considerando a variável ano de notificação como variável independente (variável explicativa). A APC identifica os anos em que houve alteração na tendência histórica, enquanto que o AAPC identifica a tendência média ao longo de toda a série histórica, ou seja, entre os anos de 2004 e 2013. Finalmente, o melhor modelo é selecionado respeitando o máximo de *joinpoints* dentre aqueles com maior significância estatística (valor de $p < 0,05$). Intervalos com 95% de confiança (IC 95%) foram calculados para cada estado de notificação e para os estimadores de APC e AAPC, os quais são considerados estatisticamente significantes quando seu respectivo intervalo não inclui o valor zero (Clegg et al, 2009).

A manipulação da base de dados, a análise das frequências e o cálculo do IPA foram conduzidos utilizando o software SAS/STAT (SAS, 2000). As análises de regressão *Joinpoint* foram conduzidas utilizando o software *Joinpoint version 3.5.1* disponibilizado pelo Programa de Pesquisa e Vigilância do Instituto Nacional do Câncer em Maryland, Estados Unidos (NCI, 2014).

Considerações éticas:

O acesso ao banco de dados do SIVEP-Malária foi formalmente autorizado pelo PNCM, respeitando-se os critérios de sigilo e não divulgação de informações que possam identificar os indivíduos do banco. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina (FM) da Universidade de Brasília – UnB (parecer nº 908.006 de 25/11/2014) e plenamente respeitou os princípios da resolução de número 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Resultados

Foram consideradas na análise 3.365.298 notificações de exames positivos de malária, após a exclusão das LVC, como mencionado nos métodos. Observa-se, de forma geral, uma tendência de queda nos casos incidentes de malária na região da Amazônia Brasileira, no período de análise (Tabela 1). Aproximadamente 64% (n=2.154.391) dos casos de malária foram registrados na primeira metade (2004 a 2008), em contraste com 36% notificados na segunda metade do período de estudo. Apenas 4,4% dos casos foram registrados no ano de 2013 (ano mais recente da série histórica de 10 anos analisada).

Em 2004, 31,6% e 66,5% dos casos de malária ocorreram em pessoas de até 14 anos e de até 29 anos de idade, respectivamente (Tabela 1). Ao longo do período de estudo, essas proporções mantiveram-se relativamente constantes, representando, em 2013, 32,5% e 64,4% de todos os casos notificados, respectivamente. É possível observar, no entanto, um aumento gradativo na representatividade das mulheres entre os casos de malária. Em 2004, elas representavam 35,0% dos casos notificados nos estados de interesse, passando a 39,2% em 2013. A informação de raça/cor registrada ao sistema de informações passou a ser sistematicamente registrada apenas a partir de 2011, dificultando identificar a existência ou não de alterações ao longo do período avaliado. De todo modo, nos anos em que houve melhor notificação dessa variável, observa-se predomínio crescente da categoria raça/cor “preto ou pardo” (73% em 2013). Quanto ao estado de residência dos casos, comparando os anos de 2004 e 2013, houve redução da participação de casos de malária de residentes de Rondônia, Pará e Roraima, e aumento na participação dos estados do Acre, Amazonas e Amapá na proporção total dos casos (Tabela 1 e Figura 3). No entanto, as proporções de contribuição de alguns estados são marcadamente cíclicas no período de análise, alternando momentos de baixa e alta contribuição no total de casos de malária notificados. São exemplos deste fato o estado de Rondônia que reduziu sua participação proporcional ao longo do período, e o estado do Acre que aumentou sua participação proporcional entre os anos de 2004 e 2013,

ainda que de maneira geral os casos incidentes de malária tenham reduzido ao longo dos anos analisados (Figura 3).

Entre as características socioeconômicas, destaca-se a tendência relevante de maior escolaridade proporcional das pessoas diagnosticadas com malária em anos mais recentes, quando comparadas às diagnosticadas no início da série temporal. Por exemplo, pessoas analfabetas ou com até a 5ª série (4º ano) representavam 42,8% dos casos de malária notificados em 2004, e passam a representar apenas 29,6%, em 2013 (redução de aproximadamente 30%); pessoas com ensino médio incompleto ou maior nível superior de escolaridade representavam 2,5% dos casos de malária notificados em 2004, e passam a representar 15,6% em 2013 (incremento de aproximadamente 520%).

Em relação à ocupação profissional, enquanto os trabalhadores do ramo de agricultura passaram a contribuir menos no total de casos de malária entre 2004 e 2013 (24,8% e 16,0%, respectivamente), os profissionais do garimpo aumentaram sua participação no mesmo período, de 4,5% em 2004 para 7,9% em 2013. Vale notar, nesse caso, que houve incremento proporcional relevante da categoria “outros” (de 21,9% para 45,8%) e redução proporcional marcante da categoria “não informado ou não se aplica” (de 35,2% para 15,9%) entre 2004 e 2013, respectivamente, o que merece discussão posterior.

Entre as características relacionadas à malária, observou-se uma redução na proporção de diagnósticos por *P. falciparum* (de 22,6% para 15,6%) e um aumento na participação de casos por *P. vivax* (de 76,1% para 83,0) entre os anos de 2004 e 2013, respectivamente. Houve também um discreto aumento proporcional na participação dos casos diagnosticados por meio de busca ou detecção ativa (quando o agente de saúde realiza visita domiciliar e coleta lâminas entre os residentes com histórico de febre recente), em relação à detecção passiva (quando a pessoa procura o serviço de saúde para coleta de lâmina). Os casos por detecção ativa passaram de 20,7% em 2004 para 24,6% em 2013.

As Tabelas 2 e 3 apresentam os IPA (por 1.000 habitantes) dos seis estados e série temporal de estudo e seus respectivos gráficos de tendência (*sparklines*, Tabela 2) e resultados da regressão *joinpoint* (Tabela 3). Para o estado do Acre, é possível observar um aumento do IPA (APC: 127,3%; IC 95%: -10.7%, 478,9%) entre os anos de 2004 e 2006, passando de 48,29 casos por 1.000 habitantes para 135,46 casos por 1.000 habitantes. A partir desse ano, observaram-se dois momentos de redução do IPA, sendo a primeira tendência de queda entre os anos de 2006 e 2008 (APC: -40,3%; IC 95%: -76.6%, 51,9%) e a segunda entre 2008 e 2013 (APC: -2,9%; IC 95%: -21.2%, 19,7%). No entanto, nenhuma dessas tendências foi estatisticamente significativa, possivelmente pelo pequeno número de anos em que perdurou de forma sustentável, o que será posteriormente discutido.

Para os estados de Amapá, Amazonas, Rondônia e Roraima observam-se tendências estatisticamente significativas de queda do IPA entre os anos de 2004 e 2013. Para esses estados, o modelo que melhor representa a tendência de redução do IPA não identificou a existência de quebras no período, o que significa que existe uma tendência global de queda, estatisticamente significativa, para todo o período de 2004 a 2013, porém sem a presença de alterações significativas entre os 10 anos de IPA. O modelo estima para o estado de Rondônia uma redução anual percentual (APC) de -21,7% (IC 95%: -25.4%, -17,8%; $p < 0,05$), para Roraima de -16,5% (IC 95%: -23.0%, -9,6%; $p < 0,05$), para o Amazonas de -14,4% (IC 95%: -19.1%, -9,4%; $p < 0,05$) e para o Amapá de -9,8% (IC 95%: -14.3%, -5,2%; $p < 0,05$).

O estado do Pará, semelhante ao estado do Acre, apresentou oscilação quanto à tendência do IPA no período de análise, com a presença de duas quebras no período. Entre os anos de 2004 e 2008, observou-se tendência de redução do IPA (APC: -12,5%; IC 95%: -30.2%, 9,8%) seguida de tendência de aumento entre os anos 2008 e 2012 (APC: 17,1%; IC 95%: -18.2%, 67,2%), ambas não estatisticamente significativas. No entanto, no período mais recente do estudo, entre os anos de 2012 e 2013, houve significativa redução desse indicador no estado do Pará. O IPA passou de 10,3 casos em 1.000 habitantes para 3,1 casos por 1.000 habitantes, com

redução anual percentual (APC) estimada de -70% (APC: -70,4%; IC 95%: -85,6%, -39,4%; $p < 0,05$) estatisticamente significativa.

Vale destacar que, exceto para o Estado do Acre, todos os demais estados apresentaram tendências estatisticamente significativas de queda do IPA, se considerado o conjunto da série temporal (2004-2013), apresentando reduções médias percentuais (AAPC) de: -21,7% em Rondônia, -18,2% no Pará, -16,5% em Roraima, -14,4% no Amazonas, e -9,8% no Amapá (Tabela 3).

Discussão

Neste estudo foi possível observar tendências estatisticamente significativas de queda na incidência de malária durante os anos de 2004 a 2013 em cinco dos seis estados selecionados para estudo, na região da Amazônia Brasileira. A única exceção coube ao estado do Acre que, apesar de ter apresentado tendência de queda especialmente a partir do ano de 2006, esta não foi estatisticamente significativa. Este estudo demonstra também certa mudança nas características dos casos com malária notificados ao longo do período de análise. Entre os casos de malária, foi possível verificar no período um aumento proporcional de mulheres, de residentes dos estados do Acre, Amapá e Amazonas, de pessoas mais escolarizadas e com ocupação profissional do tipo garimpo, e aumento da participação dos diagnósticos de malária por *P. vivax* e dos casos identificados por detecção ativa. As variáveis idade e quantidade de cruzes aparentemente não sofreram grandes alterações no que diz respeito à participação proporcional no número de casos ao longo dos anos estudados. A variável raça/ cor passou a ser registrado ao sistema de informações com de maneira mais consistente e em todas as categorias da variável apenas a partir de 2011, comprometendo a avaliação da tendência no período.

O aumento da participação proporcional de pessoas mais escolarizadas entre os casos de malária notificados, pode estar refletindo, em grande parte, o aumento médio observado no nível de escolaridade da

população brasileira nas últimas décadas. Isso porque, a taxa de alfabetização de jovens e adultos (população de 15 anos e mais) passou de 86,7% (1999) para 91,3% (2012) e a taxa de analfabetismo funcional nesta mesma faixa etária decresceu de 27,3% (2001) para 18,3% (2012), o que representa uma queda de 33,0% no período (Brasil, 2014). Segundo o mesmo relatório, a região Norte apresentou uma taxa de analfabetismo funcional de aproximadamente 10%. Além disso, em algumas regiões, os movimentos migratórios das áreas rurais para as urbanas e periurbanas receptivas para o vetor e a doença, podem contribuir com o estabelecimento de transmissão da malária em populações com perfis diferentes daqueles das áreas rurais agrícolas e de garimpos, podendo justificar as mudanças documentadas neste estudo para anos recentes, a saber: maior contribuição do sexo feminino e maior escolaridade (Costa et al, 2010). Por exemplo, nesse contexto, o aumento observado entre as mulheres também pode estar relacionado com aumento proporcional de transmissão intradomiciliar, mais frequente em áreas urbanas e periurbanas (Costa et al, 2010).

Quanto à ocupação predominante entre os casos vale destacar o aumento proporcional de casos que autodeclararam pertencer a categoria “outros”. Este fato pode estar relacionado com a melhoria da qualidade da coleta dessa informação em anos mais recentes, a exemplo da variável raça/cor, ou com a melhoria no nível de escolaridade da população afetando o tipo de ocupação exercida e notificada. Certas ocupações podem ainda não compor a relação de ocupações presente no cadastro do Sivep-Malária, sendo assim incluídas na categoria “outras”. Por outro lado, vale notar a redução gradativa e consistente da representação de casos que se autodeclararam ter a agricultura como ocupação. Estudos futuros devem abordar essa questão em maior detalhe.

Também pode ser documentado nesse estudo o aumento proporcional de casos diagnosticados por meio de detecção ativa. Certamente contribuíram para esse fato: a contratação e qualificação de profissionais envolvidos no controle da malária, a compra de testes rápidos para diagnóstico da malária e decisão e gestão para a instituição das buscas ativas para detecção de

portadores sintomáticos e oligossintomáticos do plasmódio (Costa et al, 2010).

Tendência no Acre

Na série temporal analisada, o estado do Acre apresentou um período inicial de aumento do IPA (entre 2004 e 2006, APC: 127,3%), seguido de períodos de redução, marcante entre 2006 e 2008 (APC: -40,3%) e posteriormente mais fraco entre 2008 e 2013 (APC: -2,9%). No entanto, nenhuma dessas tendências resultou em significância estatística. Neste estado têm sido bem documentadas as epidemias ocorridas principalmente em áreas rurais e periurbanas entre os anos de 2004 e 2006, em particular no município de Cruzeiro do Sul (Costa et al, 2010; Braz et al, 2010). O desmatamento (Olson, 2010) para o estabelecimento de pastagens e a escavação de açudes para piscicultura (Oliveira-Ferreira et al, 2010; Duarte et al, 2014), atividade subsidiada pelo governo do estado do Acre em 2005, são algumas das possíveis explicações que indicam o aumento de criadouros e a explosão de casos de malária nesse estado em particular no ano de 2006 (135,46 por 1.000 habitantes) (Costa et al, 2010). Acredita-se que a primeira e mais acentuada redução foi uma resposta aos esforços de fortalecimento e capacitação das equipes de saúde em níveis locais e a intensificação no diagnóstico e tratamento oportunos (Griffing et al, 2015). Neste estudo não foi possível descrever reduções significativas em termos estatísticos no estado do Acre, embora possam ser consideradas relevantes sob o ponto de vista da vigilância epidemiológica.

Tendência no Amapá

O Amapá apresentou redução sustentada e estatisticamente significativa do IPA no período de 2004 a 2013, porém com discreto percentual de redução anual média (APC=AAPC: -9,8%). No estado, 57%, de cerca de 770 mil habitantes, residem na capital Macapá (Brasil/IBGE, 2010). Sua pequena população e alta concentração populacional na capital podem ser fatores que facilitem a implementação de medidas de controle da malária,

incluindo a garantia de acesso aos serviços de saúde e facilidade de cobertura na distribuição de mosquiteiros impregnados com inseticida de longa duração (MILD) (Coordenação de Vigilância em Saúde do Amapá, 2015). Além disso, o estado possui grande parte de seu território (72%) destinado a unidades de conservação e terras indígenas. Por outro lado, a existência de região de fronteira internacional, particularmente do município de Oiapoque (Amapá) com Saint-Georges (Guiana Francesa), onde persistem os garimpos ilegais, a atenção precária à saúde, e o trânsito constante de pessoas, é um elemento que dificulta o controle da doença nesse estado e pode explicar, pelo menos em parte, o tímido declínio na série analisada neste estudo (Braz et al, 2013).

Tendência no Amazonas

De maneira semelhante ao Amapá, também para o estado do Amazonas, os resultados deste estudo revelam tendência estatisticamente significativa e persistente de queda no IPA. Novamente, também nesse estado foi observada uma redução anual média discreta, porém sustentada de 14,4% (AAPC) para o período de análise de 2004 a 2013. Redução de 21,7% no número de municípios epidêmicos entre 2003 e 2010 foi documentada principalmente nos estados do Amazonas e Rondônia, por outros autores (Braz et al, 2014). O estado do Amazonas possui fatores que contribuem para a manutenção da transmissão da malária no estado, e a discreta tendência de queda da transmissão da doença, a saber: fatores climáticos (enchentes), fatores geográficos (com grande dispersão populacional e acesso por vezes exclusivamente fluvial, dificultando acesso aos serviços de saúde e alcance das medidas de controle) e a movimentação das pessoas para áreas periurbanas inclusive da capital do estado, que concentra cerca de 51% da população do estado (Brasil/IBGE, 2010). Vale destacar que o estado do Amazonas é um dos poucos estados brasileiros onde persiste a transmissão urbana da malária, inclusive na capital, Manaus, onde a doença foi reintroduzida em 1988 (Saraiva et al, 2009). Saraiva e colaboradores identificam o desmatamento, os assentamentos humanos programados (grandes conjuntos habitacionais) e os não programados

(invasões) e as atividades de piscicultura, como elementos que favoreceram essa reintrodução, aliados à intensificação dos processos migratórios e precária vigilância epidemiológica e entomológica (Saraiva et al, 2009).

Tendência no Pará

No presente estudo, o estado do Pará apresentou oscilação não significativa do IPA entre os anos de 2004 e 2012. De fato, entre os anos de 2010 e 2011 o Pará foi responsável pela maior quantidade de casos de malária notificados ao SIVEP-Malária (Santos et al, 2013). No entanto, uma redução significativa estatisticamente do IPA foi notada neste estudo para o período de 2012 e 2013: com redução anual percentual (APC) de -70% (APC: -70,4%; IC 95%: -85,6%, -39,4%). Outros autores já haviam documentado que entre os anos de 2012 e 2013, houve um aumento no número de municípios que passaram de médio para baixo risco de infecção por malária no estado do Pará, provavelmente em decorrência de maior oferta de serviços de saúde às pessoas doentes, especialmente em municípios com maior dificuldade de acesso (Sousa et al, 2015). Em 1999, existiam pouco mais de mil laboratórios e menos de três mil agentes trabalhando no controle, diagnóstico e tratamento da malária. Em 2009, a região da Amazônia Brasileira passou a contar com 3.492 “laboratórios de malária” e mais de 48 mil agentes atuando no controle da malária, um expressivo aumento na oferta dos serviços de saúde (Vieira et al, 2014).

A Secretaria de Estado de Saúde Pública do Pará divulgou nota apontando a intensificação de ações de controle incluindo a distribuição de centenas de MILD à população de municípios endêmicos, a exemplo do município de Anajás, que registrou apenas 170 novos casos da doença em 2014, frente aos mais de três mil registrados em 2011 (Departamento de Saúde Pública do Pará, 2014). A nota da secretaria menciona ainda a manutenção do funcionamento das Unidades de Diagnóstico e Tratamento (UDT) e os trabalhos de educação e conscientização da população acerca da importância do uso correto dos MILD. Esses fatores podem ter contribuído com a redução de casos da doença em anos recentes como documentado no

presente estudo. Vale destacar a existência de grande heterogeneidade espacial dos casos de malária na região, com áreas com elevada transmissão da doença, principalmente associadas a regiões de atividade agropecuária e de exploração de minérios (Santos et al, 2013), que continuam merecendo atenção.

Tendência em Rondônia

O IPA da malária no estado de Rondônia apresentou queda média anual de 21,7% (AAPC: -21,7%; IC 95%: -25,4%, -17,8%; $p < 0,05$) sustentada no período de 2004 e 2013. Em 2004, o estado foi responsável por aproximadamente 24% dos casos de malária da região Amazônica Brasileira. No entanto, este percentual foi reduzindo ao longo dos anos, chegando a 8,6% em 2013. A redução do IPA no estado pode estar associada à construção de duas usinas hidroelétricas (Santo Antônio e Jirau) no município de Porto Velho iniciada em meados de 2004, região historicamente conhecida como área endêmica da malária (Katsuragawa, 2009). Em virtude dessas instalações, foram atribuídos e implementados planos de ação e controle da malária, tanto por parte dos governos estadual e municipal (Agência de Saúde Porto Velho, 2012), como por parte das construtoras responsáveis pelas usinas (LEME, 2005), no sentido de combater o vetor, melhorar as condições de saneamento e urbanização dos trabalhadores envolvidos nas obras, e promover a conscientização da população quanto à busca de diagnóstico oportuno e tratamento efetivo para ajudar a prevenir epidemias de malária.

Tendência em Roraima

Roraima apresentou evidente redução no IPA entre os anos de 2005 e 2008, seguida de incremento do indicador nos anos de 2009 e 2010, quando o estado chegou a responder por 6,8% de todos os casos de malária registrado na região da Amazônia Brasileira. Entre os anos de 2011 e 2013 os casos de malária voltaram a diminuir. Considerando todo o período analisado, o estado apresentou significativa queda de 16,5% (IC 95%: -23,0%, -9,6%; $p < 0,05$) no risco de transmissão da malária. A população do estado

de Roraima é de pouco mais de 450 mil habitantes (Brasil/IBGE, 2010) e com grande concentração na capital, Boa Vista, com cerca de 63% da população total. Segundo relatório do Núcleo Estadual de Controle da Malária, ligado à Secretaria de Estado da Saúde de Roraima, a partir de 2005 foram implantadas políticas estaduais de supervisão, capacitação, monitoramento e execução de ações de controle da malária, juntamente com as equipes municipais, o que provavelmente pode ter contribuído para a redução de casos da doença (Departamento de Saúde de Roraima, 2014).

Algumas limitações deste estudo estão relacionadas com o uso de dados secundários (erros de informação e omissão de variáveis relevantes) e com a possibilidade de realização e notificação de mais de um exame positivo para o mesmo episódio de malária (supernotificação) ou, ainda, a não notificação de alguns casos de malária devido à falha no diagnóstico e/ou registro. No entanto, sabe-se que o SIVEP-MALÁRIA é um sistema de informação robusto, onde todos os exames (positivos ou negativos) de malária, realizados em unidades de saúde públicas e privadas, nos nove estados da Região Amazônica Brasileira, incluindo exames de residentes e de não residentes, são de notificação obrigatória. Outra limitação está relacionada com a utilização do IPA para estimar o risco no nível regional, uma vez que dificulta o direcionamento de ações para os municípios e localidades com maiores problemas de transmissão. Estudos têm demonstrado sua alta capacidade (sensibilidade) para a detecção rápida de epidemias nos municípios da região Amazônica (Braz, 2013).

Conclusão

Este estudo descreve um panorama diversificado na tendência do IPA na região Amazônica brasileira (estados selecionados): Rondônia (-21,7% ao ano) com redução sustentada e relevante do indicador; Amapá, Amazonas, e Roraima com reduções sustentadas mas com magnitudes relativamente discretas (-9,8% a -16,5% ao ano) do indicador; Pará com redução relevante (-70,4% ao ano) ocorrendo apenas nos últimos anos da série analisada (2012-

2013); e Acre sem redução significativa do indicador. Esse panorama diverso aponta para a tarefa de se estabelecer estratégias integradas, sustentadas e baseadas em evidências de vigilância e controle da doença na região, com enfrentamento local-específico de seus determinantes. Além disso, a observação das mudanças ocorridas no perfil dos pacientes com malária (ex. incremento proporcional de mulheres e de pessoas mais escolarizadas) podem ser de grande valia para o delineamento de ações de controle da malária na região, uma vez que auxilia a levantar hipóteses e a identificar possíveis mudanças nos grupos de risco da região. É preciso envidar esforços no sentido de acelerar a busca da interrupção da transmissão da malária nas próximas décadas, principalmente em função do seu alto potencial de evitabilidade.

REFERÊNCIAS:

- AGENCIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE PORTO VELHO (RO) 2012. Município de Porto Velho. Plano complementar de ação de controle da malária nas áreas de influências direta e indireta da UHE Santo Antônio, no município de Porto Velho, estado de Rondônia. (Available from: <http://www.sedam.ro.gov.br/arquivos/saepvh/tomo%20ii/tomo%20ii%20%20vol.%202/anexos/anexo%2036%20plano%20compl%20malaria/plano%20controle%20malaria%20complementar%202012%20-%20final.pdf>)
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2014. Boletim Epidemiológico Malária: Monitoramento dos casos no Brasil em 2014. Brasília; 2015. (Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/agosto/18/2015-009---Mal--ria-para-publica----o.pdf>)
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE 2014. Relatório educação para todos no Brasil MEC. June (2014) (Available from: http://portal.mec.gov.br/index.php?option=com_docman&view=download&alias=15774-ept-relatorio-06062014&Itemid=30192)
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE 2010. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia Prático de Tratamento da Malária (2010). Brasília 2010.
- BRASIL. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE) 2010. Sinopse do Censo Demográfico 2010. Brasília. (Available from: <http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/listabl.asp?z=cd&o=5&i=P&c=6 08>)
- BRAZ, RM Monitoramento da incidência da malária na Amazônia Brasileira utilizando algoritmo automatizado. 2013. xiii, 284 f., il. Tese (Doutorado em Medicina Tropical)—Universidade de Brasília, Brasília, 2013.
- BRAZ RM, DUARTE EC, TAUIL PL. Epidemiology of malaria in the municipality of Cruzeiro do Sul State of Acre Brazil in 2010: uses of a control chart at the local level. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2012; 45:526-9.12.
- BRAZ RM, DUARTE EC, TAUIL PL. Caracterização das epidemias de malária nos municípios da Amazônia Brasileira em 2010. *Cad. Saúde Pública.* vol.29 no.5 Rio de Janeiro May 2013.

- BRAZ RM, GUIMARAES RF, JUNIOR OAC, TAUIL PL. Dependência espacial das epidemias de malária em municípios da Amazônia Brasileira. *Rev. Bras. de Epidem.* 2014; 615-628.
- CLEGG LX, HANKEY BF, TIWARI R, FEUER EJ, EDWARDS BK. Estimating average annual percent change in trend analysis. *Stat. in Med.* 2009; 28(29): 3670-82.
- COORDENAÇÃO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DO AMAPÁ 2015. Governo do Amapá. A CVS apresenta boletim epidemiológico da malária nos municípios do estado. 2015. (Available from: **Error! Hyperlink reference not valid.**)
- COSTA KMDM, ALMEIDA WAF DE, MAGALHÃES IB, MONTOYA R, MOURA MS, LACERDA MVG DE. Malária em Cruzeiro do Sul (Amazônia Ocidental brasileira): análise da série histórica de 1998 a 2008. *Rev Panam Salud Pública.* 2010;28(5):353-360.
- DATASUS. MINISTÉRIO DA SAÚDE. (DATASUS). (Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/popbr.def>)
- DEPARTAMENTO DE SAÚDE DE RORAIMA 2014. Centro estadual de controle da Malária. A Malária em Roraima. 2014 (Available from: <http://www.saude.rr.gov.br/antigo/servicos-e-informacoes/boletins-informativos/boletim-malaria-julho-2014/finish/80-boletins-informativos-2014/938-boletim-informativo-malaria-julho-2014/0>)
- DEPARTAMENTO DE SAÚDE PÚBLICA DO PARÁ 2014. Governo do Pará. Agencia de notícias. Casos de malária no Pará reduzem quase 100% em quatro anos. 2014. (
- DUARTE EC, RAMALHO WM, TAUIL PL, FONTES CJF, PANG L. The changing distribution of malaria in the Brazilian Amazon, 2003-2004 and 2008-2009. *Rev. Soc. Bras. Med Trop.* 2014; 47(6):763–9.
- GRIFFING SM, TAUIL PL, UDHAYAKUMAR V, SILVA-FLANNERY L. A historical perspective on malaria control in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015: 110:1–18.
- JOINPOINT REGRESSION PROGRAM 2014, version 4.1.1.1. Surveillance Research. National Cancer Institute, Bethesda, USA; updated October 7, 2014. (Available from: <http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>)
- KATSURAGAWA TH, CUNHA RPA, SOUZA DCA et al. Malária e aspectos hematológicos em moradores da área de influência dos futuros

reservatórios das hidrelétricas de Santo Antônio e Jirau, Rondônia, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 25(7):1486-1492, jul, 2009.

KIM H-J, FAY MP, FEUER EJ, MIDTHUNE DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat. in Med.* 2000;19: 335–51.

LAPOUBLE OMM, SANTELLI ACFS, MUNIZ-JUNQUEIRA MI. Epidemiological situation of malaria in the Brazilian Amazon region, 2003 to 2012. *Rev Panam Salud Publica.* 2015;38(4):300–6.

LEME ENGINEERING Inc. 2005. Environmental Impact Report (RIMA) as usinas hidroelétricas de Santo Antônio e Jirau. 2005. (Available from: https://www.cemig.com.br/ptbr/A_Cemig_e_o_Futuro/sustentabilidade/nossos_programas/ambientais/Documents/RIMA%202014%20-%20Relat%C3%B3rio%20de%20Impacto%20Ambiental.pdf)

OLIVEIRA-FERREIRA J, LACERDA MVG, BRASIL P, LADISLAU JLB, TAUIL PL, DANIEL-RIBEIRO CT. Malaria in Brazil: an overview. *Malar J.* 2010; 9 (1): 115.

OLSON SH, GANGNON R, SILVEIRA GA, PATZ JA. Deforestation and malaria in Mâncio Lima County, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16:1108-15.

RIPSA. MINISTÉRIO DA SAÚDE 2013. Exames positivos de malária por ano segundo unidade da federação. TABNET 2013. (Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?idb2011/d04.def>)

SANTOS CA, SILVA, NCJC, COSTA SV, MACEDO MRA. Mapeamento espacial e epidemiológico da malária no estado do Pará. Anais XVI Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto. Brasil 2013. (Available from: <http://www.dsr.inpe.br/sbsr2013/files/p1366.pdf>)

SARAIVA MGG, AMORIM RDS, MOURA MAS, MARTINEZ-ESPINOSA FE, BARBOSA MG. Expansão urbana e distribuição espacial da malária no município de Manaus, Estado do Amazonas. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2009; 42 (5): 515-522. (Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822009000500008&lng=en)

SAS 2000. SAS Institute Inc., SAS Online Doc, Version 8, Cary, NC: SAS Institute Inc., 2000.

SOUSA, JR. Situação da malária na Região do Baixo Amazonas, Estado do Pará, Brasil, de 2009 a 2013: um enfoque epidemiológico. *Rev Pan-Amaz Saude* [online]. 2015, vol.6, n.4, pp. 39-47. ISSN 2176-6223.

WORLD HEALTH ORGANIZATION 2015. World malaria report 2015. WHO. (Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf?ua=1)

WORLD HEALTH ORGANIZATION 2014. World malaria report 2014. WHO. (Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144852/2/9789241564830_eng.pdf)

TABELA 1 – Distribuição proporcional dos casos incidentes de malária nos estados selecionados^(a) da Amazônia Brasileira, 2004 a 2013

	Casos incidentes de malária (%)									
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Casos de malária no período (N=3.365.298)	410.596	537.690	500.255	418.767	287.083	284.271	311.446	246.383	221.869	146.938
Variáveis demográficas (%)										
Idade										
0 – 5 anos	12,0	12,9	13,4	13,3	14,1	13,9	13,4	12,9	12,8	11,2
6 -14 anos	19,6	21,5	22,1	22,2	22,4	22,6	22,1	21,8	22,2	21,3
15 – 29 anos	34,8	33,4	32,7	32,1	31,4	31,3	31,3	31,4	31,1	31,9
30 – 59 anos	30,4	28,9	28,5	29,0	28,8	29,0	29,9	30,5	30,3	31,7
60 anos ou mais	3,1	3,3	3,3	3,3	3,3	3,2	3,3	3,4	3,6	3,9
Sexo										
Feminino	35,0	37,0	37,9	38,3	38,6	38,4	38,5	38,6	38,5	39,2
Masculino	65,0	63,0	62,1	61,7	61,4	61,6	61,5	61,4	61,5	60,8
Raça/cor ^(b,c)										
Branca	-	-	-	-	-	-	-	5,2	7,5	7,9
Preta/ Pardo	-	-	-	-	-	-	-	36,3	67,9	73,0
Amarela	-	-	-	-	-	-	-	0,9	1,3	1,4
Indígena	-	-	-	-	-	-	-	3,8	11,1	15,5
Não informado	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	53,8	12,2	2,2
Estado de residência										
Acre	4,9	9,5	16,2	10,3	7,7	8,2	10,0	7,6	10,1	17,5
Amapá	4,8	4,6	5,4	4,9	5,0	5,1	4,5	7,1	6,4	8,6
Amazonas	34,6	38,1	36,9	46,4	45,0	34,1	22,7	23,1	35,1	46,0
Pará	25,3	22,1	19,6	17,5	23,2	33,8	42,5	44,9	34,7	14,6

Rondônia	24,2	20,0	17,9	17,4	15,6	13,7	13,4	11,6	10,2	8,5
Roraima	6,1	5,7	4,0	3,5	3,5	5,1	6,8	5,7	3,5	4,8
Variáveis socioeconômicas (%)										
Escolaridade										
Sem nenhum estudo ou até 5º ano/4º série incompleta	42,8	40,6	38,8	39,1	38,5	39,9	38,7	33,7	31,7	29,6
5º ano/4º série completa até 9º ano/8º série completa	27,5	25,3	26,8	30,8	30,8	29,8	33,3	34,3	37,0	38,8
Ensino médio incompleto ou mais	2,5	2,6	2,9	3,8	3,3	3,0	2,8	7,3	11,4	15,6
Não se aplica	15,2	16,4	17,0	16,8	17,9	17,6	16,8	16,2	16,1	14,2
Não informado	12,0	15,1	14,5	9,5	9,6	9,7	8,4	8,5	3,8	1,8
Ocupação										
Agricultura	24,8	21,9	20,9	22,8	21,8	20,5	18,2	18,8	16,7	16,0
Viajante/Turismo	1,5	1,7	1,0	1,0	1,0	1,1	2,0	2,1	2,1	1,8
Pecuária/Exp. Vegetal/Caça e Pesca/Const. Pontes/Mineração	4,1	3,7	3,5	3,7	4,2	5,2	5,7	6,5	5,0	3,4
Doméstica	8,0	7,9	7,2	8,6	8,5	8,3	9,8	10,2	9,2	9,2
Garimpo	4,5	3,0	3,0	3,5	4,2	5,0	5,2	4,8	5,7	7,9
Outros	21,9	26,9	26,1	27,6	28,4	27,4	24,3	33,1	42,4	45,8
Não informado ou não se aplica	35,2	34,8	38,3	32,6	32,0	32,4	34,8	24,6	18,9	15,9
Variáveis relativas à doença (%)										
Tipo de Malária										
<i>P. falciparum</i>	22,6	23,8	24,7	18,8	14,2	15	13,9	11,7	12,7	15,6
<i>P. vivax</i>	76,1	74,8	73,7	80,1	84,9	84	85	87,2	85,7	83
Mista	1,3	1,3	1,6	1,1	0,9	1	1	1,1	1,5	1,4
Quantidade de Cruzes										
Até meia cruz	39,5	42,1	42,6	40,4	39,0	37,0	37,2	36,1	37,1	42,1
Uma cruz	23,3	22,5	21,9	22,4	22,0	21,1	20,3	19,0	18,9	18,9

Duas cruces	34,4	32,5	33,0	34,5	36,0	39,0	39,6	41,4	38,7	34,4
Três ou mais cruces	2,7	2,9	2,5	2,6	3,0	2,9	2,9	3,3	3,3	2,6
Não informado	-	-	-	-	-	-	-	0,2	1,9	2,0
Tipo de detecção										
Passiva	79,3	76,3	73,9	75,7	76,2	75,6	76,3	79,5	78,6	75,4
Ativa	20,7	23,7	26,1	24,3	23,8	24,4	23,7	20,5	21,4	24,6

^(a) Estados selecionados: Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima.

^(b,c) Alteração no sistema Sivep-Malária e possível obrigatoriedade do registro desta informação a partir de 2011.

FIGURA 3 – Distribuição percentual dos casos de malária por estado de residência e ano de notificação, 2004 a 2013

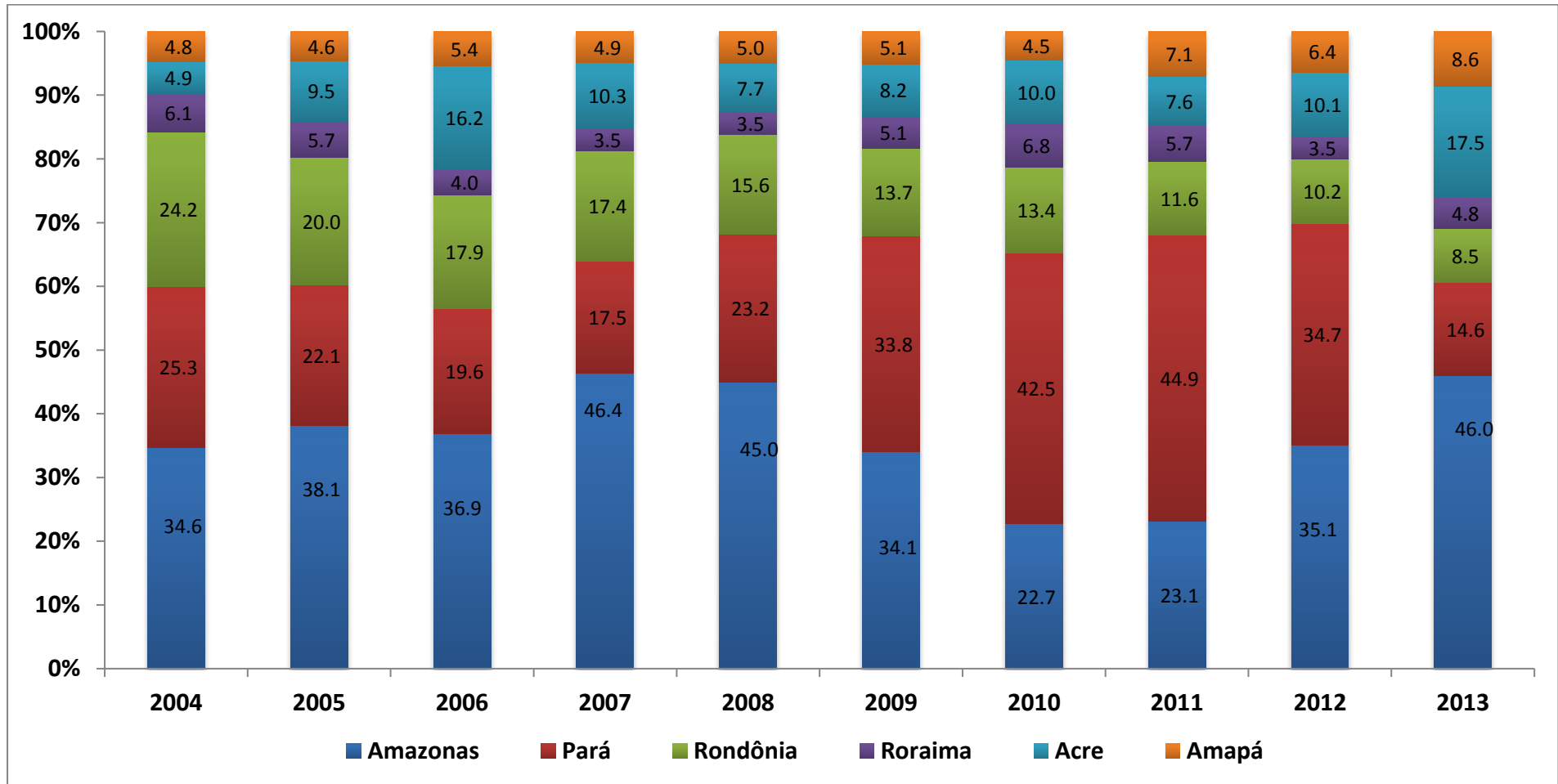


TABELA 2 – Índice Parasitário Anual (IPA) por estado de residência e ano de notificação, Amazônia Brasileira, 2004-2013.



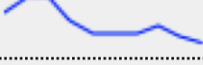



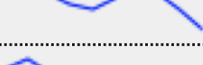
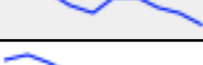
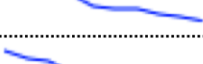

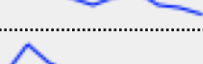

Unidade da Federação		Índice Parasitário Anual (IPA) por 1.000 habitantes										Sparklines
		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	
Acre	Todas as espécies	48,29	88,94	135,46	75,45	41,31	41,05	50,33	30,26	37,12	41,48	
	<i>P. falciparum</i>	8,61	19,10	40,01	11,52	4,84	4,45	5,68	3,50	5,95	9,46	
Amapá	Todas as espécies	33,79	43,90	43,78	30,02	20,37	20,96	20,66	25,18	18,79	15,04	
	<i>P. falciparum</i>	13,32	12,60	12,27	8,08	4,01	3,63	4,05	5,64	4,49	3,07	
Amazonas	Todas as espécies	47,26	65,52	56,34	57,06	37,98	28,22	21,76	17,01	21,68	18,04	
	<i>P. falciparum</i>	8,45	14,83	11,91	9,33	4,92	3,11	2,27	1,11	1,50	1,66	
Pará	Todas as espécies	16,89	18,65	15,28	11,41	9,96	13,75	18,31	15,33	10,30	3,09	
	<i>P. falciparum</i>	3,43	4,34	3,39	2,12	1,44	2,76	2,84	1,89	1,61	0,55	
Rondônia	Todas as espécies	72,64	79,15	66,96	53,02	31,40	26,13	27,37	18,83	14,67	7,82	
	<i>P. falciparum</i>	18,30	15,80	14,01	10,01	3,55	2,69	2,68	1,09	0,49	0,25	
Roraima	Todas as espécies	55,28	67,06	44,30	30,64	20,46	29,97	37,11	21,40	15,70	8,37	
	<i>P. falciparum</i>	8,24	17,59	11,97	8,58	3,71	4,17	6,72	5,03	3,24	4,10	

TABELA 3 –Tendência histórica do Índice Parasitário Anual (IPA) por estado de residência, 2004 a 2013^(a)

Todos as espécies de <i>Plasmodium</i>								
Unidade da Federação	Alteração Percentual Anual (APC) ^(b)			Alteração Percentual Anual Média (AAPC) ^(c)				
	período	APC	IC 95%	período	AAPC	IC 95%	IC 95%	IC 95%
Acre	2004-2006	127,3	-10,7	478,9	2004-2013	-2,3	-20,0	19,3
	2006-2008	-40,3	-76,6	51,9				
	2008-2013	-2,9	-21,2	19,7				
Amapá	2004-2013	-9,8*	-14,3	-5,2	2004-2013	-9,8*	-14,3	-5,2
Amazonas	2004-2013	-14,4*	-19,1	-9,4	2004-2013	-14,4*	-19,1	-9,4
Pará	2004-2008	-12,5	-30,2	9,8	2004-2013	-18,2*	-28,1	-6,9
	2008-2012	17,1	-18,2	67,7				
	2012-2013	-70,4*	-85,6	-39,4				
Rondônia	2004-2013	-21,7*	-25,4	-17,8	2004-2013	-21,7*	-25,4	-17,8
Roraima	2004-2013	-16,5*	-23,0	-9,6	2004-2013	-16,5*	-23,0	-9,6
<i>Plasmodium falciparum</i>								
Acre	2004-2006	102,0	-52,3	755,7	2004-2013	-1,4	-29,2	37,4
	2006-2009	-61,7	-91,0	62,3				
	2009-2013	21,3	-12,2	67,5				
Amapá	2004-2013	-14,8*	-21,2	-7,9	2004-2013	-14,8*	-21,2	-7,9
Amazonas	2004-2006	57,8	-2,7	155,9	2004-2013	-16,6*	-24,0	-8,6
	2006-2011	-38,1*	-44,4	-31,0				
	2011-2013	17,3	-27,7	90,3				
Pará	2004-2013	-14,0*	-22,4	-4,6	2004-2013	-14,0*	-22,4	-4,6
Rondônia	2004-2013	-38,4*	-43,6	-32,8	2004-2013	-38,4*	-43,6	-32,8
Roraima	2004-2013	-13,1*	-21,0	-4,3	2004-2013	-13,1*	-21,0	-4,3

^(a) Estimativas realizadas por meio do método de Regressão *Joinpoint*.

^(b) Annual Percentage Change (APC)

^(c) Average Annual Percentage Change (AAPC)

* Estatisticamente significante (valor de p <0,05)

ARTIGO 2 - Fatores associados ao tratamento oportuno de malária no Brasil, 2004 a 2013*.

Autores: Isac da S. F. Lima e Elisabeth C. Duarte

* Artigo aceito (mediante revisões) para publicação na Revista Pan-Americana de Saúde Pública.

Resumo

Introdução: A malária é uma doença tratável e que formas graves e mortes podem ser evitadas, porém a doença tem provado ser de difícil controle, e persiste como um grande problema de saúde pública no mundo. Com aproximadamente 427 mil de novos casos notificados nas Américas em 2013, o Brasil figura com pouco menos da metade desses casos. O objetivo desta pesquisa é identificar os fatores associados à oportunidade do tratamento da malária nos estados de maior transmissão da doença na região da Amazônia Brasileira e prover informações úteis sobre os grupos mais vulneráveis e com maior risco de evolução desfavorável da doença. **Método:** Trata-se de um estudo epidemiológico analítico transversal de dados secundários dos casos notificados de malária nas regiões do Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia e Roraima, entre os anos de 2004 e 2013 e obtidos do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária (SIVEP-Malária). Considerou-se tratamento oportuno (ou imediato) todo aquele iniciado em até 24 horas do início dos sintomas. Estatísticas descritivas e análises de correlação foram utilizadas para investigação da população e seleção de variáveis independentes. Regressão logística multivariada foi utilizada para identificar os fatores associados ao tratamento oportuno. **Resultados:** A proporção de casos que iniciam tratamento em tempo oportuno foi de aproximadamente 41,1%, com tendência de aumento nos anos recentes (OR=1,44; IC 95%: 1,42 - 1,47 em 2012 e OR=1,40; IC 95%: 1,37 - 1,42 em 2013). Adicionalmente, pessoas que iniciaram tratamento em tempo oportuno tiveram maior chance de residir nos estados de Rondônia (OR=1,50; IC 95%: 1,49 - 1,51), Acre (OR=1,56; IC 95%: 1,55 - 1,57) ou Roraima (OR=1,26; IC 95%: 1,25 - 1,27), de terem idade variando entre 0 e 5 anos (OR=1,39; IC 95%: 1,34 - 1,44) e 6 e 14 anos (OR=1,34; IC

95%: 1,32 - 1,36), de serem indígenas (OR=1,41; IC 95%: 1,37 - 1,45), de possuírem baixo nível de escolaridade (OR=1,20; IC 95%: 1,19 - 1,22) e de terem sido diagnosticadas por meio de detecção ativa (OR=1,39; IC 95%: 1,38 - 1,39).

Conclusão: Neste estudo, verificou-se que 41,1% dos casos notificados e analisados receberam tratamento oportuno entre os anos de 2004 e 2013. Os fatores associados ao tratamento oportuno foram baixa idade do doente, estado de residência (Acre, Rondônia e Roraima), ano da notificação ao sistema de informação (2012 e 2013), nível de escolaridade baixo e paciente identificado por detecção ativa. Identificar grupos mais vulneráveis ao tratamento tardio é de suma importância na prevenção de desfechos graves e mortes por malária no Brasil, eventos com alto potencial de prevenção por meio de ações de atenção à saúde, além da grande importância para a vigilância e controle da malária permitindo reduzir a transmissão da doença na região da Amazônia Legal Brasileira.

Introdução

A malária é uma doença tratável cujo ciclo de vida de seus agentes etiológicos (gênero *Plasmodium*) envolve o homem e o hospedeiro invertebrado (mosquitos do gênero *Anopheles*). Mesmo assim, a doença tem provado ser de difícil controle, e persiste como um grande problema de saúde pública no mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, aproximadamente 3,3 bilhões de pessoas estão sob risco de contrair a doença no mundo (WHO, 2014). Em 2015, foram registrados aproximadamente 214 milhões de novos casos de malária e 438 mil mortes relacionadas com a doença no mundo. No ano anterior, a OMS registrou aproximadamente 390 mil casos de malária nas Américas e cerca de 143 mil casos no Brasil, representando respectivamente 0,2% e 0,07% do total de casos estimados de malária do mundo (WHO, 2014).

Nas últimas oito décadas, a transmissão da doença no Brasil apresentou marcadas variações cíclicas. No início da década de 1940, mais de seis milhões de casos de malária foram registrados, o que representou aproximadamente 20% de toda a população residente no Brasil naquele período (Griffing et al, 2015). No início da década de 1990, houve, novamente, marcado aumento no número de novos casos da doença, chegando a mais de 637 mil casos em 1999. Desta última vez, associado ao acelerado movimento migratório destinado à região da Amazônia Brasileira², região que detém até os dias atuais quase a totalidade de casos incidentes do país (99,9%) (Brasil, 2010). Recentemente tem sido observada relevante redução da incidência da malária na região da Amazônia Brasileira. No ano de 2011, foram registrados 266.348 novos casos de malária no Brasil, uma redução de aproximadamente 20,4% em relação a 2010. Nesse mesmo ano, foram identificados apenas 69 óbitos pela doença, o que caracterizou uma redução da mortalidade de 9,2% em relação a 2010 (Brasil, 2013). Além disso, observou-se marcada redução da extensão do território com transmissão da doença: passando de 15,6% dos municípios sem casos novos notificados no período de 2003 a 2004, para 31,7% de municípios no período de 2008 a 2009 (Duarte et al, 2014)

² Região geográfica ao norte do Brasil que compreende os estados do Acre, Amazonas, Roraima, Amapá, Rondônia, Pará, Tocantins, Mato Grosso e o estado do Maranhão.

Conhecendo a história cíclica da doença na Região Amazônica Brasileira, dar sustentabilidade à redução das taxas de incidência e mortalidade da malária persiste como um grande desafio. Nesse sentido, o diagnóstico oportuno e o tratamento adequado da malária devem ser considerados como de particular relevância em um ambiente pouco propício para medidas de controle vetorial como é o caso da Região Amazônica (Brasil, 2011). O diagnóstico e o tratamento oportunos não apenas agem na prevenção de internações e mortes, mas também no controle da transmissão da doença, prevenindo ou reduzindo o aparecimento de formas sexuadas do parasito (gametócitos) no sangue periférico dos pacientes (Brasil, 2013; Brasil, 2011). Evidentemente sua utilidade depende da espécie parasitária envolvida na infecção e do tempo esperado entre o início dos sintomas e o aparecimento das formas sexuadas do parasito.

Alinhado com essa perspectiva, o Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM) no Brasil, estipulou como um dos indicadores de controle da malária o percentual de casos que inicia tratamento em até 48 horas após início dos sintomas. Segundo o PNCM, o indicador tem por objetivo estimar a oportunidade da entrega do tratamento antimalárico, o que contribui para a redução da letalidade e casos graves da doença, além de orientar o planejamento das ações para garantir acesso oportuno ao diagnóstico e tratamento (Brasil, 2014). Com base no ciclo de vida do parasito e no guia para gestão local do controle da malária, espera-se que quanto mais cedo for instituído o tratamento mais efetivo este será no alcance de seus objetivos para o paciente e para o controle da doença na comunidade (Brasil, 2008). Dessa forma, o guia recomenda que o tratamento deva ser instituído de forma imediata, ou seja, em até 24 horas do início dos sintomas.

O objetivo desta pesquisa é identificar os fatores associados à oportunidade do tratamento da malária nos estados de maior transmissão da doença a fim de prover os tomadores de decisão em saúde e os profissionais de saúde, com informações úteis dos grupos mais vulneráveis e com maior risco de evolução desfavorável da doença, e identificar possíveis falhas nesta medida de controle da doença na população.

Método

Definição de caso:

O PNCM estipula como um dos indicadores de controle da malária o percentual de casos que inicia tratamento em até 48 horas após início dos sintomas (Brasil, 2014). Por outro lado, as recomendações do guia para gestão local do tratamento da malária feita pelo Ministério da Saúde referem que o tratamento deva ser instituído de forma imediata, ou seja, em até 24 horas do início dos sintomas, considerando o ciclo de vida dos parasitos com respeito à formação de gametócitos e seu impacto para a transmissão da doença, assim como prevenção de formas graves (Brasil, 2008). Dessa forma, tratamento oportuno (ou imediato) é considerado neste estudo aquele que foi iniciado em até 24 horas do início dos sintomas, conforme auto-referido pelo paciente e notificado ao sistema de informação.

Tipo de estudo:

Trata-se de um estudo epidemiológico analítico transversal, com uso de dados secundários de vigilância incluindo todos os casos notificados de malária em estados selecionados da região da Amazônia Brasileira.

População de estudo:

Pessoas com malária sintomática, primeiro exame não classificado como lâmina de verificação de cura (LVC), residentes em um dos seis estados de interesse desta pesquisa e que compõem a população alvo deste estudo. Os estados de interesse são: Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia e Roraima. Estes estados foram escolhidos uma vez que compõem a região da Amazônia Brasileira, e concentram 99,1% de todos os casos de malária do Brasil em 2012 (RIPSA, 2013).

Fonte dos dados:

Os dados foram obtidos do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária (SIVEP-Malária). O SIVEP-Malária é um repositório de dados de responsabilidade do PNCM, vinculado à Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (MS). Trata-se de um sistema de

abrangência regional. Isso significa que todos os exames (positivos ou negativos) de malária, realizados em unidades de saúde públicas e privadas, em todo a região da Amazônia Brasileira, incluindo exames de residentes e de não residentes, é de notificação obrigatória a esse sistema. Para efeito de análises, todos os dados foram tabulados segundo local de residência. Neste estudo, considerou-se um exame positivo de malária (não LVC), notificado ao SIVEP-Malária, como um caso novo de malária, embora se reconheça a possibilidade de realização e notificação de mais de um exame positivo para o mesmo episódio de malária (supernotificação), ou ainda a não notificação de um caso de malária devido à subnotificação ou falha no diagnóstico correto. Essas limitações serão discutidas oportunamente. Dessa forma, “caso de malária” será usado como sinônimo de “exame positivo de malária e notificado ao SIVEP-Malária”.

Variáveis de estudo:

Para fins de identificação dos fatores associados ao tratamento oportuno dos casos de malária, as seguintes definições das variáveis de análise foram adotadas neste estudo:

Variável dependente: tratamento oportuno.

Tratamento oportuno foi considerado todo tratamento antimalárico iniciado em até 24 horas após o início dos sintomas, conforme relatado na ficha de notificação do SIVEP-Malária. Foram excluídos casos de malária sintomáticos cuja data de início dos sintomas não estava especificada no SIVEP-Malária. Todos os demais casos sintomáticos de pessoas residentes em um dos seis estados de interesse desta pesquisa foram incluídos no estudo. Os exames negativos e os casos notificados como lâmina de verificação de cura (LVC, positiva ou negativa) foram excluídos do estudo uma vez que não caracterizam um novo episódio da doença, mas um exame de verificação de cura ou não de casos já notificados no passado.

Variáveis independentes:

As variáveis independentes foram agregadas em demográficas, socioeconômicas e relativas à doença. Algumas delas tiveram que ser categorizadas ou recategorizadas para manter a consistência e concordância

lógica da informação ou para ampliar o poder de análise (já que algumas categorias estavam com poucas observações). Esse processo foi realizado com base no conhecimento prévio dos pesquisadores, na distribuição proporcional das categorias de cada variável (categorias com pouca ou muita concentração de casos foram evitadas), e na associação com a variável dependente (agregando categorias semelhantes). Detalhamento dessas variáveis de análise encontram-se a seguir:

Demográficas: a) idade: assumiu-se cem anos como idade máxima possível. Posteriormente, a idade foi categorizada em “0 - 5 anos”, “6 -14 anos”, “15 - 29 anos”, “30 - 59 anos” ou “60 anos ou mais”; b) sexo: “feminino”, “masculino” ou “*não informado*”; c) raça/cor: foi recategorizada em “branca”, “preta ou parda”, “amarela”, “indígena” ou “*não informada*”; d) estado de residência: “Rondônia”, “Acre”, “Amazonas”, “Roraima”, “Pará” ou “Amapá”; e e) ano de notificação do caso: “2004”, “2005”, “2006”, “2007”, “2008”, “2009”, “2010”, “2011”, “2012” ou “2013”.

Socioeconômicas: a) nível de escolaridade: foi recategorizada em “sem nenhum estudo até 5º ano/4º série incompleta”, “5º ano/4º série completa até 9º ano/8º série completa”, “ensino médio incompleto ou mais”, “não se aplica (atribuído às crianças menores de seis anos de idade)” ou “*não informado*”; b) tipo de ocupação: foi categorizada em “agricultura”, “viajante/turismo”, “pecuária/exp. vegetal/caça e pesca/const. pontes/ mineração”, “doméstica”, “garimpo”, “outros” ou “*não informado ou não se aplica*”; nesta última categoria foram também incluídas as crianças menores de seis anos de idade.

Relativas à doença: a) tipo de malária: foi recategorizado em “*Falciparum*” (*Falciparum*, F+FG, FG, F+M), “*Vivax*” (*Vivax*, Não F), “Mista” (F+V, V+FG) ou “Outros” (*Malariae*, *Ovale*); b) quantidade de cruzes: foi recategorizada em “até meia cruz”, “uma cruz”, “duas cruzes”, “três ou mais cruzes” ou “*não informada*”; c) tipo de lâmina: foi categorizada em “passiva” ou “ativa”.

Para as variáveis “nível de escolaridade”, “quantidade de cruzes” e “raça/cor” foram criadas categorias para observações *missing* ou “*não informadas*” com a expectativa de tentar entender algum padrão de associação

para essa categoria e manter o maior número de casos relevantes na análise. Entre os anos de 2004 e 2010, a base de dados não apresenta informação para a variável “raça/cor”, passando a ser notificada ao sistema de informações a partir de 2011. Com a intenção de corrigir ou diminuir vieses de informação, todas as crianças menores de seis anos foram reclassificadas para as categorias “não se aplica” para a variável “nível de escolaridade” e “não informado” para “tipo de ocupação”, mesmo que tivessem esses campos preenchidos com alguma outra informação.

Análise dos dados:

Foi analisada uma série histórica de dez anos (2004 a 2013) de todos os casos de malária notificados ao SIVEP-Malária da população de estudo. A análise descritiva dos dados envolveu o cálculo de frequências das variáveis de interesse, a recategorização quando necessária, a observância dos percentuais de “não informada”, e a presença de observações extremas (potenciais “outliers”). Posteriormente, procedeu-se a análise de multicolinearidade. A partir do teste de correlação de *Pearson*, uma matriz de correlações foi calculada para todas as variáveis de interesse, com o objetivo de identificar variáveis explicativas com alto coeficiente de correlação entre si (coeficiente de correlação de *Pearson* $\geq |0,8|$) e potencialmente colineares. Variáveis independentes com alta correlação entre si e que guardavam pouca relação ou poder explicativo com a variável dependente foram excluídas. Em seguida, foram ainda calculados alguns indicadores para avaliar a existência de multicolinearidade entre cada uma das variáveis restantes e a variável tratamento oportuno, a saber: indicador de inflação da variância (VIF) e Tolerância (Belsley et al, 1980; O’Brien et al, 2007). Variáveis independentes que apresentaram indicador de tolerância $\leq 0,4$ foram testadas uma a uma durante análise de sensibilidade e aquelas variáveis que mais distorciam o poder explicativo das demais variáveis independentes, em relação a variável dependente, foram excluídas por apresentarem importante multicolinearidade (O’Brien et al, 2007), reduzindo a eficiência do modelo preditivo.

Na análise univariada, cada variável aprovada na etapa anterior foi testada quanto a sua associação com a variável dependente (tratamento oportuno). Todas as razões de chance brutas (*odds ratios* – $OR_{(bruta)}$) foram estimadas juntamente com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC

95%). Com o intuito de identificar fatores independentes associados à variável dependente, decidiu-se selecionar todas as variáveis com $p < 0,2$ para a próxima etapa de análise, onde um modelo de regressão logística multivariado foi estimado (Hosmer & Lemeshow, 2000). Neste, a estratégia de seleção de variáveis *stepwise* foi utilizada como critério de exclusão/inclusão de variáveis no modelo de regressão para se alcançar a identificação do modelo final. Neste modelo final, foram então estimadas as razões de chance ajustadas (*adjusted odds ratios* - AOR) e seus respectivos IC 95%. Toda associação com $p < 0,05$ foi considerada estatisticamente significativa. Cabe mencionar que devido ao grande poder estatístico deste estudo (n), a significância clínica/epidemiológica das associações estatisticamente significativas será discutida posteriormente. Todas as análises estatísticas foram conduzidas usando o software SAS/STAT ("SAS Institute Inc., Version 8, Cary, NC: SAS Institute Inc." 2000).

Considerações éticas:

Foram respeitados todos os critérios éticos de confidencialidade e uso de informações pessoais previstos na resolução de número 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), o qual discorre a respeito de padrões éticos de pesquisa envolvendo seres humanos. Em particular, o acesso ao banco de dados do SIVEP-Malária foi formalmente autorizado pelo PNCM, respeitando-se os critérios de sigilo e não divulgação de informações que possam identificar os indivíduos incluídos nos bancos de dados. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina (FM) da Universidade de Brasília – UnB (parecer nº 908.006 de 25/11/2014).

Resultados

No período de 2004 a 2013, foram consideradas na análise 3.365.298 notificações de exames positivos de malária sintomática, não LVC, de pessoas residentes nos estados do Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia ou Roraima e com data de início dos sintomas especificada no SIVEP-Malária, doravante identificados somente como casos de malária. Cerca de 67,2% dos casos de malária tinham até 30 anos de idade, demonstrando que a doença está bastante presente entre populações mais jovens. Merece destaque especial o percentual elevado de casos de malária encontrado entre crianças menores de 15 anos de

idade (34,8%). Os casos ocorrem principalmente em pessoas do sexo masculino (62,2%), raça/cor autodeclarada como sendo preta ou pardo (10,3%), maior percentual residente no estado do Amazonas (36,4%) e o menor percentual residente em Roraima (4,9%). Além disso, no ano 2005 ocorreu maior percentual de notificação de casos de malária (16,0%) e em 2013, o menor (4,4%). Entre as características socioeconômicas analisadas, os casos de malária ocorreram, principalmente em pessoas sem estudo ou que possuíam até o 9º ano/8º série completa (65,5%), a agricultura foi declarada como principal ocupação profissional (20,9%), seguido do trabalho doméstico (8,5%) e da pecuária/exploração vegetal/ caça e pesca/ construção de pontes ou mineração “ (4,4%). Entre as características relacionadas à malária, os casos foram principalmente decorrentes por infecção pelo *P. vivax* (80,0%), diagnosticados em exame laboratorial com até uma meia cruz (39,7%), e notificados por meio da busca voluntária dos serviços de saúde - passiva (76,5%), sendo o restante por meio de detecção ativa (Tabela 4).

A Tabela 5 apresenta os casos de malária distribuídos por tempo decorrente entre o início dos sintomas e o início do tratamento. Aproximadamente 41% dos casos de malária iniciaram o tratamento nas primeiras 24 horas após início dos sintomas, 18,9% entre 24 e 48 horas, e 40,0% após 48 horas. Em termos percentuais, crianças com idade menor ou igual a 5 anos e com idade entre 6 e 14 anos receberam tratamento oportuno mais frequentemente (46,2% e 45,9%, respectivamente) que pessoas das demais faixas etárias (39,5% na faixa de 15 a 29 anos e cerca de 37% para pessoas acima de 30 anos). De forma distinta, o tratamento relativamente tarde, ou seja, após 48 horas do início dos sintomas, é mais comum em pessoas nas faixas etárias de 30 a 59 anos (43,9%) e 60 anos ou mais (44,1%). Diferentemente da variável idade, onde se observou uma explícita tendência de tratamento oportuno da malária nas faixas etárias mais jovens, a distribuição bruta (não ajustada) dos casos de malária não apresentou nenhum padrão ou tendência entre as diferentes categorias de sexo e ano de notificação.

Na análise de regressão logística multivariada, a qual ajustou-se por sexo, quantidade de cruces e todas as demais variáveis independentes discriminadas na Tabela 6, identificou-se que os casos de malária que tiveram acesso a tratamento oportuno (em contraste com os demais que não tiveram acesso a

tratamento oportuno) tinham maior chance de serem de crianças menores de 6 anos de idade (OR=1,39; IC 95%: 1,34 – 1,44), seguido pela faixa etária de 6 a 14 anos (OR=1,34; IC 95%: 1,32 – 1,36) e 15 a 29 anos (OR=1,11; IC 95%: 1,11 – 1,12) em relação as de 30 a 59 anos. Chance maior de tratamento oportuno também foi encontrado nas seguintes situações: pessoas que se autodeclararam indígenas (OR=1,41; IC 95%: 1,37 – 1,45) em relação às pessoas que se declaram brancas; pessoas que residem nos estados de Rondônia (OR=1,50; IC 95%: 1,49 – 1,51), Acre (OR=1,53; IC 95%: 1,55 – 1,57) ou Roraima (OR=1,26; IC 95%: 1,25 – 1,27) em relação aos residentes no Pará; e dentre pessoas que tenham sido notificadas em 2012 (OR=1,44; IC 95%: 1,42 – 1,47) e 2013 (OR=1,40; IC 95%: 1,37 – 1,42) em relação aos notificados em 2004.

A variável nível de escolaridade apresentou-se como a única variável socioeconômica associada à chance de ter acesso ao tratamento oportuno. Pessoas que iniciaram tratamento em até 24 horas após início dos sintomas, em contraste com as demais, tiveram maior chance pertencerem ao grupo de pessoas sem nenhum estudo ou com até o 5º ano/4º série completa (OR=1,20; IC 95%: 1,19 – 1,22) em relação aqueles com ensino médio incompleto ou mais escolaridade. Da mesma forma, entre as variáveis relacionadas à doença, os casos de malária que iniciaram tratamento oportuno, em relação aos que não iniciaram, tinham maior chance de terem sido testados e diagnosticados por meio de detecção ativa (OR=1,39; IC 95%: 1,38 – 1,39), em relação aos diagnosticados em centros de saúde por meio de detecção passiva.

Discussão:

Este estudo teve por finalidade identificar possíveis fatores associados com o tratamento oportuno da malária na Amazônia Brasileira. A proporção de casos que iniciaram tratamento em tempo oportuno foi de aproximadamente 41,1%, com tendência de aumento nos anos recentes. Adicionalmente, pessoas que iniciaram tratamento em tempo oportuno tiveram maior chance de residir nos estados de Rondônia, Acre e Roraima, de terem idade variando entre 0 e 5 anos e 6 e 14 anos, de serem indígenas, de possuírem baixo nível de escolaridade e de terem sido diagnosticadas por meio de detecção ativa.

O presente estudo identificou clara queda no número de casos de malária por ano de notificação. Aproximadamente 65% de todos os casos da década

(2004 a 2013) foram notificados entre os anos de 2004 e 2008, sendo que as notificações exclusivamente do ano de 2005 representaram 16% de todos os casos notificados no período do estudo. Em contrapartida, os dois últimos anos de investigação somam, juntos, apenas 11,0% dos casos, sendo que as notificações em 2013 representaram somente 4,4% de todos os casos notificados no período de 2004 a 2013. Outros estudos têm apontado a redução recente da incidência da malária na Amazônia Brasileira e a marcada ampliação das áreas sem transmissão da doença nesta região, passando de 15,6% dos municípios da região entre os anos de 2003 e 2004 para 31,7% dos municípios nos anos de 2008 e 2009 (Duarte et al, 2014).

Tem sido documentado que todos os estados da Amazônia Brasileira apresentaram redução no número de casos da malária entre os anos de 2013 e 2014 (Brasil, 2015). As únicas exceções são algumas regiões de fronteira internacional com o Peru, Colômbia e Bolívia, onde vivem populações em condições vulneráveis e com problemas na oferta de serviços de saúde (Peiter et al, 2007; Gracie et al, 2013). A malária por *P. falciparum* foi a que apresentou maior redução recentemente. Vários fatores podem ter contribuído para essa queda, incluindo mudanças climáticas, maior estabilização dos aglomerados urbanos e seu afastamento de matas (Griffing et al, 2015), mudanças e sazonalidade no setor produtivo tais como mineração e piscicultura, e aumento da produção de monocultura agrícola da região, entre outros (Duarte et al, 2014). Vale destacar que o trabalho colaborativo entre os municípios, estados e o Ministério da Saúde, com medidas de prevenção e controle da doença, incluindo a ampliação do acesso ao diagnóstico e tratamento, e a distribuição de mosquiteiros impregnados com inseticida de longa duração (MILD) e outras medidas de controle vetorial podem, também, terem sido fundamentais nesse êxito (Griffing et al, 2015; Brasil, 2015).

Quanto à proporção de casos com tratamento oportuno ao longo do período estudado, não foi possível observar alteração significativa quando resultados brutos (não ajustados) foram analisados. No entanto, na análise ajustada por fatores associados a este desfecho, pode ser observado que pessoas que tiveram acesso ao tratamento oportuno tiveram uma chance significativamente maior de terem sido notificadas nos últimos anos (2012 e 2013) do período de investigação do que em anos anteriores. A ampliação do

acesso aos serviços de diagnóstico e tratamento da malária em anos mais recentes no Brasil, seja por um maior número dos “laboratórios de malária”, seja por uma maior integração das atividades de atenção aos pacientes com malária nos serviços de atenção primária à saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), podem explicar esse achado em grande medida. Sabe-se que em 2009, existiam 3.492 “laboratórios de malária” e mais de 48 mil agentes atuando no controle da malária, o que representa um expressivo aumento na oferta dos serviços de saúde em relação a 1999, quando existiam pouco mais de 1.182 laboratórios e pouco menos de três mil agentes (Vieira et al, 2014).

O presente estudo destacou os estados do Acre (OR=1,56), Rondônia (OR=1,50) e Roraima (OR=1,26) onde maiores chances de tratamento oportuno foram identificadas. Por meio de políticas de prevenção e controle da malária, baseados no diagnóstico rápido e tratamento oportuno da doença, na aplicação de medidas de controle do vetor (distribuição de MILD, por exemplo), e na rápida detecção de epidemias a Agência Estadual de Vigilância em Saúde do estado de Rondônia vem alcançando excelentes resultados no combate à doença (Oliveira-Ferreira et al, 2010).

Quanto às características demográficas, observa-se que idade baixa (0 e 14 anos), raça/cor indígena e sem escolaridade ou escolaridade muito baixa (até 4ª série) foram características relevantes associadas com maiores chances de diagnóstico oportuno para malária neste período de estudo. Em relação à variável idade observa-se uma relação de dose-resposta, ou seja, quanto mais jovem (até 5 anos de idade, OR=1,38) maior a chance de receber tratamento oportuno, e quanto maior a idade do grupo (60 anos ou mais; OR=0,93), menor a chance de receber tratamento oportuno. Explicações para esse achado podem estar associadas à menor imunidade dos grupos com menor idade (<15 anos de idade) devido à baixa exposição à malária na vida. Esse fato pode levar a quadros mais agudos de sintomas, propiciando a pronta busca de serviços de saúde. Além disso, pais tendem a levar rapidamente crianças aos serviços de saúde para busca de atenção, imediatamente após o aparecimento dos primeiros sintomas, o que facilitaria o diagnóstico oportuno. Fatores que podem retardar o diagnóstico em idosos são: a presença de comorbidades, baixa resposta imune, apresentação de casos assintomáticos ou oligossintomáticos, e

a maior dificuldade de se fazer diagnósticos diferenciais para malária. Estes fatores devem ser mais bem explorados em estudos futuros.

Maior chance de tratamento oportuno foi também associada com as variáveis raça/cor indígena (OR=1,41) e com muito baixa escolaridade (sem nenhum estudo até 4ª série; OR=1,20) ou escolaridade não identificada (OR=1,42). Essas variáveis apontam para grupos vulneráveis e altamente dependentes do SUS. Esses resultados permitem levantar a hipótese de que os serviços de saúde vinculados ao SUS podem estar mais alertas para o diagnóstico de malária do que os da rede privada ou conveniada, ou mesmo estar mais presente em áreas de maior vulnerabilidade às questões socioeconômicas e áreas de maior exposição à doença. É importante ressaltar que a qualidade e completude da informação raça/cor reportada aos sistemas de informação da malária no Brasil, embora ainda imperfeita passou por grande avanço nos últimos anos, provavelmente impulsionado por movimentos sociais de reconhecimento das etnias e melhoria contínua dos sistemas de informação em saúde. Nesse sentido, a associação encontrada entre a variável raça/cor indígena e tratamento oportuno foi fortemente influenciada pelos anos mais recentes quando esse dado passa a ser melhor coletado. Da mesma forma que a variável raça/cor, também é muito importante que outras informações socioeconômicas dos pacientes com malária sejam capturadas e notificadas adequadamente aos sistemas de informação. Para a variável ocupação profissional, 32,0% de casos de malária notificados no período deste estudo foram classificados como “não informado ou não se aplica”.

Sabe-se que o diagnóstico e o tratamento oportunos são extremamente importantes para interromper o ciclo de transmissão da doença, além de ser medida de prevenção secundária, prevenindo que casos de malária evoluam para formas graves da doença e morte (Costa et al, 2010). Neste estudo, como esperado, os pacientes identificados por meio de detecção ativa aparecem mais associados ao tratamento oportuno do que aqueles identificados por detecção passiva. Isso porque, o profissional de saúde que visita os domicílios é aconselhado a oferecer o tratamento imediato para malária para todos os pacientes com lâminas ou testes rápidos positivos, tanto para casos sintomáticos quanto para os oligossintomáticos. O mesmo procedimento de iniciar o tratamento logo após o diagnóstico é adotado nas unidades de saúde, porém o

tempo que o paciente levaria para buscar o serviço de saúde pode ser maior quando comparado aos casos onde o profissional de saúde realiza a detecção ativa. Outro estudo já apontou que estratégias de detecção ativa por casos de malária, em regiões endêmicas, contribuíram para o controle sustentável da doença naquela região (Brasil, 2008). A estratégia de utilização de testes rápidos para diagnóstico da malária, alinhados com a detecção ativa de casos espalhados em regiões endêmicas brasileiras, podem ser responsáveis pela associação encontrada neste estudo de maior chance dos pacientes que receberam tratamento oportuno terem sido identificados por meio da detecção ativa do que por meio de detecção passiva (OR=1,39; IC 95%: 1.38 - 1.39). O fato de que todas as associações encontradas durante a análise, no período de dez anos, terem sido confirmadas com os resultados observados utilizando durante a análise de sensibilidade somente com os dados de 2013, revela a consistência e contemporaneidade dos resultados apresentados.

Conclusão:

Neste estudo, verificou-se que tratamento oportuno, ou seja, tratamento iniciado em até 24 horas após o início dos sintomas, foi identificado em aproximadamente 40% dos mais de 3,3 milhões de casos de malária notificados ao sistema de informações SIVEP – Malária do Ministério da Saúde do Brasil entre os anos de 2004 e 2013. Os fatores associados ao tratamento oportuno foram idade baixa do doente, estado da federação de residência Acre, Rondônia ou Roraima, ano da notificação ao sistema de informação 2012 e 2013, nível de escolaridade baixo e paciente identificado por detecção ativa. Identificar grupos mais vulneráveis ao tratamento tardio é de suma importância na prevenção de desfechos graves e mortes por malária no Brasil, eventos com alto potencial de ser evitado por ações de atenção à saúde. Além disso, tem grande importância para a vigilância e controle da malária na região, uma vez que facilita o delineamento de ações voltadas a esses grupos com a finalidade de reduzir a disponibilidade de portadores humanos para infecção nos vetores, permitindo assim almejar a meta da interrupção da transmissão da doença na região da Amazônia Legal Brasileira.

REFERÊNCIAS:

- BELSLEY DA, KUH E, WELSCH RE. Detecting and assessing collinearity. Regression Diagnostic: Identifying influential data and sources of collnearity. John Wiley & Sons, Inc., 1980. pp 85-191.
- BRASIL. 2008. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia para Gestão Local do Controle da Malária. Diagnóstico e Tratamento. 2008. (Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_gestao_local_controle_malaria.pdf)
- BRASIL. 2010. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Uma análise da situação de saúde, pp 223-240. Brasília, 2010. (Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2009.pdf)
- BRASIL. 2013. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico de 2013. Brasília; 2013. (Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/periodicos/boletim_epidemiologico_numero_1_2013.pdf)
- BRASIL. 2001. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Terapêutica da Malária, pp Ministry of Health, Brazil, Brasília, 2001. (Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/manu_terapeutica_malaria.pdf)
- BRASIL. PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA MALÁRIA. Ministério da Saúde. Ações do Programa de Malária. Brasil; 2014;1-3. (Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/662-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/malaria/11344-orientacoes>)
- BRASIL. 2015. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - Malaria: Monitoramento dos casos no Brasil em 2014. Ministry of Health. Brazil. Brasília; 2015.
- COSTA KMDM, ALMEIDA WAF DE, MAGALHÃES IB, MONTOYA R, MOURA MS, LACERDA MVG DE. Malária em Cruzeiro do Sul (Amazônia Ocidental brasileira): análise da série histórica de 1998 a 2008. Rev Panam Salud Pública. 2010;28(5):353-360.
- DUARTE EC, RAMALHO WM, TAUIL PL, FONTES CJF, PANG L. The changing distribution of malaria in the Brazilian Amazon, 2003-2004 and 2008-2009. Rev Soc Bras Med Trop. 2014; 47(6):763-9.
- GRACIE R, XAVIER DR, SUÁREZ-MUTIS MC. 2013, Situação da malária na tríplice fronteira, Cad Saude Publica. 2013; 29 (12): 2497-512.

- GRIFFING SM, TAUIL PL, UDHAYAKUMAR V, SILVA-FLANNERY L. A historical perspective on malaria control in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015; 110:1–18.
- HOSMER, D. W., & LEMESHOW S. *Applied logistic regression*. New York: Wiley.; 2000.
- MACAULEY C. Aggressive active case detection: A malaria control strategy based on the Brazilian model. *Soc Sci Med*. 2005;60(3):563–73.
- O'BRIEN RM. A caution regarding rules of thumb for variance inflation factors. *Qual & Quant*. 2007;41(5):673–90.
- OLIVEIRA-FERREIRA J, LACERDA MVG, BRASIL P, LADISLAU JLB, TAUIL PL, DANIEL-RIBEIRO CT. Malaria in Brazil: an overview. *Malar J* . 2010; 9 (1):115.
- OSWALDO CRUZ FOUNDATION. FIOCRUZ 2013. Brazil. Agência Fiocruz. 2013;1–2. (Available from: <http://www.agencia.fiocruz.br/malária>)
- PEITER PC. Condiciones de vida, situación de la salud y disponibilidad de servicios de salud en la frontera de Brasil: un enfoque geográfico. *Cad Saude Publica*. 2007; 23: S237–50.
- RIPSA 2013. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Exames positivos de malária por ano segundo unidade da federação. *Tabnet* 2013. (Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?idb2011/d04.def>)
- SAS INSTITUTE Inc., *SAS Online Doc, Version 8*, Cary, NC: SAS Institute Inc., 2000.
- SILVA TPTE, FERREIRA IDLM. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. *Cadernos de Saúde Pública*. In press: Brasilia, Brazil, 2006.
- VIEIRA GDD, GIM KNM, ZAQUEO GM, ALVES TDC, KATSURAGAWA TH, BASANO SDA, CAMARGO LMA, MACIEL DE SOUSA C. Reduction of incidence and relapse or recrudescence cases of malaria in the western region of the Brazilian Amazon. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(9):1181-1187.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 2014. *World malaria report 2014*. WHO. (Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144852/2/9789241564830_eng.pdf)

TABELA 4 – Casos de malária nos estados selecionados da Amazônia Brasileira^(a), 2004 – 2013

	Número de Casos	Percentual (%)
Casos de Malária no Período	3.365.298	100,0
Variáveis Demográficas		
Idade		
0 - 5 anos	439.804	13,1
6 -14 anos	731.537	21,7
15 - 29 anos	1.090.736	32,4
30 - 59 anos	991.062	29,5
60 anos ou mais	112.159	3,3
Sexo		
Feminino	1.270.279	37,8
Masculino	2.094.569	62,2
Não informado	450	0,0
Raça/cor		
Branca	41.130	1,2
Preta/ Pardo	347.331	10,3
Amarela	7.339	0,2
Indígena	56.570	1,7
Não informado	2.912.928	86,6
Unidade da Federação		
Rondônia	558.482	16,6
Acre	338.708	10,1
Amazonas	1.224.876	36,4
Roraima	165.025	4,9
Pará	898.511	26,7
Amapá	179.696	5,3
Notificação		
2004	410.596	12,2
2005	537.690	16,0
2006	500.255	14,9
2007	418.767	12,4
2008	287.083	8,5
2009	284.271	8,5
2010	311.446	9,3
2011	246.383	7,3
2012	221.869	6,6
2013	146.938	4,4
Variáveis Socioeconômicas		
Nível de Escolaridade		
Sem nenhum estudo até 4º Série	1.293.003	38,4
4º Série completa até 8º Completa	1.012.232	30,1
Ens. Médio Incompleto até Superior Completo	147.446	4,4

	Número de Casos	Percentual (%)
Casos de Malária no Período	3.365.298	100,0
Não se aplica	556.583	16,5
Não informado	356.034	10,6
Ocupação Profissional		
Agricultura	703.674	20,9
Viajante/Turismo	49.868	1,5
Pecuária/Exp. Vegetal/Caça e Pesca/Const.		
Pontes/Mineração	146.316	4,4
Doméstica	285.005	8,5
Garimpo	143.345	4,3
Outros	959.000	28,5
Não informado ou não se aplica	1.078.090	32,0
Variáveis Relativas a Doença		
Tipo de Malária		
<i>P. falciparum</i>	629.363	18,7
<i>P. vivax</i>	2.692.900	80,0
Mista	41.749	1,2
Outros	1.286	0,0
Quantidade de Cruzes		
Até meia cruz	1.337.308	39,7
1 cruz	722.650	21,5
2 cruces	1.202.109	35,7
3 ou mais cruces	95.474	2,8
Não informado	7.757	0,2
Tipo de detecção		
Passiva	2.574.840	76,5
Ativa	790.458	23,5

^(a) Estados selecionados: Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima.

TABELA 5 – Casos de malária segundo tempo entre sintomas e início do tratamento em estados selecionados da Amazônia Brasileira, 2004 - 2013

	Total	Tempo para Início do Tratamento (%)*		
		Até 24 horas (Oportuno)	24 a 48 horas	Mais 48 horas
Casos de Malária no Período	3.365.298	41,1	18,9	40,0
Idade				
0 - 5 anos	439.804	46,2	19,4	34,4
6 -14 anos	731.537	45,9	19,1	35,0
15 - 29 anos	1.090.736	39,5	18,9	41,6
30 - 59 anos	991.062	37,4	18,6	43,9
60 anos ou mais	112.159	37,0	18,9	44,1
Sexo				
Feminino	1.270.279	41,8	19,0	39,2
Masculino	2.094.569	40,6	18,9	40,5
Não informado	450	43,1	20,9	36,0
Notificação				
2004	410.596	39,2	17,2	43,6
2005	537.690	41,4	18,0	40,7
2006	500.255	43,4	18,2	38,3
2007	418.767	41,0	19,6	39,5
2008	287.083	40,3	20,4	39,3
2009	284.271	41,7	19,7	38,6
2010	311.446	41,7	19,3	39,0
2011	246.383	39,4	19,9	40,8
2012	221.869	40,9	19,4	39,7
2013	146.938	40,0	20,0	40,0

* Tempo para início do tratamento desde os primeiros sintomas

(a) Estados selecionados: Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima.

Nota: Percentuais linha

TABELA 6 – Fatores associados ao tratamento oportuno* para malária em estados selecionados da Amazônia Brasileira^(a), 2004 – 2013.

Categorias	Não Ajustado			Valor de p	Ajustado*			Valor de p
	OR	IC 95%			OR	IC 95%		
Variáveis Demográficas								
Idade								
0 - 5 anos	1,44	1,43	1,45	< 0,01	1,38	1,36	1,40	< 0,01
6 -14 anos	1,42	1,41	1,43	< 0,01	1,33	1,32	1,34	< 0,01
15 - 29 anos	1,09	1,09	1,10	< 0,01	1,11	1,11	1,12	< 0,01
30 - 59 anos	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-
60 anos ou mais	0,98	0,97	0,99	< 0,01	0,93	0,92	0,95	< 0,01
Raça/cor								
Branca	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-
Preta/ Pardo	1,13	1,10	1,15	< 0,01	1,15	1,13	1,18	< 0,01
Amarela	1,09	1,03	1,15	< 0,01	1,12	1,06	1,18	< 0,01
Indígena	1,40	1,36	1,43	< 0,01	1,41	1,37	1,45	< 0,01
Não informado	1,31	1,28	1,34	< 0,01	1,48	1,45	1,52	< 0,01
Unidade da Federação								
Rondônia	1,36	1,36	1,37	< 0,01	1,50	1,49	1,51	< 0,01
Acre	1,96	1,94	1,97	< 0,01	1,56	1,55	1,57	< 0,01
Amazonas	0,88	0,87	0,89	< 0,01	0,79	0,79	0,80	< 0,01
Roraima	1,42	1,40	1,43	< 0,01	1,26	1,25	1,27	< 0,01
Pará	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-
Amapá	0,78	0,77	0,79	< 0,01	0,86	0,85	0,87	< 0,01
Notificação								
2004	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-
2005	1,09	1,08	1,10	< 0,01	1,06	1,05	1,07	< 0,01
2006	1,19	1,18	1,20	< 0,01	1,13	1,12	1,14	< 0,01
2007	1,07	1,07	1,08	< 0,01	1,11	1,10	1,12	< 0,01
2008	1,04	1,03	1,05	< 0,01	1,10	1,09	1,11	< 0,01

2009	1,11	1,10	1,12	< 0,01	1,14	1,13	1,15	< 0,01	
2010	1,11	1,10	1,12	< 0,01	1,12	1,11	1,13	< 0,01	
2011	1,00	0,99	1,02	0,41	1,19	1,18	1,21	< 0,01	
2012	1,07	1,06	1,08	< 0,01	1,44	1,42	1,47	< 0,01	
2013	1,03	1,02	1,04	< 0,01	1,40	1,37	1,42	< 0,01	
Variáveis Socioeconômicas									
Nível de Escolaridade									
Sem nenhum estudo até 4º Série	1,31	1,30	1,32	< 0,01	1,20	1,19	1,22	< 0,01	
4º Série completa até 8º Completa	1,06	1,05	1,08	< 0,01	0,96	0,95	0,97	< 0,01	
Ens. Médio Incompleto até Superior Completo	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-	
Não se aplica	1,58	1,56	1,60	< 0,01	1,17	1,15	1,19	< 0,01	
Não informado	1,67	1,64	1,69	< 0,01	1,42	1,40	1,44	< 0,01	
Ocupação Profissional									
Agricultura	1,11	1,10	1,12	< 0,01	1,06	1,05	1,07	< 0,01	
Viajante/Turismo	1,08	1,05	1,10	< 0,01	1,14	1,11	1,16	< 0,01	
Pecuária/Exp. Vegetal/Caça e Pesca/Const. Pontes/Mineraçã	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-	
Doméstica	1,02	1,00	1,03	0,02	0,96	0,94	0,97	< 0,01	
Garimpo	0,94	0,93	0,96	< 0,01	1,03	1,02	1,05	< 0,01	
Outros	1,23	1,22	1,24	< 0,01	1,13	1,12	1,15	< 0,01	
Não informado ou não se aplica	1,42	1,41	1,44	< 0,01	1,10	1,09	1,12	< 0,01	
Variáveis Relativas a Doença									
Tipo de Malária									
<i>P. falciparum</i>	1,03	1,03	1,04	< 0,01	1,01	1,01	1,02	< 0,01	
<i>P. vivax</i>	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-	
Mista	0,97	0,95	0,99	< 0,01	1,05	1,03	1,07	< 0,01	
Outros	0,51	0,45	0,58	< 0,01	0,67	0,59	0,76	< 0,01	
Tipo de detecção									
Passiva	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-	
Ativa	1,50	1,49	1,51	< 0,01	1,39	1,38	1,39	< 0,01	

* Modelo ajustado pelas variáveis sexo e quantidade de cruzes

ARTIGO 3 – Evidências preliminares do impacto da distribuição de mosquiteiros impregnados com inseticidas de longa duração (MILD) no risco de infecção por malária em municípios selecionados da Amazônia Brasileira*.

Autores: Isac da S. F. Lima e Elisabeth C. Duarte

* Em fase de escolha da revista para submissão.

Resumo

Introdução: Em 2014, o número de casos confirmados de malária foi de 143.552, uma redução de 76,4% em relação ao ano de 2005. Apesar do reconhecido êxito de controle da doença, a malária na região da Amazônia Brasileira continua sendo um problema de saúde pública. O objetivo desta pesquisa é estimar o impacto preliminar das ações de distribuição e instalação de MILD no risco de infecção por malária em municípios endêmicos selecionados na região da Amazônia Brasileira entre 2009 e 2014.

Método: Trata-se de um estudo epidemiológico analítico de avaliação de impacto, utilizando modelagem de série temporal com dados em painéis. Dados dos sistemas de informação Sivep-Malária e Vetores-Malária e do Censo 2010 foram utilizados. O método multivariado de Equações de Estimação Generalizadas (*Generalized Estimating Equations* – GEE) foi utilizado para identificar o impacto da instalação dos MILD no risco de infecção por malária, ajustando por sazonalidade da incidência da doença, tendência temporal e outros fatores importantes. **Resultados:** Houve uma redução média no índice parasitário trimestral dos municípios selecionados nos períodos de “Intervenção” (de -4,05 casos por 1.000 habitantes, $p=0,225$) e “Pós” intervenção (de -8,34 casos por 1.000 habitantes, $p=0,078$), comparados com o período “Pré” intervenção (instalação dos MILD). **Conclusão:** Apesar da falta de significância estatística, a força de associação observada nos períodos “Instalação” e “Pós” instalação no risco de infecção por malária é um importante resultado e deve ser investigado com maior profundidade em futuros estudos, sobretudo devido aos resultados ajustados do modelo e o gradiente de associação encontrado.

Introdução

A malária na região da Amazônia Brasileira continua sendo um problema de saúde pública, apesar do reconhecido êxito de controle da doença observado na última década (Lapouble et al, 2014; Lima et al, 2016 *in press*). Entre os anos de 2002 e 2005 houve um de grande aumento da doença na região. Segundo o Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM), o número de casos confirmados da doença em 2005 chegou a 607.782, um aumento de 73,7% em relação ao ano de 2002 (Brasil, 2013). No entanto, a partir de 2006, observa-se uma clara tendência de redução no número de casos e no índice parasitário anual (IPA), no número de internações e de óbitos relacionados à doença nos estados da Amazônia Brasileira (Brasil, 2015). Em 2014, o número de casos confirmados de malária foi de 143.552, uma redução de 76,4% em relação ao ano de 2005.

O diagnóstico e o tratamento oportuno da malária estão entre as principais medidas de controle da doença disponíveis e adotadas pelo PNCM para as áreas endêmicas (Brasil, 2010). Além dessas medidas, o controle vetorial também é adotado em alguns contextos pelo programa com a justificativa de reduzir o risco de transmissão a partir da redução do contato dos vetores com os seres humanos, e da população e expectativa de vida dos vetores. As principais ações de controle vetorial são: a borrifação residual intradomiciliar, os mosquiteiros impregnados com inseticida de longa duração (MILD), a termonebulização e o controle larvário (Brasil, 2008).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a distribuição e instalação dos MILDs como a principal medida de controle da malária em áreas de evidente transmissão intradomiciliar, juntamente com a borrifação residual (WHO, 2007), baseado principalmente em revisões sistemáticas de estudos de eficácia e efetividade realizados em regiões endêmicas e estáveis da África subsaariana (Lengeler, 2004) e regiões instáveis do sudeste asiático e América do Sul (Alexander et al, 2005). No Brasil, no entanto, são escassos os estudos que avaliaram o impacto da distribuição, instalação e utilização de MILD no risco de infecção da doença em municípios da Amazônia Brasileira.

Um estudo conduzido no final da década de 1990 no município de Costa Marques, Rondônia, identificou a baixa aderência ao uso de mosquiteiros,

principalmente entre os adultos maiores de 15 anos, como um dos principais fatores responsáveis pela diminuição da efetividade desta medida na incidência da malária (Santos et al, 1999). No entanto, outro estudo no mesmo município apontou que em períodos de alta transmissão da malária, quando o uso de mosquiteiros é feito de maneira frequente e regular, a utilização dessa medida mostrou-se um importante fator protetor para a doença (Santos et al, 1998). Mais recentemente, um estudo de avaliação do impacto de MILD na redução do risco de infecção por malária foi realizado no estado de Rondônia (Vieira et al, 2014). No estudo, não foi possível observar uma diferença significativa na redução do IPA entre os municípios que receberam MILD, quando comparado com a redução no IPA de outros municípios semelhantes que não receberam MILD.

Em 2011, o Ministério da Saúde (MS) adquiriu e repassou para instalação, aproximadamente, 1,1 milhão de MILD. Com exceção de estudo realizado especificamente no estado de Rondônia (Vieira et al, 2014), não se tem conhecimento de nenhum estudo sobre o impacto dessas ações no risco de infecção por malária na Amazônia Brasileira. O objetivo desta pesquisa foi estimar o impacto preliminar das ações de distribuição e instalação de MILD no risco de infecção por malária em municípios endêmicos selecionados na região da Amazônia Brasileira entre 2009 e 2014.

Método

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico analítico de avaliação de impacto, utilizando modelagem de série temporal com dados em painéis (*panel-data*). O estudo tem como variável de desfecho o índice parasitário trimestral da malária (IPT) e como principal variável explicativa e de interesse a distribuição e instalação de MILD em municípios selecionados da Amazônia Brasileira.

População de estudo

Municípios selecionados para receber os MILD na Amazônia Brasileira por meio de compra centralizada pelo Ministério da Saúde do Brasil. A definição desses municípios levou em consideração a carga da malária no município (IPA ≥ 50), o percentual de infecção por *P. falciparum*, o percentual de casos que

iniciaram tratamento em até 48 horas do aparecimento dos sintomas e o percentual de casos em crianças menores de 10 anos (dados obtidos a partir do Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica de Malária - Sivep-Malária, Brasil, 2011). Essa ação do MS de distribuição e instalação teve participação também do Fundo Global por meio do projeto Fundo Global de Combate à Malária que visa avançar e intensificar o controle vetorial e prevenir a doença a partir da distribuição e instalação de MILD em municípios prioritários.

Fonte de dados

O índice parasitário trimestral de malária (IPT) dos municípios foi calculado a partir dos casos confirmados de malária obtidos do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária (SIVEP-Malária). O SIVEP-Malária é um repositório de dados de responsabilidade do PNCM, vinculado à Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do MS. Trata-se de um sistema de abrangência regional, ou seja, todos os exames (positivos ou negativos) de malária, realizados em unidades de saúde públicas e privadas, em todo a região da Amazônia Brasileira, incluindo exames de residentes e de não residentes, é de notificação obrigatória a esse sistema.

O período de instalação dos MILD foi identificado a partir do Sistema de Informação de Controle de Vetores (Vetores-Malária) de gestão pelo MS. Por meio deste sistema é possível saber a densidade populacional de anofelinos, conhecer os meses de maior reprodução e horários de maior atividade, além de informações de controle vetorial como aplicação de inseticidas, borrifação intradomiciliar e instalação de MILD.

As populações residentes nos municípios de interesse, entre os anos de 2009 e 2014, foram as estimadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) com base no Censo 2010 e suas projeções, e consultadas a partir do website do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Características municipais potencialmente relacionadas ao risco de infecção por malária tiveram como origem o Censo 2010 do IBGE.

Variáveis de estudo

Este estudo valeu-se das seguintes definições das variáveis de análise:

Índice Parasitário Trimestral (IPT – variável dependente): O IPT consiste numa medida de incidência acumulada para o período de um trimestre. Esta variável é o desfecho de interesse calculado para esta análise e considera o total de exames positivos de malária notificados em um dado trimestre ao SIVEP-Malária dividido pela população total estimada do município, por 1.000 habitantes (IBGE). Os exames classificados como lâmina de verificação de cura (LVC) foram descartados por não estarem relacionados a um caso novo de malária. Além disso, os casos notificados de residentes em outros países ou onde a variável município de residência estivesse em branco (*missing*) foram também desconsiderados da análise. Para efeito de análise, este estudo considerou como primeiro IPT o índice correspondente ao período de janeiro, fevereiro e março de 2009 (2009T1) e o último o correspondente aos meses de outubro, novembro e dezembro de 2014 (2014T4). Desta forma, cada município incluído no estudo possui um total de 24 períodos de observação e, por conseguinte, 24 medidas do IPT.

Trimestre: variável correspondente aos quatro períodos de três meses de cada ano, assim definidos: (0-referência) janeiro a março, (2) abril a junho, (3) julho a setembro e (4) outubro a dezembro. Esta variável foi utilizada para ajustar o efeito da sazonalidade da doença resultado das condições climáticas e dos períodos de chuva ou seca na região da Amazônia Brasileira.

Ano: variável correspondente ao ano de notificação dos casos de malária variando de 2009 a 2014. Esta variável foi utilizada para ajustar os resultados da análise pela tendência em longo prazo (histórica) de queda no risco de transmissão da malária reconhecidamente encontrada na região em anos recentes.

Intervenção (variável explicativa de interesse): Essa é a principal variável explicativa de interesse desta pesquisa e se refere à instalação de MILD. Para

definir o período no qual houve o maior número de MILD instalados por município, foi consultado o sistema Vetores-Malária do MS. Esses períodos considerados de “Intervenção” variaram entre intervalos de tempo de no mínimo três meses e no máximo 12 meses de instalação. Esta variável foi, então, categorizada nos seguintes períodos: “Pré”: período anterior à intervenção, “Intervenção”: período quando a maior parte dos MILD foi instalada e “Pós”: período posterior à intervenção.

Variáveis potenciais confundidoras (relacionadas ao risco de infecção por malária): Essas variáveis foram utilizadas para descrever os municípios analisados e como possíveis confundidoras na estimação do impacto dos MILD no IPT. São elas: taxa de analfabetismo; taxa de desemprego; Índice de Gini, proporção de pobres; percentual dos ocupados no setor agropecuário; percentual dos ocupados no setor extrativismo mineral; percentual da população que vive em domicílios com densidade superior a duas pessoas por dormitório; Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) e proporção de população rural. A proporção de pobres no município é definida como sendo a proporção dos indivíduos com renda domiciliar per capita igual ou inferior a R\$ 140,00 mensais, em reais de agosto de 2010, limitado ao universo de indivíduos que vivem em domicílios particulares permanentes.

Análise de dados

Cinquenta municípios foram inicialmente considerados no estudo segundo os critérios de elegibilidade adotados pelo MS. Para 30 destes municípios não foi possível confirmar se os MILD recebidos foram realmente instalados e, caso tenham sido, qual era o período de instalação. Para os demais, 20 (40%) municípios, o período de instalação dos MILD pode ser corretamente aferido, seja por meio das planilhas do projeto Fundo Global de Combate à Malária e/ou do sistema de informação Vetores-Malária, e esses municípios foram, então, incluídos na análise de dados (Figura 4).

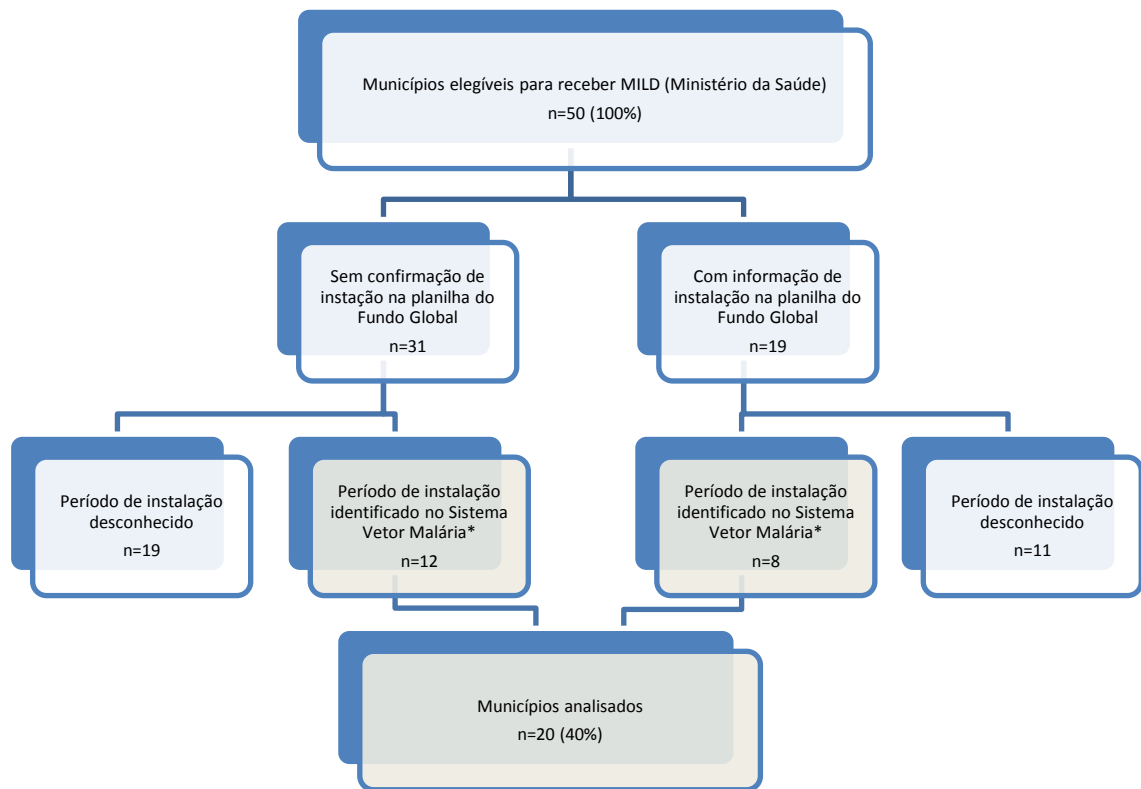


FIGURA 4 – Distribuição dos municípios elegíveis pelo Ministério da Saúde para receber e instalar os MILD e motivos de exclusão do estudo.

*Nota: Período de instalação recuperado do banco de dados disponibilizado pelo Programa Nacional de Controle da Malária (Vetores–Malária)

A variação percentual entre os IPTs médios em cada período foi calculada e apresentada para cada uma das combinações (“Pré” vs “Intervenção”, “Pré” vs. “Pós” e “Intervenção” vs. “Pós”). Além disso, as variáveis potencialmente confundidoras associadas à malária e que poderiam confundir o efeito da instalação dos MILD no IPT foram descritas com o cálculo de medidas de dispersão (mínimo, máximo, média e desvio-padrão) para o conjunto de municípios analisados (n=20). Além disso, estimatórias brutas das associações entre essas variáveis e o desfecho de interesse (IPT) foram examinadas.

A análise do impacto preliminar das ações de distribuição e instalação dos MILD no risco de infecção por malária representado pelo IPT entre os municípios selecionados da Amazônia Brasileira seguiu as seguintes etapas. Inicialmente, com o intuito de testar as diferenças entre o IPT médio dos períodos de intervenção (“Pré”, “Intervenção” e “Pós”), foram realizados testes de hipóteses para diferenças de médias. Uma vez que o IPT médio nos períodos

são medidas dependentes, ou seja, aferidas nos mesmos municípios em momentos diferentes, foi utilizado o teste pareado de Wilcoxon. Posteriormente, foram estimados modelos multivariados desta associação ajustados por confundidores. Nesta etapa, foram estimados modelos multivariados utilizando Equações de Estimação Generalizadas (*Generalized Estimating Equations – GEE*) e ajustando por fatores potencialmente associados à malária, além do efeito sazonal da incidência da doença (variável=trimestre) e tendência temporal (histórica) de redução da malária (variável=ano). GEE é um método semi-paramétrico e considerado uma extensão dos Modelos Lineares Generalizados (*Generalized Linear Models – GLMs*) para análise de dados longitudinais ou de painéis para medidas repetidas ou não independentes (Liang et al, 1986; Zeger et al, 1986; Diggle et al, 1994). As etapas de escolha do modelo final foram as seguintes: 1) Foram estimados modelos brutos relativos às associações com IPT (desfecho) e as variáveis explicativas: intervenção (“Pré”, “Intervenção” e “Pós”), trimestre e ano, e das variáveis potenciais confundidoras. 2) As variáveis trimestre e ano foram mantidas no modelo multivariado por decisão dos investigadores para ajuste da sazonalidade e da tendência histórica, respectivamente. 3) As demais variáveis potencialmente relacionadas ao risco de infecção por malária (confundidoras) foram testadas uma a uma no modelo para aferir seu papel como confundidora da associação de interesse (intervenção vs IPT).. Somente as variáveis que alteravam os coeficientes estimados da variável intervenção em mais de 20% foram mantidas no modelo. 4) Em seguida, uma vez definido o modelo final ajustado, testes que verificam a existência de multicolinearidade entre as variáveis de confundimento foram realizados e aquelas que apresentaram tolerância $\leq 0,4$ (O’Brien, 2007) foram excluídas do modelo. 5) Intervalos de confiança de 95% robustos e valores de p apresentados para os estimadores da regressão GEE e foram interpretados assumindo o nível de significância de 0,05.

A manipulação das base de dados e o cálculo do IPT foram conduzidos utilizando os softwares SAS/STAT (SAS, 2000) e Microsoft Excel. As análises de multicolinearidade e GEE foram conduzidas utilizando o software Stata/SE 12.0.

Considerações éticas

O acesso aos bancos de dados do SIVEP-Malária, do Vetores-Malária e dados apresentados ao Fundo Global foi formalmente autorizado pelo PNCM-MS, respeitando-se os critérios de sigilo e não divulgação de informações que possam identificar os indivíduos do banco. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina (FM) da Universidade de Brasília – UnB (parecer nº 908.006 de 25/11/2014) e plenamente respeitou os princípios da resolução de número 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Resultados

Vinte municípios da região da Amazônia brasileira foram analisados neste estudo e foram alvo de ações de instalação de MILD em algum período entre os anos de 2009 e 2014. Seis municípios pertencem ao estado de Rondônia, oito estão localizados no Amazonas, dois em Roraima, três no Pará e um no Amapá. Em 2010, a taxa de analfabetismo média nesses municípios era de 15,2% (desvio padrão (DP)= 8,4%), a taxa de desemprego média era de 6,3% (DP=1,8%) e a proporção de pobres média era de 36,6% (DP=18,3%). Vale notar, que alguns desses municípios chegaram a apresentar em torno de 70% de pobres, em 2010. Em relação ao setor de ocupação, em média, os municípios apresentam 32,0% (DP=15,4%) de ocupados no setor agropecuário, 2,3% (DP=5,7%) de ocupados no setor extrativo mineral, 54,2% (DP=16,9%) da população vivendo em domicílios com densidade superior a duas pessoas por dormitório e 42,6% (DP=20,9%) da população residindo em área rural (Tabela 7). Esses indicadores, no entanto, apresentaram grande variação dentro desse pequeno grupo de municípios, como pode ser notado na Tabela 7.

Quanto ao IPT, conforme Tabela 8, ressalta-se que durante todo o período de 2010 observa-se um aumento relevante deste indicador em comparação com o ano de 2009. Porém, de maneira geral, é possível observar recuo na média do IPT entre os anos de 2011 e 2014, em todos os trimestres, e, em especial, a partir de 2012 (Tabela 8). As únicas exceções são notadas nos dois últimos trimestres da série (2014T2 e 2014T3), quando ocorre aumento do IPT em relação ao ano anterior.

No contraste entre o período “Pré” vs. “Pós” implantação dos MILD (maior contraste esperado considerando a possibilidade de impacto da intervenção), 16 dos 20 municípios analisados apresentaram redução média do IPT, variando entre -21,6%, em Careiro (Amazonas-AM), e -93,9%, em Jacareacanga (PA) (Tabela 9). As exceções identificadas nessa tendência foram três municípios do estado do AM (Barcelos, Iranduba e Lábrea), e um município em Roraima (RR) (São João da Baliza). Os municípios de Barcelos (AM) e Iranduba (AM) apresentaram incremento do IPT em todos os períodos de comparação. O município de Lábrea (AM) surpreendeu pelas magnitudes de crescimento do IPT a despeito da instalação de MILD: de 159,9% na comparação “Pré” vs. “Intervenção” e de 140,8% na comparação “Pré” vs. “Pós” instalação de MILD. O município de São João da Baliza apresentou também incremento médio no IPT nas comparações “Pré” vs. “Intervenção” (62,7%) e “Pré” vs. “Pós” (44,0%), porém mais discretos.

Em análise bruta, os resultados do teste pareado de Wilcoxon para diferença de médias indicou diferenças estatisticamente significativas entre as médias de IPT entre os períodos “Pré” e “Pós” a instalação dos MILD, com uma redução de aproximadamente 11,3 (IC 95%=2,36 a 20,21) casos de malária por 1.000 habitantes (Tabela 10). De maneira semelhante, as demais comparações para as diferenças de médias de IPT foram também significativas para os períodos “Intervenção” vs. “Pós” e para o período “Pré” vs. “Intervenção”.

A Tabela 11 apresenta os resultados da análise GEE que investiga o impacto estimado da instalação de MILD no risco de infecção por malária, ajustando pelas tendências temporais de redução histórica da incidência da doença (variável=ano), sazonalidade (variável=trimestre) e as possíveis variáveis confundidoras. As variáveis explicativas que atenderam à definição de confundidoras por alterar o coeficiente estimado da variável de interesse (instalação de MILD) foram percentual de ocupados no setor extrativo mineral e a proporção de pobres em cada município. Mantendo-se constante as demais variáveis incluídas no modelo GEE, é possível observar um gradiente de redução média no IPT nos períodos de “Intervenção” (de -4,05 casos por 1.000 habitantes, $p=0,225$) e “Pós” intervenção (de -8,34 casos por 1.000 habitantes, $p=0,078$), comparados com o período “Pré” intervenção (instalação dos MILD). Embora essa variável (intervenção=instalação de MILD) determine uma redução

no IPT não estatisticamente significativa ($p=0,205$), do ponto de vista matemático, o gradiente de redução, mesmo após considerar as variáveis do modelo, é bastante relevante do ponto de vista epidemiológico e de formação de evidências preliminares sobre o impacto desse tipo de estratégia de controle vetorial. Quanto à sazonalidade da malária nesses municípios, observa-se que o segundo trimestre mostra-se associado a uma redução no IPT em relação ao primeiro trimestre, enquanto que o terceiro e quarto trimestres mostram-se associados com aumento no IPT em relação ao primeiro trimestre. Quanto à tendência histórica, com exceção do ano de 2010, onde o IPT tende a crescer em aproximadamente 9 casos de malária por 1.000 habitantes, comparado com o ano anterior, os demais anos de notificação apresentam tendência de redução do IPT (em contraste com o ano de 2009). Os municípios que tendem a apresentar maior percentual de ocupados no setor extrativo mineral apresentam aumento médio estatisticamente significativo no IPT de 1,2 casos por 1.000 habitantes ($1,21$; $IC95\%=0,85$; $1,56$; $p < 0,001$).

Discussão

Este estudo teve por finalidade investigar preliminarmente o impacto no risco de infecção por malária relacionado ao período “Pós” distribuição e instalação de mosquiteiros impregnados com inseticidas de longa duração (MILD) em municípios endêmicos selecionados da região da Amazônia Brasileira. Observou-se uma redução de aproximadamente 4 casos de malária para cada 1.000 habitantes durante o período de instalação dos MILD, quando comparado com o período “Pré” instalação. No período “Pós” instalação, comparando-se com o período “Pré”, a redução média no número de casos foi ainda maior: -8 casos de malária para cada 1.000 habitantes. Esses resultados no entanto não apresentaram significância estatística. Ainda assim, dado o pequeno tamanho amostral (20 municípios), essas evidências preliminares podem ser consideradas extremamente importantes do ponto de vista do impacto da intervenção, pois apresenta um gradiente plausível de redução no risco de infecção por malária durante e após a instalação dos MILD. Além disso, esses resultados estimados de impacto nesta análise vão além do que seria esperado pela redução da incidência da malária observada nos últimos anos na região da Amazônia Brasileira, uma vez que essas estimativas foram calculadas

controlando o efeito da tendência histórica (pela variável ano) e corrigindo por efeitos sazonais (pela variável trimestre) característicos da malária, dentre outros fatores associados a incidência da doença.

De fato, o índice parasitário trimestral (IPT) médio reduziu ao longo dos anos estudados, principalmente na segunda parte do período de investigação, ou seja, entre os anos de 2012 e 2014. Essa desaceleração no risco de infecção por malária tem sido observada na última década em vários países considerados endêmicos para a doença (WHO, 2015), entre eles o Brasil (Lapouble 2014, Lima et al, 2016 *in press*). Segundo a Organização das Nações Unidas, entre os anos de 2000 e 2015, 56 países membros da organização ultrapassaram a Meta de Desenvolvimento do Milênio de 2000 de reduzir em 75% os casos incidentes de malária em quinze anos (WHO, 2015). No Brasil, o resultado de um estudo recente aponta para uma marcada ampliação das áreas sem transmissão da doença nesta Amazônia Brasileira, passando de 15,6% dos municípios da região entre os anos de 2003 e 2004 para 31,7% dos municípios nos anos de 2008 e 2009 (Duarte et al, 2014). Outro estudo mostra que no estado do Amazonas entre os anos de 2003 e 2010 houve uma redução de aproximadamente 21,7% no número de municípios endêmicos no estado, em função de iniciativas adotadas para reduzir a incidência da malária e a implementação de ações de controle vetorial (Braz et al 2014). Medidas documentadas em outros estudos envolvendo o trabalho de parceria entre municípios, estados e o Ministério da Saúde, focando na prevenção e controle da doença, na ampliação do acesso ao diagnóstico e tratamento oportunos, e na distribuição de MILD podem, também, estar relacionadas com êxito na redução da malária nesta região (Griffing et al, 2015; Brasil, 2015).

Os municípios analisados dos estados de Rondônia e Pará apresentaram redução no risco de infecção por malária em todas as comparações realizadas entre os períodos “Pré”, “Intervenção” e “Pós”. O estado de Rondônia, entre os anos de 2004 e 2013, apresentou tendência de queda sustentável no índice parasitário anual de 21,7%, de tal forma que o estado chegou a participar com cerca de 8,6% de todos os casos de malária registrados na Amazônia Brasileira, comparado com 24,0% em 2003 (Lima et al. 2016 *in press*). Fatores como a melhora nos indicadores socioeconômicos, redução da taxa de desemprego, redução nos níveis de desmatamentos, exploração mineral, áreas de garimpo e

assentamentos desordenados podem ter contribuído para redução da incidência da malária (Teles et al., 2013,; Reis et al., 2015b). Por outro lado, alguns municípios no estado do Amazonas, ao contrario da tendência esperada de redução no risco de infecção por malária nos períodos de “Intervenção” e “Pós” instalação dos MILD, tiveram um aumento no índice parasitário trimestral. Os municípios de Barcelos, Careiro, Iranduba, e São Gabriel da Cachoeira apresentaram aumento na variação do índice de até 63,78% no período “Pós” instalação comparado com o período de “Intervenção”. Segundo o boletim epidemiológico da Secretaria de Vigilância Sanitária do MS que divulgou os resultados do monitoramento de casos de malária no ano de 2014, os municípios de Barcelos e São Gabriel da Cachoeira são considerados de alto risco para infecção por malária (Índice Parasitário Anual - IPA ≥ 50) e houve sinalização de surto da doença durante o período (Brasil, 2014). Iranduba apesar de ser considerado um município de médio risco ($50 > \text{IPA} \geq 10$) também recebeu identificação de surto de malária em 2014, assim como o município de Careiro considerado de baixo risco ($\text{IPA} < 10$). O período em que os surtos ocorreram coincide com o período “Pós” instalação os MILD levantando dúvidas a respeito da sua efetividade nessas regiões, sobre a frequência de utilização ou possíveis barreiras culturais para a utilização dos MILD, ou até mesmo sobre a possibilidade de que os surtos tenham ocorrido em outros distritos dentro dos municípios, porém que não tenham sido alvo da instalação dos MILD. Estudos futuros devem investigar essas questões com maior detalhe.

Na análise não ajustada pelas variáveis de confundimento, pode-se observar alteração estatisticamente significativa para quase todas as comparações do IPT médio entre os períodos “Pré” e “Pós” instalação ($p = 0,014$). Os períodos “Pré” vs. “Intervenção” e “Intervenção” vs. “Pós” foram marginalmente significativos na comparação do IPT médio tanto para o teste paramétrico como para o não paramétrico. Esses resultados, no entanto, poderiam ser apenas consequência da tendência de redução do risco de infecção por malária na região da Amazônia Brasileira observada na última década (Lima et al, 2016; Lapouble et al, 2015; Duarte et al, 2014). Outros fatores também poderiam intervir nesses resultados. Dessa forma, em virtude do efeito temporal sobre o risco de infecção da doença e dos efeitos sazonais sabidamente relacionados à malária e demais variáveis associadas à

desigualdade social e pobreza que podem interferir no aumento ou redução do número de casos, decidiu-se considerar os resultados da análise ajustada do efeito da instalação dos MILD sobre o índice parasitário. Assim o modelos GEE controlado pelo efeito temporal de redução no número de casos, e pela sazonalidade, proporção de ocupados no setor extrativo mineral e proporção de pobres foi utilizado. Esta técnica de modelagem pode ser utilizada em estudos epidemiológicos de dados em forma de painéis, além de adequada para medidas repetidas onde a hipótese de independência não pode ser assumida (Hanley et al, 2003).

Após os ajustes referidos, o modelo GEE final permitiu verificar que o número de casos de malária nos trimestres onde foram instalados os MILD apresentaram uma redução média de 4 casos para cada 1.000 habitantes, comparado com o período anterior à instalação (sem significância estatística). Durante o período “Pós” instalação, quando comparado com o período “Pré” instalação, a redução média no número de casos de malária para cada 1.000 habitantes foi de aproximadamente 8 casos, duas vezes maior que o período de instalação (marginalmente não significativa; $p = 0,078$). Esses resultados descrevem um gradiente plausível protetor do efeito da instalação dos MILD, mesmo após ajustado pelos efeitos temporal, sazonal e de outros fatores associados à malária. Esse gradiente (ainda que marginalmente não significativo) deve ser considerado de importante relevância sob o ponto de vista epidemiológico, e constitui em evidências preliminares de que as ações de distribuição e instalação de MILD podem ter impacto na redução do risco de infecção por malária nos municípios da região da Amazônia Brasileira. Esses achados corroboram com evidências da literatura de países endêmicos para a malária (Alexander et al, 2004; Lengeler,2004; Killeen et al, 2007; Hawley et al, 2003). Ainda assim, outros estudos na região da Amazônia Brasileira devem ser realizados, de preferência estudos onde a intervenção possa ser aferida com acuidade em maior número de municípios e onde grupos controle de municípios possam ser identificados e incluídos no estudo..

Este estudo possui algumas limitações que merecem destaque. Aquelas inerentes à natureza dos dados secundários, os quais foram utilizados nesta análise. Sessenta por cento dos município inicialmente elegíveis para receber e instalar os MILD não foram incluídos na análise devido à falta de informação.

Esse fato pode ter introduzido certo viés de seleção na análise. No entanto, acredita-se que o mesmo tenha sido não diferencial (não afetado pela resposta em termos de incidência da malária naqueles locais). Esse viés é mais provável de ser em direção à hipótese nula, não explicando as associações encontradas. Por fim, a impossibilidade em identificar municípios que não instalaram MILD durante o período de estudo, porém que atendessem aos critérios de elegibilidade para instalação dos MILD (grupo controle), constitui-se outra limitação para o delineamento deste estudo. Esse grupo poderia melhorar o ajuste de variáveis confundidoras.

No entanto, o delineamento deste estudo permitiu, ainda que de forma preliminar, estimar o impacto da intervenção com foco na comparação “Pré” *versus* “Pós” intervenção para os 20 municípios que tinham acuradas informações da instalação dos MILD, e ainda ajustar pelas tendências temporais (histórica e sazonal) e outros fatores relacionadas ao risco de infecção por malária.

Conclusão

Este é o primeiro estudo brasileiro que avaliou a distribuição de MILD na Amazônia Brasileira com ampla abrangência de área de estudo no período de 2009 a 2014. Os resultados apontam gradiente de impacto compatível com a hipótese de proteção desta medida. Embora apenas marginalmente não-significativa, a força de associação resultante do efeito dos períodos “Pré” e “Pós” instalação dos MILD sobre o IPT dos municípios, evidenciada pelo gradiente observado na análise, deve ser considerada um importante resultado. O ajuste do efeito da redução histórica da incidência da doença, sazonalidade e as variáveis confundidoras (percentual de ocupados no setor extrativo mineral e proporção de pobres) confere maior robustez a esses achados. Os resultados deste estudo auxiliam na construção de conhecimento acerca do impacto dos MILD na região da Amazônia Brasileira, e aponta para a necessidade de se realizar estudos epidemiológicos de acompanhamento e monitoramento dessa intervenção como forma de medida de controle da malária e controle vetorial.

REFERÊNCIAS:

- ALEXANDER N, RODRÍGUEZ M, PÉREZ L, CAICEDO JC, CRUZ J ET AL. 2005. Case-control study of mosquito nets against malaria in the Amazon region of Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2005 Jul;73(1):140-8.
- BRASIL. 2008. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia para Gestão Local do Controle da Malária. Diagnóstico e Tratamento. 2008. (Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_gestao_local_controle_malaria.pdf)
- BRASIL. 2010. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 448 p.: il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde).
- BRASIL. 2011. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Malária. Nota técnica nº 037/2011/CGPNM /DEVIT/SVS/MS. Instalação de mosquiteiros impregnados com inseticida de longa duração e ações de educação em saúde e mobilização social.
- BRASIL. 2013. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico de 2013. Brasília; 2013. (Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/_periodicos/boletim_epidemiologico_numero_1_2013.pdf)
- BRASIL. 2015. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - Malaria: Monitoramento dos casos no Brasil em 2014. Ministry of Health. Brazil. Brasília; 2015.
- BRAZ RM, GUIMARAES RF, JUNIOR OAC, TAUIL PL. Dependência espacial das epidemias de malária em municípios da Amazônia Brasileira. *Rev. Bras. de Epidem.* 2014; 615-628.
- DIGGLE PJ, LIANG KY, ZEGER SL. Analysis of longitudinal data. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 1994.
- DUARTE EC, RAMALHO WM, TAUIL PL, FONTES CJF, PANG L. The changing distribution of malaria in the Brazilian Amazon, 2003-2004 and 2008-2009. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014; 47(6):763–9.
- GRIFFING SM, TAUIL PL, UDHAYAKUMAR V, SILVA-FLANNERY L. A historical perspective on malaria control in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015; 110:1–18.
- HANLEY JA, NEGASSE Abdissa, EDUARDES MD, FORRESTER Janet. Statistical Analysis of Correlated Data Using Generalized Estimating Equations: An Orientation. *Am J Epidemiol* 2003;157:364–375
- HAWLEY WA, PHILIPS-HOWARD PA, TER KUILE FO, TERLOUW DJ et al. Community-wide effects of permethrin-treated bed nets on child mortality and

malaria morbidity in Western Kenya. *Am J Trop Med Hyg.* 2003 Apr; 68(suppl 4): 121-7.

KILLEEN GF, SMITH TA, FERGUSON HM, MSHINDA H, ABDULLA S, LENGER C. Preventing childhood malaria in Africa by protecting adults from mosquitoes with insecticide-treated nets. *PLoS Medicine.* 2007 Jul;4(7):229.

LAPOUBLE OMM, SANTELLI ACFS, MUNIZ-JUNQUEIRA MI. 2015. Epidemiological situation of malaria in the Brazilian Amazon region, 2003 to 2012. *Rev Panam Salud Publica.* 2015;38(4):300–6.

LENGELER C. 2004. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews:* CD000363.

LIANG KY, ZEGER SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986;73:13–22.

LIMA ISF, LAPOUBLE OMM, DUARTE EC. Time trend analysis and the distribution change of malaria cases in the Brazilian Amazon region, 2004-2013. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2016 (Vol.111(12) - *in press*)

REIS IC, CODEÇO CT, DEGENER CM, KEPPELER EC, MUNIZ MM, OLIVEIRA FGS, et al. Contribution of fish farming ponds to the production of immature *Anopheles* spp. in a malaria-endemic Amazonian town. *Malar J.* 2015b; 14(452): 1-12

SANTOS JB, SANTOS F, MARSDEN P, TOSTA CE, ANDRADE ALSS, MACEDO V. 1998. Ação de mosquiteiros impregnados com deltametrina sobre a morbidade da malária em uma área da Amazônia Brasileira. *Rev Soc Bras Med Trop* 31(1):1-9.

SANTOS JB, SANTOS F, MACÊDO V. 1999. Variação da densidade anofélica com o uso de mosquiteiros impregnados com deltametrina em uma área endêmica de malária na Amazônia Brasileira. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, 15(2):281-292

TELES CBG, BASANO SA, ZAGONEL-OLIVEIRA M, CAMPOS JJ, OLIVEIRA AFJ, FREITAS RA, et al. Epidemiological aspects of American cutaneous leishmaniasis and phlebotomine sandfly population, in the municipality of Monte Negro, State of Rondônia, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013; 46(1): 60-66.

VIEIRA, GD; BASANO, S.A.; KATSURAGAWA T.H. & CAMARGO, L.M.A. - Insecticide-treated bed nets in Rondônia, Brazil: evaluation of their impact on malaria control. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 56(6): 493-7, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) 2007. Inseticide-treated mosquito nets: a WHO position statement. Geneva: WHO; 2007. 10p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) 2015. World malaria report 2015. Geneva.

ZEGER SL, LIANG KY. The analysis of discrete and continuous longitudinal data.
Biometrics 1986;42:121–30.

TABELA 7 - Variáveis potencialmente relacionadas com risco de infecção por malária

Variáveis de ajuste	Nº municípios	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Taxa de analfabetismo	20	15,3	8,4	3,9	38,5
Taxa de desemprego	20	6,3	1,8	3,6	10,8
Índice de Gini	20	0,6	0,1	0,5	0,8
Proporção de pobres	20	36,6	18,4	7,9	70,8
Percentual dos ocupados no setor agropecuário	20	32,0	15,5	1,3	51,9
Percentual dos ocupados no setor extrativo mineral	20	2,3	5,7	0,0	24,9
Percentual da população que vive em domicílios com densidade superior a 2 pessoas por dormitório	20	54,3	16,9	24,7	87,6
Índice de Desenvolvimento Humano Municipal	20	0,6	0,1	0,5	0,7
Proporção de população rural	20	42,6	20,9	0,5	83,8

TABELA 8 – Índice parasitário trimestral (IPT) médio segundo trimestre e ano de notificação (número de casos médio por 1.000 habitantes)

Anos	Trimestre	Índice parasitário trimestral médio	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
2009	1	19,6	14,2	1,8	50,5
	2	18,3	14,5	3,0	57,4
	3	24,8	20,8	3,5	76,6
	4	22,7	22,4	2,9	100,9
2010	1	28,9	32,8	3,1	133,5
	2	28,0	31,0	2,2	135,9
	3	28,6	31,2	2,7	134,1
	4	35,9	40,6	1,6	134,4
2011	1	21,5	23,5	1,9	88,3
	2	17,5	20,6	1,5	80,3
	3	22,3	24,0	3,5	98,2
	4	22,8	27,2	1,9	100,1
2012	1	14,7	12,7	1,4	48,2
	2	14,1	11,9	1,3	38,6
	3	16,3	12,8	1,9	41,6
	4	14,3	14,5	1,4	61,7
2013	1	13,2	14,8	0,9	51,4
	2	11,9	12,0	0,6	37,4
	3	10,6	10,1	1,1	39,7
	4	5,3	4,5	0,7	14,2
2014	1	10,1	10,9	0,5	36,3
	2	8,9	12,6	0,3	43,8
	3	12,3	17,5	0,9	74,9
	4	10,1	12,1	0,2	38,0

TABELA 9 – Variação do índice médio parasitário trimestral (IPT) médio nos períodos “Pré”, “Intervenção” e “Pós”

UF	Município	IPT Médio			Variação do IPT Médio (%)		
		Pré	Interv.	Pós	Pré vs. Interv.	Pré vs. Pós	Interv. vs. Pós
Rondônia	110010_Guajará-Mirim	6,1	3,9	2,3	-35,1	-62,7	-42,4
	110013_Machadinho D'Oeste	18,6	9,2	3,9	-50,4	-79,2	-58,1
	110020_Porto Velho	11,1	10,6	3,7	-4,2	-66,5	-65,1
	110045_Buritis	4,5	1,7	0,9	-61,4	-78,1	-43,3
	110080_Candeias do Jamari	41,9	34,7	13,5	-17,2	-67,7	-60,9
	110110_Itapuã do Oeste	13,7	3,6	2,2	-73,7	-83,7	-37,9
Amazonas	130040_Barcelos	25,1	34,4	36,6	37,2	45,9	6,3
	130110_Careiro	5,4	2,6	4,2	-52,1	-21,6	63,8
	130185_Iranduba	5,6	5,7	7,8	0,9	38,3	36,9
	130240_Lábrea	13,6	35,5	32,8	159,9	140,8	-7,4
	130260_Manauas	2,5	1,4	1,0	-44,7	-58,6	-24,9
	130353_Presidente Figueiredo	7,2	7,8	3,9	8,5	-46,0	-50,2
	130360_Santa Isabel do Rio Negro	11,3	12,9	4,2	14,5	-62,9	-67,6
	130380_São Gabriel da Cachoeira	35,6	20,8	26,6	-41,5	-25,2	27,8
Roraima	140017_Cantá	45,1	3,4	5,1	-92,5	-88,8	49,7
	140050_São João da Baliza	17,3	28,2	24,9	62,7	44,0	-11,5
Pará	150360_Itaituba	24,1	16,5	10,9	-31,3	-54,8	-34,1
	150375_Jacareacanga	66,3	8,7	4,1	-86,9	-93,9	-53,3
	150548_Pacajá	26,9	11,1	3,7	-58,6	-86,1	-66,4
Amapá	160050_Oiapoque	48,4	7,6	12,1	-84,3	-74,9	59,2

Interv. = Intervenção

TABELA 10 – Variação do índice parasitário trimestral (IPT) médio (por 1.000 habitantes) nos períodos “Pré”, “Intervenção” e “Pós”, em municípios (n=20) submetidos à instalação de mosquiteiros impregnados, Amazônia Brasileira, 2009-2014

Períodos de comparação	IPT médio	IC 95%		valor de p ¹
Pré	21,5	13,3	29,8	
Intervenção	13,0	7,6	18,4	
Diferença	8,5	-0,3	17,4	0,048
Pré	21,5	13,3	29,8	
Pós	10,2	5,1	15,4	
Diferença	11,3	2,4	20,2	0,014
Intervenção	13,0	7,6	18,4	
Pós	10,2	5,1	15,4	
Diferença	2,8	0,1	5,5	0,048

¹ Teste de Wilcoxon pareado.

TABELA 11 – Impacto da distribuição de MILD a partir da análise de regressão utilizando *Generalized Estimating Equations* (GEE): o índice parasitário trimestral (por 1.000 habitantes) é a variável de desfecho. Municípios selecionados da Amazônia Brasileira (n=20), 2009-2010

Variável	Não Ajustado			Ajustado				
	Coef.	95% IC		Valor de p	Coef.	95% IC		Valor de p*
Intercepto	20,69	13,44	27,93	<0,001*	11,14	-0,83	23,12	0,068
Período de Intervenção (p = 0,205)								
Pré	referência	-	-	-	-	-	-	-
Intervenção	-5,92	-12,58	0,72	0,081	-4,05	-10,59	2,49	0,225
Pós	-12,60	-20,65	-4,56	0,002*	-8,34	-17,63	0,95	0,078
Trimestre (p < 0,001)								
Primeiro	referência	-	-	-	-	-	-	-
Segundo	-1,25	-4,33	1,82	0,426	-1,34	-4,40	1,71	0,387
Terceiro	2,12	-0,98	5,23	0,180	1,78	-1,27	4,84	0,251
Quarto	1,82	-0,53	4,19	0,130	1,38	-0,95	3,72	0,245
Ano (p = 0,008)								
2009	referência	-	-	-	-	-	-	-
2010	8,99	-1,40	19,39	0,090	8,99	-1,40	19,39	0,090
2011	-0,03	-7,30	7,24	0,993	-0,12	-7,29	7,04	0,973
2012	-2,88	-9,35	3,58	0,382	-4,08	-10,43	2,26	0,207
2013	-3,44	-11,85	4,97	0,423	-6,03	-14,82	2,76	0,179
2014	-0,69	-9,16	10,53	0,891	-3,24	-14,40	7,91	0,569
Percentual dos ocupados no setor extrativo mineral (p < 0,001)	1,25	0,81	1,69	<0,001*	1,20	0,85	1,56	<0,001*
Proporção de pobres (p = 0,147)	0,21	-0,09	0,52	0,166	0,19	-0,07	0,45	0,147

Coef. = coeficiente

* Ajustado pelo efeito das variáveis sazonalidade (trimestre), tendência histórica (ano), proporção de ocupados no setor extrativo mineral e proporção de pobres.

CAPÍTULO 4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo analisou mais de 3,3 milhões de casos de malária originados de seis estados (Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia e Roraima) da região da Amazônia Brasileira e notificados ao sistema de informações SIVEP – Malária, nos anos de 2004 a 2013. Foi possível demonstrar a utilidade dessa fonte de dados para caracterizar casos, avaliar tendências e realizar estudos analíticos.

Foi possível demonstrar ainda uma clara tendência de redução do índice parasitário anual da malária (IPA) nesse conjunto de estados entre os anos de 2004 e 2013. Essa tendência de redução repercutiu em todos os seis estados da região onde se concentram 98% de todos os casos de malária, porém em diferentes magnitudes e com diferentes períodos de duração. O estado de Rondônia, apresentou a maior redução média anual do IPA (-21,7%) no período de estudo. Os estados do Amapá, Amazonas, e Roraima também apresentaram reduções sustentadas do IPA, porém em menores magnitudes, variando entre -9,8% e -16,5% ao ano. Em contrapartida, o estado do Pará demonstrou redução relevante no IPA, porém apenas recentemente, entre os anos de 2012 e 2013 (-70,4%). Finalmente o estado do Acre, no período completo do estudo, apresentou tendência de redução do IPA bastante discreta e sem significância estatística (-2,3%).

Esse panorama diverso da redução do IPA entre os principais estados responsáveis pelos casos de malária na região aponta para a tarefa de se estabelecer e aperfeiçoar estratégias integradas entre os diversos níveis de gestão do Sistema Único de Saúde (federal, estadual e municipal). Estas devem ser sustentadas e prioritariamente baseadas em evidências e na caracterização detalhada do problema e de seus fatores de risco na esfera local. Por exemplo, é importante observar as mudanças ocorridas no perfil dos pacientes diagnosticados com malária, a exemplo do incremento proporcional de mulheres e de pessoas mais escolarizadas entre os casos notificados ao Sistema de Informação (SIVEP-Malária). Conhecer as populações mais vulneráveis à doença e as alterações nas características desses grupos ao longo do tempo é de grande valia para o delineamento de ações focadas no

diagnóstico e tratamento oportunos para a malária e estratégias de controle vetorial na região.

A proporção de pacientes com tratamento oportuno para a malária é um dos principais indicadores de controle da malária adotado pelo Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM). Essa estratégia é de suma importância para reduzir a disponibilidade de portadores humanos para infecção nos vetores, interromper o ciclo de transmissão da doença e atuar como medida de prevenção secundária, prevenindo que casos de malária evoluam para formas graves da doença podendo levar a óbito. Conhecer os fatores associados a este indicador torna-se particularmente relevante para a busca de aprimoramento dessa estratégia.

O presente estudo verificou que, entre os anos de 2004 e 2013, aproximadamente 40,0% dos casos de malária notificados nos seis estados estudados tiveram o tratamento iniciado em até 24 horas após o início dos sintomas. Além disso os resultados apontam para melhora desse indicador em anos mais recentes: nos modelos ajustados foi identificada maior probabilidade de tratamento oportuno entre os casos notificados nos anos de 2012 e 2013, em contraste com os do ano de 2009. Além disso, tiveram maior probabilidade de ter um tratamento oportuno para a malária as crianças e jovens menores de 14 anos, as pessoas residentes nos estados do Acre, Rondônia ou Roraima, com menor nível de escolaridade e identificadas pela de detecção ativa de sintomáticos.

Como esperado, casos detectados e notificados ao Sivep-Malária através de detecção ativa tendem a iniciar o tratamento para a malária, em média, mais cedo (em menos tempo desde o início dos sintomas) do que aqueles identificados por demanda passiva aos serviços de saúde. Nesse sentido a estratégia de utilização de testes rápidos para diagnóstico da malária, que cresceu ao longo dos anos investigados neste estudo, pode ser um dos responsáveis desses achados. Reflexão sobre o acesso e acolhimento de pacientes com malária nos serviços de saúde de rotina existentes, em especial na rede de atenção básica, também deve ser priorizada, entendendo que podem vencer as barreiras para o alcance de melhores resultados para esse indicador estratégico do PNCM.

Outro achado relevante que merece reflexão é a associação encontrada entre maior probabilidade de tratamento oportuno e menor escolaridade. Esse resultado pode refletir uma maior efetividade do SUS em atingir esse objetivo (onde os pacientes tem, em média, menor nível de escolaridade), e a maior demora na suspeição, diagnóstico e tratamento da malária nos serviços de saúde privados (onde a população atendida tem, em média, maior escolaridade). Embora estudos mais detalhados desse tema sejam necessários, é importante destacar a necessidade de capacitar, alertar e instrumentalizar a rede privada para atenção oportuna dos casos de malária na região Amazônica, particularmente em áreas livres de transmissão da doença.

Alinhadas ao tratamento e diagnóstico oportunos para a malária, as estratégias de controle vetorial também listam entre as principais medidas de vigilância e controle fomentadas pelo PNCM para as áreas endêmicas brasileiras. A distribuição e instalação de mosquiteiros impregnados de longa duração (MILD), juntamente com borrifação com inseticidas com efeito residual intradomiciliar, estão entre as principais ações de controle vetorial recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para regiões endêmicas para a malária. De fato, a instalação e uso de MILD é potencialmente relevante não apenas como medida de proteção individual, mas como medida coletiva para controle vetorial a partir de seu efeito na redução da densidade de vetores e redução de sua expectativa média de vida ao ter contato com o inseticida contido nos mosquiteiros e do contato dos vetores com as pessoas.

No ano de 2011 o Brasil comprou e distribuiu 1,1 milhão de MILD para distribuir e instalar nos municípios considerados de maior atenção para o risco de infecção por malária, entre outros fatores. No entanto, o impacto desta intervenção na redução do risco de infecção por malária nas regiões endêmicas da Amazônia Brasileira não foi ainda devidamente aferido em nenhum estudo de abrangência regional. Evidentemente, essa medida tem potencial de ser efetiva como demonstrado em outros países. No entanto, a adesão ao uso dos MILD modificada por questões culturais e ambientais, o manuseio inadequado dos MILD, a queda de efetividade do inseticida utilizado devido ao clima da Amazônia, a instalação e o uso inadequados e o tipo de transmissão da doença predominante (intradomiciliar, peri ou extradomiciliar) e comportamento vetorial específico (horário de maior atividade dos vetores, e outros hábitos de repouso

por exemplo), podem ser importantes barreiras para se atingir a efetividade e impacto esperados. Assim, é de grande relevância a realização de avaliações ao longo do tempo e em diversos locais.

Este estudo utilizou como unidades de análise todos os municípios que receberam MILD advindos do governo federal no período de 2011 a 2014 e que tinham informações de recebimento e data de instalação dos MILD. O objetivo foi investigar se a ação de distribuição e instalação de MILD entre alguns municípios endêmicos e previamente selecionados da região da Amazônia Brasileira foi capaz de reduzir o risco de infecção por malária durante os períodos de “Instalação” e “Pós” instalação, comparado com o período “Pré” instalação dos MILD. A partir de modelos estatísticos capazes de controlar os efeitos sazonais da doença, a reconhecida tendência temporal de redução no risco de infecção da malária observada de modo geral nos estados da região na última década, e o efeito de variáveis de confundimento relevantes (proporção de ocupados no setor extrativo mineral e a proporção de pobres), foi possível observar evidência de impacto dessa estratégia: uma redução média de aproximadamente 4 casos de malária por 1.000 habitantes durante o período de instalação quando comparado com o período “Pré” instalação dos MILD ($p=0,225$); e uma redução média de aproximadamente 8 casos de malária por 1.000 habitantes durante o período “Pós” instalação, quando comparado com o período “Pré” instalação dos MILD ($p=0,078$). Embora não estatisticamente significativos, esses resultados preliminares sobre o impacto dos MILD são extremamente importantes do ponto de vista epidemiológico, pois apresenta um gradiente plausível de redução no risco de infecção por malária durante e após a instalação dos MILD, ainda que ajustado por variáveis explicativas associadas ao risco de infecção por malária na população de estudo. Vale lembrar o pequeno tamanho amostral utilizado no estudo e que, nesse contexto, não devem ser desprezados os resultados com significância marginal ($p=0,07$).

Diferentes estudos publicados abordaram a efetividade e impacto dos MILD instalados em residências de países na África subsaariana, Ásia e Américas. No entanto, pouco se sabe sobre a sua efetividade quanto ao controle vetorial e impacto na redução do risco de infecção por malária nas regiões endêmicas da Amazônia Brasileira. Os resultados do presente estudo auxiliam na formação de conhecimento acerca deste assunto e apontam para a

plausibilidade de impacto dessa medida. Ainda assim ressalta-se a necessidade de se realizar mais estudos de acompanhamento e monitoramento dessa estratégia em áreas endêmicas do Brasil.

Em conclusão, os achados desses três estudos são complementares, e colaboram com maior compreensão das tendências da malária no Brasil, ao mesmo tempo que permitem identificar grupos mais expostos à doença e ao tratamento oportuno e indica a plausibilidade de impacto da estratégia de MILD na região Amazônia brasileira.

Como recomendações podemos indicar:

- a necessidade identificar e implantar estratégias para o alcance dos grupos mais vulneráveis para o tratamento oportuno da malária, incluindo ampliação da detecção ativa e ampliação, capacitação e maior acolhimento dos pacientes com suspeita de malária na rede de atenção, em particular da atenção básica,
- a necessidade de ampliar o alerta dos profissionais da rede privada para o diagnóstico e tratamento da malária, em especial nas áreas sem transmissão da doença,
- a necessidade de persistir na estratégia dos MILD, ainda baseado em evidências preliminares de seu impacto, além da necessidade de maior aprofundamento dos estudos de avaliação das estratégias de controle vetorial, em particular de MILD, na região da Amazônia Brasileira, a fim de oferecer informações consistentes para avançar em direção ao controle e eliminação deste problema persistente em nossas populações.