

Universidade Federal de Mato Grosso
Instituto de Saúde Coletiva
Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva

Aspectos epidemiológicos da malária por
***Plasmodium vivax* no Brasil**

Dione Viero Viana

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientadora: Profa Dra. Marina Atanaka dos Santos

Cuiabá

2013

Aspectos epidemiológicos da malária por *Plasmodium vivax* no Brasil

Dione Viero Viana

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Mato Grosso para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientadora: Profa Dra. Marina Atanaka dos Santos

Cuiabá

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.

V665a Viero Viana, Dione.
Aspectos epidemiológicos da malária por Plasmodium vivax no Brasil /
Dione Viero Viana. -- 2013
88 f. : il. color. ; 30 cm.

Orientador: Profa. Dra. Marina Atanaka dos Santos.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Mato Grosso,
Instituto de Saúde Coletiva, Programa de Pós-Graduação em Saúde
Coletiva, Cuiabá, 2013.
Inclui bibliografia.

1. Plasmodium Vivax - Malária. 2. Comportamento e vigilância
epidemiológica. 3. Sazonalidade climática. 4. Internação - Óbitos -
Letalidade. 5. Brasil. I. Título.

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



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
Avenida Fernando Corrêa da Costa, 2367 - Boa Esperança - Cep: 78060900 - CUIABÁ/MT
Tel : (65) 3615-8884 - Email : secmsc.ufmt@gmail.com

FOLHA DE APROVAÇÃO

**TÍTULO : "Aspectos Epidemiológicos da Malária por *Plasmodium vivax* no
Brasil"**

AUTOR: Mestrando DIONE VIERO VIANA

Dissertação defendida e aprovada em 03 / 05 / 2013

Composição da Banca Examinadora:

Presidente Banca / Orientadora: Doutora MARINA ATANAKA DOS SANTOS
Instituição: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO

Examinador Interno: Doutor EMERSON SOARES DOS SANTOS
Instituição: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO

Examinador Externo: Doutor PEDRO LUIZ TAUIL
Instituição: UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB

CUIABÁ, 03 / 05 / 2013

*Dedico este trabalho à minha mãe,
Jante Maria Viero por partilhar
comigo mais esta vivencia. Mãe,
obrigado por sua presença, incentivo e
esperança para continuar com meus
objetivos.*

*A todos os mestres que contribuíram
para o meu crescimento acadêmico.*

AGRADECIMENTOS

Ao final desta jornada, um olhar para o percurso que representou a realização de um projeto de vida, caminho que me fez compreender que os momentos de certezas e incertezas pelos quais passei neste processo de amadurecimento, que contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

Agradeço a Deus pelo dom da vida, força e sabedoria que nos concede a cada amanhecer.

À Profa. Dra. Marina Atanaka dos Santos pelas orientações, confiança e disposição.

A todos os membros que contribuíram na trajetória e idealização desta dissertação, minha gratidão à Profa. Dra. Eliane Ignotti, Prof. Cor Jesus Fernandes Fontes e Prof. Dr. Mariano Martínez Espinosa.

Aos professores que atenderam ao convite para compor a banca de defesa, as valorosas contribuições do Prof. Dr. Pedro Luiz Tauil e Prof. Dr. Emerson Soares dos Santos que estiveram presentes na etapa final e tão decisiva desse percurso.

À Pró-reitora de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT.

Aos professores da Pós-graduação do Instituto de Saúde Coletiva, colegas e amigos tão especiais, dentre tantos outros pessoas que lembrarei com muito carinho e respeito. Pessoas estas que proporcionaram novas experiências e conhecimento nesta etapa da minha vida.

Aos funcionários da Secretaria do ISC/UFMT, especialmente a Jurema e Hailton pela maneira atenciosa que sempre me atenderam.

Por fim, agradeço de modo singelo a todos aqueles que de alguma maneira contribuíram para o meu conhecimento e na construção da minha formação acadêmica.

Obrigado pela força, incentivo e colaboração de todos vocês!

Viana, DV. Aspectos epidemiológicos da malária por *Plasmodium vivax* no Brasil [dissertação de mestrado]. Cuiabá: Instituto de Saúde Coletiva da UFMT, 2013.

RESUMO

Introdução: No Brasil, 99% do total de ocorrências de malária concentram-se na região da Amazônia brasileira. Na região Extra-amazônica são escassos os estudos referenciando os casos de malária, visto que o maior número de episódios de malária ocorrerem na região Amazônica. A malária é um agravo infeccioso febril produzido por protozoários do gênero *Plasmodium*. Nas Américas e no Brasil, predominam duas espécies parasitárias: *P. vivax* e *P. falciparum*, com predomínio deste evento nas zonas tropicais e sub-tropicais e está associado a fatores climáticos e ambientais, sejam elas antrópicas ou não, a fatores sócio-culturais e econômicos, e fatores biológicos do hospedeiro intermediário (homem) e definitivo (vetor) e do agente etiológico. **Objetivo:** Analisar a situação epidemiológica e a distribuição espaço-temporal da malária por *Plasmodium vivax* no Brasil. **Método:** Estudo ecológico da distribuição geográfica dos casos confirmados de malária, internações, óbitos e letalidade por malária em indivíduos residentes na região da Amazônia brasileira e Extra-amazônica, a partir dos bancos de dados do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica – (SIVEP-Malária), Sistema de Informação de Agravos de Notificação – (SINAN), Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) e Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), compreendendo as ocorrências por Unidades da Federação da região Amazônica e Extra-amazônica e segundo a espécie parasitária infectante. **Resultados:** Na região Amazônica, no período de 2003 a 2011, foram notificados 3.736.894 casos, destes 2.955.618 por *P. vivax* e 734.483 por *P. falciparum*, correspondendo à razão *P. vivax*/*P. falciparum* (V/F) de 4,0 casos por malária *vivax* para cada ocorrência por malária *falciparum*. Na distribuição mensal dos casos de malária, observaram-se valores mais elevados nos meses de julho a outubro, picos principalmente nos meses de julho e agosto. Na região Extra-amazônica entre 2001 a 2011, das 11.874 lâminas positivas para malária, 48,3% foram por *P. vivax*, 20% por *P. falciparum* e 8,6% por infecções mistas (*P. vivax* + *P. falciparum*). As infecções por *Plasmodium vivax* foram mais frequentes entre os anos de 2001 e 2007 ($\chi^2 = 1987,041$; $p = < 0,0001$). Verificaram-se 15,2% casos autóctones 70,3% casos importados ($\chi^2 = 4226,806$; $p = < 0,0001$). As duas regiões em estudo totalizaram 41.465 internações por malária *vivax* e 32.182 por malária *falciparum* entre 2000 e 2011. Destaca-se o acréscimo

anual das internações por malária *vivax*, espécie considerada como benigna. Dos 1.229 óbitos por malária, 1.044 (85%) ocorreram no âmbito hospitalar, no qual 924 (88,5%) óbitos ocorreram na região Amazônica e 120 (11,5%) na área Extra-amazônica do país. **Conclusões:** No que se refere à sazonalidade, as proporções de ocorrência de malária foram maiores no período seco, quando comparado ao período intermediário e chuvoso, apresentando importante variação sazonal. Na região Extra-amazônica, o monitoramento contínuo da epidemiologia da malária autóctone e importada, em especial a cada alteração do *Plasmodium* persistente constitui-se como uma importante ferramenta para o controle e elaboração das atividades de vigilância em saúde em áreas não endêmicas. A Amazônia brasileira apresentou percentual maior de internações e óbitos, verificou-se tendência da taxa de letalidade crescente em ambas as regiões, a partir de 2005, apesar da taxa de letalidade da região extra-amazônica, durante todo o período ser superior (taxa média de 3,2%), enquanto que a da Amazônia foi de 0,9%. Os estados da região Amazônica apresentaram tendência decrescente das taxas de internação ao longo do período, com importante predominância das internações por malária *vivax*.

Palavras-Chaves: *Plasmodium vivax*, Distribuição espacial, Tendência, Comportamento epidemiológico, Amazônia brasileira.

Viana, DV. Aspectos epidemiológicos da malária por *Plasmodium vivax* no Brasil/Epidemiological aspects of *Plasmodium vivax* malaria in Brazil [dissertation]. Cuiabá (BR): Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Mato Grosso, 2013.

ABSTRACT

Introduction: In Brazil 99% of the total incidence of malaria are concentrated in the Brazilian Amazon region. Extra-Amazonian region is scarce studies referencing malaria cases, since the greater number of episodes of malaria occur in the Amazon region. Malaria is an infectious febrile injury caused by protozoa of the genus *Plasmodium*. In the Americas and Brazil, two parasitic species predominate: *P. vivax* and *P. falciparum*. Predominance of this event in the tropics and sub-tropics and is associated with environmental and climatic factors, whether or not antropúrgicas, the socio-cultural and economic factors and biological intermediate host (man) and final (vector) and etiologic agent. **Objective:** To analyze the epidemiological situation and the spatial-temporal distribution of *Plasmodium vivax* malaria in Brazil. **Methods:** An ecological study of the geographical distribution of confirmed cases of malaria, hospitalizations, deaths and mortality from malaria in individuals living in the Brazilian Amazon region and Extra-Amazonian. From the databases of the Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica – (SIVEP-Malária), Sistema de Informação de Agravos de Notificação – (SINAN), Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) and Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Understanding occurrences by Federative Units of the Amazon region and Extra-Amazonian and according to the parasite species infecting. **Results:** In the Amazon region in the period 2003-2011 were reported 3,736,894 cases positive, 2,955,618 of these cases by *P. vivax* and 734 483 *P. falciparum* corresponding to the ratio *P. vivax*/*P. falciparum* (V/F) of 4.0 *vivax* malaria positive cases for each occurrence *falciparum* malaria. Distribution of malaria cases per month, it was observed higher values in the months from July to October, peaks mainly in the months of July and August each year. Extra-Amazonian region between 2001 to 2011 of 11,874 slides positive for malaria, 48.3% were due to *P. vivax*, 20% for *P. falciparum* and 8.6% for mixed infections (*P. vivax* + *P. falciparum*). *Plasmodium vivax* were more frequent between the years 2001 and 2007 ($\chi^2 = 1987.041$, $p = <0.0001$), in subsequent years there was an increase in infections by *P. falciparum* and mixed infections. It was found 15.2% 70.3% native cases imported cases ($\chi^2 = 4226.806$, $p = <0.0001$). The two regions under study totaled 41,465 admissions for malaria *vivax* and *falciparum* malaria by 32,182

between 2000 and 2011. Noteworthy is the annual increase of admissions for malaria vivax, a species considered benign and self-limited. Of the 1,229 deaths from malaria, 1,044 (85%) occurred in the hospital, in which 924 (88.5%) deaths occurred in the Amazon region and 120 (11.5%) on the Extra-Amazonian country.

Conclusions: With regard to the seasonality of malaria occurrence ratios were higher in the dry compared to the period intermediate and rainy, presenting substantial seasonal variation in prevalence of this event during the dry period. Extra-Amazonian region in the continuous monitoring of the epidemiology of imported and autochthonous malaria, especially every change of *Plasmodium* persistent constitutes an important tool for the control and development of health surveillance activities in non-endemic areas. The Brazilian Amazon presented a higher rate of hospitalizations and deaths, there was a trend of increasing mortality in both regions since 2005, despite the lethality of extra-Amazonian region throughout the period is higher (average rate of 3.2 %), whereas the Amazon was 0.9%. The states of the Amazon region showed a downward trend in rates of hospitalization over the period, with significant predominance of admissions for malaria vivax.

Key Words: *Plasmodium vivax*, Spatial distribution, trends, epidemiological behavior, Brazilian Amazon.

ÍNDICE

1	APRESENTAÇÃO	15
2	INTRODUÇÃO.....	16
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
	3.1 MALÁRIA NO MUNDO E NO BRASIL	20
	3.2 AGENTE ETIOLÓGICO E VETORES	29
	3.3 MALÁRIA VIVAX.....	32
	3.4 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL	37
4	OBJETIVOS.....	39
	4.1 OBJETIVO GERAL	39
	4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
5	MÉTODO	40
	5.1 ETAPA I	40
	5.1.1 Desenho do estudo	40
	5.1.2 Área do estudo	40
	5.1.3 Fonte dos dados.....	41
	5.1.4 Variáveis	41
	5.1.5 Análise de dados	42
	5.1.6 Considerações éticas	43
	5.2 ETAPA II.....	45
	5.2.1 Desenho do estudo	45
	5.2.2 Área do estudo e população	45
	5.2.3 Fontes de dados e variáveis.....	46
	5.2.4 Análise de dados	46
6	RESULTADOS	49
	6.1 CAPÍTULO I – DISTRIBUIÇÃO E SAZONALIDADE DA MALÁRIA NA REGIÃO DA AMAZÔNIA BRASILEIRA E EXTRA-AMAZÔNICA, 2003 A 2011.....	49
	6.2 CAPÍTULO II – OCORRÊNCIA DE MALÁRIA AUTÓCTONE E IMPORTADA EM REGIÃO NÃO AMAZÔNICA BRASILEIRA, NO PERÍODO DE 2001 A 2011	54

6.3	CAPÍTULO III – DISTRIBUIÇÃO DAS INTERNAÇÕES E LETALIDADE POR MALÁRIA NA REGIÃO DA AMAZÔNIA BRASILEIRA E EXTRA-AMAZÔNICA, 2000 A 2011	59
7	DISCUSSÃO.....	67
8	CONCLUSÕES.....	75
9	REFERÊNCIAS.....	76
	APÊNDICE 1 – DISTRIBUIÇÃO E SAZONALIDADE DA MALÁRIA POR <i>PLASMODIUM VIVAX</i> NA REGIÃO DA AMAZÔNIA BRASILEIRA, 2003 A 2011.....	85
	APÊNDICE 2 – OCORRÊNCIA DE MALÁRIA AUTÓCTONE E IMPORTADA EM REGIÃO NÃO AMAZÔNICA BRASILEIRA, NO PERÍODO DE 2001 A 2011.....	86
	APÊNDICE 3 – DISTRIBUIÇÃO DAS INTERNAÇÕES E LETALIDADE POR MALÁRIA NA REGIÃO DA AMAZÔNIA BRASILEIRA E EXTRA-AMAZÔNICA, 2000 A 2011.....	87

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 - Áreas de transmissão de malária no mundo, 2007.

Figura 2 - Classificação das áreas de risco para malária, segundo a incidência parasitária. Brasil, 2008.

Figura 3 - Registro de casos de malária segundo a espécie parasitária (*P. falciparum* e *P. vivax*). Brasil, 1960-2008.

Figura 4 - Número de internação por malária. Amazônia Legal, 1999 a 2007.

CAPÍTULO I

Figura 1 - Número de casos de malária, segundo a espécie de *Plasmodium* e Incidência Parasitária Anual (IPA) registrados na Amazônia brasileira, no período de 2003 a 2011.

Figura 2 – Distribuição mensal de casos positivos por malária na Região da Amazônia, segundo a espécie parasitária, período de 2003 a 2011.

Tabela 1 – Distribuição dos exames realizados, exames positivos e índices relacionados à ocorrência da malária, na Região da Amazônia brasileira, 2003 a 2011.

Tabela 2 – Incidência Parasitária Anual por malária, número de casos por *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum* segundo Unidades da Federação (UF) da Amazônia brasileira (Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins), período de 2003 a 2011.

Tabela 3 – Número de casos positivos por malária por Unidades da Federação (UF) da Região da Amazônia brasileira (Acre, Amazonas, Amapá, Maranhão, Mato

Grosso, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins), segundo a espécie parasitária, período de 2003 a 2011.

Tabela 4 – Número absoluto, proporção e razão do número de casos positivos de malária entre os períodos de sazonalidade seco, intermediário e chuvoso, na Região da Amazônia brasileira, período de 2003 a 2011.

CAPÍTULO II

Tabela 1 - Número de lâminas positivas para malária segundo as espécies de *plasmodium* infectante na região não amazônica, no período de 2001 a 2011.

Tabela 2 – Número de lâminas positivas anualmente para malária por Unidades da Federação da região não Amazônica, variação percentual anual média, 2001 a 2011.

Tabela 3 – Número de lâminas positivas para malária por Unidades da Federação da região não Amazônica, segundo a espécie parasitária, período de 2001 a 2011.

Tabela 4 – Número de lâminas positivas para malária por Unidades da Federação da região não Amazônica, segundo os casos autóctones, importados e espécie parasitária infectante, período de 2001 a 2011.

Tabela 5 – Número casos, segundo sexo, idade e a espécie parasitária infectante *Plasmodium vivax* e *falciparum*, registrados na região não amazônica, no período de 2001 a 2011.

CAPÍTULO III

Figura 1 - Distribuição das internações por malária segundo as microrregiões da Região da Amazônia brasileira e Extra-amazônica - Brasil, no período de 2000 a 2011.

Figura 2 - Distribuição anual de internações por malária segundo a espécie parasitária infectante e região - (a) Número de internações por malária vivax,

falciparum e taxa de internação região da Amazônia brasileira - (b) Número de internações por malária vivax e falciparum região extra-amazônica, período de 2000 a 2011.

Figura 3 - Distribuição anual de óbitos e taxa de letalidade por malária - (a) Número de óbitos por malária e taxa de letalidade Região da Amazônia brasileira - (b) Número de óbitos por malária e taxa de letalidade Região Extra-amazônica, período de 2000 a 2010.

Tabela 1 – Número de internações por malária por Unidades da Federação (UF) da Região da Amazônia brasileira (Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins) e Extra-amazônica, segundo a espécie parasitária, período de 2000 a 2011.

Tabela 2 – Número de internações e óbitos hospitalares por malária, segundo sexo, idade e a espécie parasitária infectante Plasmodium vivax e falciparum, registrados na Região da Amazônia brasileira e Extra-Amazônica, no período de 2000 a 2011.

SIGLAS UTILIZADAS

CID - 10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - Décima Revisão
CMM	Coeficiente de Mortalidade por Malária
DATASUS	Base de dados do Ministério da Saúde
V/F	Razão <i>P. vivax</i> / <i>P. falciparum</i>
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ILPF	Índice de Lâminas Positivas para <i>P. falciparum</i> -
ILPV	Índice de Lâminas Positivas para <i>P. vivax</i>
INPE	Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais
IPA	Índice Parasitário Anual
MS	Ministério da Saúde
M/F	Razão secundária de sexo masculino/feminino
OMS/WHO	Organização Mundial da Saúde/ World Health Organization
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
<i>P. malariae</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. ovale</i>	<i>Plasmodium ovale</i>
PCMAN	Programa de Controle da Malária na Bacia Amazônica
PLP	Proporção de Lâminas Positivas
PNCM	Plano Nacional de Controle da Malária
SIH-SUS	Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIVEP-Malária	Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica – Malária
SUCAM	Superintendência de Campanhas em Saúde Pública
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
UF	Unidades da Federação

1 APRESENTAÇÃO

A malária caracteriza-se como um grave problema de saúde pública no mundo atingindo predominantemente as zonas tropicais e sub-tropicais. Os agentes etiológicos da malária humana são: *Plasmodium falciparum*, agente da terçã maligna; *P. vivax*, agente da terçã benigna; *P. malariae*, agente da febre quartã; *P. ovale* e *P. knowlesi*. No Brasil os dois primeiros *Plasmodium* são prevalentes. Apesar da redução gradativa do total de casos, a persistência e alta magnitude de infecções pelo *Plasmodium vivax*, nos últimos anos tem questionado o paradigma do caráter clínico benigno da malária *vivax*. Esta alta magnitude e relatos de maior gravidade da doença indicam a necessidade da realização de estudos epidemiológicos.

O estudo tem por objetivo geral apresentar a dinâmica da ocorrência da malária *vivax* no Brasil, por meio de análise espaço-temporal da distribuição da doença no país. Esta Dissertação é o resultado do projeto de pesquisa "**Aspectos epidemiológicos da malária por *Plasmodium Vivax* no Brasil**" que foi desenvolvido inicialmente em duas etapas, sendo elas: I Descrição da situação epidemiológica da malária no Brasil, a partir de dados registrados no SIVEP-Malária (Região da Amazônia brasileira) e SINAN (Região Extra-amazônica); II Caracterização e comportamento da morbidade hospitalar e letalidade de malária por *P. vivax* na Amazônia brasileira e Extra-amazônica. Os resultados estão apresentados em três capítulos distintos conforme os objetivos específicos propostos.

No primeiro capítulo dos resultados, verificou-se: ***Distribuição e sazonalidade da malária na região da Amazônia brasileira, entre 2003 a 2011***. No segundo capítulo, descreveu-se: ***A ocorrência de malária autóctone e importada em região não amazônica brasileira, no período de 2001 a 2011***. No terceiro e último capítulo, analisou-se: ***Distribuição das internações e letalidade por malária na região da Amazônia brasileira e Extra-amazônica, 2000 a 2011***. Justificou-se a realização da pesquisa focando em malária *vivax* baseados em sua persistência e elevada predominância. Buscou-se assim, com este estudo, contribuir para uma melhor compreensão dos aspectos epidemiológicos e dinâmica da malária decorrida por *P. vivax* na Região da Amazônia brasileira e Extra-amazônica nos últimos anos.

2 INTRODUÇÃO

A malária constitui-se como uma das principais parasitoses transmitidas por artrópode no planeta, doença esta causada por espécies de protozoários do gênero *Plasmodium*. Estima-se que mais de 40% da população estão expostas ao risco de contrair a doença em mais 100 países, ocorrendo cerca de 250 milhões de novos casos, a maioria destas infecções ocasionadas por *P. falciparum* e *P. vivax* com cerca de 1 milhão de mortes ao ano no mundo, principalmente em menores de 5 anos de idade. Apresentando-se esse agravo como um problema prioritário de saúde pública, preocupando as autoridades sanitárias, ambientais e epidemiológicas de todo o mundo (SNOW *et al.* 1999; MILLER *et al.* 2002; BRASIL, 2005; WHO, 2010).

O agravo é uma parasitose produzida por protozoário do filo *Apicomplexa*, gênero *Plasmodium*. A doença caracteriza-se principalmente por febre intermitente, cefaléia, anemia e esplenomegalia. Os agentes etiológicos da malária humana são: *Plasmodium falciparum*, agente da terçã maligna; *P. vivax*, agente da terçã benigna; *P. malariae*, agente da febre quartã e *P. ovale*, este último ocorre nos países africanos e sudoeste asiático. De modo contemporâneo pesquisadores da Malásia consideraram uma quinta espécie de plasmódio que pode infectar os seres humanos - *Plasmodium knowlesi*, um parasito da malária restrito aos macacos do Sudeste Asiático, foi atualmente reconhecido como uma importante causa de malária humana (Lee *et al.* 2011; Lee *et al.* 2013). Nas Américas, três espécies de protozoários produzem a malária: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium malariae*, constituindo as espécies parasitárias *P. vivax* e *P. falciparum* as mais prevalentes no Brasil (OPAS, 2001; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

O *P. falciparum* tem sido considerado ao longo do tempo como a grande ameaça, devido à elevada mortalidade e também no que se refere à resistência às drogas antimaláricas, como a cloroquina (CATTANI *et al.* 1986; GREENWOOD & MUTABINGWA, 2002; SINGH *et al.* 2004). Enquanto a espécie mais amplamente distribuída em áreas endêmicas é o *P. vivax*, representa ameaça para população mundial em cerca de 40%, resultando em 132 - 391 milhões de casos clínicos a cada ano, embora estes números não estejam muito bem estabelecidos, variando conforme

a literatura, a maioria desses casos originados no Sudeste Asiático e no Pacífico ocidental, apesar de um elevado número também ocorrer na África e nas Américas (OPAS, 2001; PRICE *et al.* 2007).

No Brasil, a transmissão da malária foi eliminada, ou reduzida drasticamente, nas regiões Sul, Sudeste, Centro-oeste e Nordeste do país. A incidência do agravo concentra-se principalmente na região designada Amazônia Legal que agrega os estados do (Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Mato Grosso e parte do Maranhão), totalizando 807 municípios. A Amazônia Legal, como é intitulada politicamente no Brasil, possui uma área com mais de 5 milhões de Km², o que corresponde a aproximadamente 60% do território nacional. Esta região apresenta alta incidência e risco de transmissão do agravo respondendo por aproximadamente 99,7% dos casos da doença no país, com cerca de 68 municípios considerados como de alto risco, ou seja, com Incidência Parasitária Anual (IPA) igual ou maior que 50 casos por 1.000 habitantes e com 80 municípios com médio risco de transmissão do agravo, IPA entre 10 e 49,9 casos de malária por 1.000 habitantes (BRASIL, 2003; BRASIL 2005, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2010).

O Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária (PNCM) do Ministério da Saúde, indica que além dos casos ocorridos na Amazônia brasileira, são importantes os casos instalados fora dessa região, locais estes onde nos últimos anos tem sido observado a ocorrência de surtos de malária, nos estados: Minas Gerais, Bahia, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Mato Grosso do Sul, Ceará, Piauí, Espírito Santo e Pernambuco (BRASIL 2003; BRASIL 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Na região extra-amazônica, 64% dos casos registrados são importados, aproximadamente 55% provenientes dos estados pertencentes à Amazônia Legal e cerca de 9% de outros países, destacando os países vizinhos da América do Sul (Guiana Francesa, Paraguai e Suriname) e da África. Destacam-se, na transmissão, os municípios localizados às margens do lago da usina hidrelétrica de Itaipu, as áreas cobertas pela Mata Atlântica nos estados do Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo e Bahia e a região Centro-Oeste (estados de Goiás e Mato Grosso do Sul). Os 36% restantes correspondem aos casos autóctones esporádicos que ocorrem em áreas

focais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE, 2011).

Entre 1999 e 2005, observa-se uma diminuição do número de municípios de alto risco, de 160 para 109 (31,9%), e de médio risco, de 129 para 93 (27,9%). O número de municípios sem notificação de casos teve um incremento de 164 para 193 (17,7%); e os de baixo risco de transmissão, de 339 para 412 (21,5%). A partir do ano de 2006 até 2008, foi observado declínio constante no número de casos, passando de 549.398 para 314.754 – uma redução de 43%. Até a década de 1980, houve relativa equivalência entre as espécies parasitárias (*P. vivax* e *P. falciparum*) inclusive com um período de inversão parasitária, de 1983 a 1988, com predominância de *P. falciparum*. A espécie *P. malariae* tem obtido poucos registros, raramente ultrapassando mil casos anuais. A partir de então, nota-se um distanciamento no número de registro das duas espécies, que culminou com a predominância do *P. vivax*, responsável por cerca de 85% dos casos notificados em 2008, tendência esta que se mantém até o momento (MARQUES & GUTIERRES 1994; CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE, 2011).

No período de 1999 a 2008, observa-se redução na Incidência Parasitária Anual (IPA) nos estados da região da Amazônia brasileira, de 32 casos por 1.000 habitantes em 1999, e passou para 13 casos por 1.000 habitantes em 2008. Nesse mesmo período, verifica-se uma importante alteração na dinâmica de transmissão da malária, com concentração de casos em alguns municípios o número de municípios de alto risco passou de 160 para 68 municípios (CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE, 2011).

Embora em declínio, o número absoluto de casos no ano de 2008, ainda foi superior a 300.000 ocorrências em todo o país, estando o quadro epidemiológico da malária no Brasil a merecer atenção. Desses, 99,9% dos casos foram transmitidos nos Estados da Amazônia Legal, o *P. vivax* foi a espécie responsável por praticamente 90% dos casos. No entanto, a transmissão do *P. falciparum*, sabidamente responsável pela forma grave e letal da doença, tem apresentado redução importante nos últimos anos. Além disso, a frequência de internações por malária no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS também vem mostrando declínio, perfazendo em 1,3% no ano

de 2008, enquanto em 2003 foi de 2,6% (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2010).

Considerando a magnitude da ocorrência da malária na Amazônia brasileira, onde se concentra o número mais expressivo de casos da doença no país, e pelo fato que são comumente mais frequentes os estudos que abordam a temática da malária causada por *Plasmodium falciparum*, talvez pelo fato de que *P. falciparum* é a espécie que produz na maioria das vezes as causas mais graves e letais da doença. Contudo, nesta região e em outras partes do mundo tem-se observado maior ênfase a gravidade da doença pelo *Plasmodium vivax* (CURADO *et al.* 1995; MENDIS *et al.* 2001; CARTER & MENDIS, 2002; MAKKAR *et al.* 2002; ALEXANDRE, 2004; LOMAR *et al.* 2005; PICOT, 2006; SARKAR & BHATTACHARYA, 2008; HARISH & GUPTA, 2009; STORTI-MELO *et al.* 2009; ALEXANDRE *et al.*, 2010; SOUZA-NEIRAS *et al.* 2010). Desse modo, o conhecimento da ocorrência do agravo por *P. vivax* (malária terçã benigna), constituindo-se esta infecção relativamente branda assume menor importância epidemiológica. Não obstante, recentemente no meio científico tem-se questionado, principalmente em outros países, o caráter “benigno” e o risco de reinfecção da malária por *P. vivax* (COLLINS *et al.* 2004; PICOT, 2006; PRICE *et al.* 2007; GALINSKI & BARNWELL 2008; SHARMA & KHANDURI, 2009), observando-se maior gravidade de casos com complicações graves advindas por *P. vivax* principalmente entre crianças e jovens em diferentes populações.

Por estas razões, julga-se pertinente a devida relevância à malária por *P. vivax*, a espécie mais disseminada pelo globo, porém comumente negligenciada. A presente pesquisa teve por objetivo analisar a situação epidemiológica da malária por *Plasmodium vivax* no Brasil.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 MALÁRIA NO MUNDO E NO BRASIL

No mundo, a malária caracteriza-se como um grave problema de saúde pública, atingindo principalmente países da África, Ásia e América Latina. Como doença endêmica ocorre em todas as regiões tropicais e subtropicais do planeta, e cerca de 3,3 bilhões de pessoas, ou seja, praticamente metade da população mundial está exposta ao risco de contrair a doença em mais de 100 países (Figura 1). A Organização Mundial da Saúde estima que durante todos os anos ocorram cerca de 300 milhões de casos de malária e praticamente 1 milhão de mortes no mundo, a maioria entre crianças, sendo maior a vulnerabilidade em países pobres e em desenvolvimento. No continente africano uma criança em cada cinco morrem vítimas da doença (SNOW *et al.* 1999; MILLER *et al.* 2002; WHO, 2010).

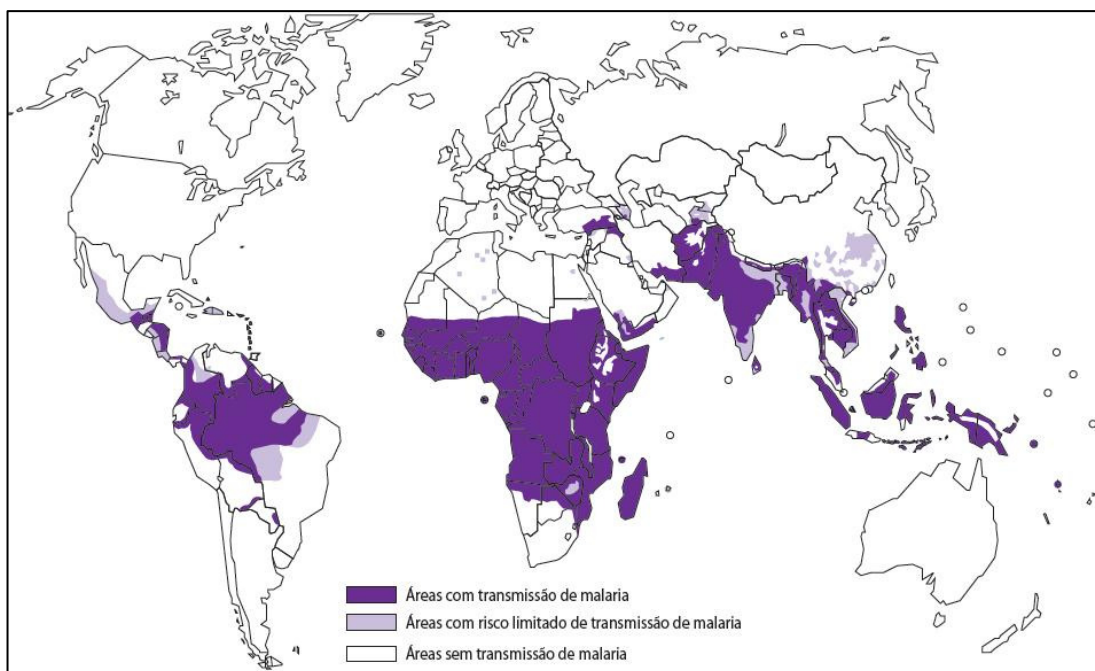


Figura 1 - Áreas de transmissão de malária no mundo, 2007. Fonte: OMS

Na última década, as mortes por malária obtiveram uma redução de 20%, correspondendo a 781 mil óbitos no ano de 2009, em comparação com 985 mil registros em 2000. Apesar da redução das mortes, a incidência ainda é elevada em algumas localidades, o agravo gera um grande impacto em termos sociais, incapacitantes e financeiros, principalmente na África, estando menos propenso

apenas o norte e a África do Sul, o continente concentra cerca de 90% dos casos da doença. Na Ásia está presente em todo o subcontinente: Indiano, Médio Oriente, Irã, Ásia central, Sudeste asiático, Indonésia, Filipinas e sul da China. Nas Américas está em toda a região central e norte da América do Sul (Brasil, Colômbia, Equador, México e Suriname). Da totalidade dos casos registrados anualmente pela OMS (excluindo-se a África) mais de 2/3 estão concentrados particularmente em seis países: Índia, Brasil, Colômbia, Sri Lanka, Afeganistão e Vietnã e nas Américas, apenas quatro países: Brasil, Colômbia, Haiti e Peru, foram os responsáveis por 90% dos 526 mil casos de malária registrados em 2009 (OPAS, 2001, WHO, 1994; WHO, 1996, WHO, 2010).

No Brasil, a existência de transmissão da malária (febres terças e quartãs) é registrada de forma esporádica pelo menos desde 1587. De 1960 até 1976 foram registrados menos de 100 mil casos de malária por ano. A partir de 1960, houve forte tendência de crescimento da doença principalmente em função dos processos de ocupação desordenada da região amazônica. No período de 1984 a 1986, a malária se manteve na faixa dos 400 mil casos, entre os anos de 1987 a 1995, foram registrados 500 mil casos em média (BRASIL, 1985; BRASIL, 2005).

Em nosso país, as campanhas de combate as epidemias de malária vem sendo implementadas desde 1923. No decorrer do processo de tentativas para diminuir e combater a malária, várias estruturas políticas/departamentos foram criados, citemos: o Serviço Nacional de Malária – (1941), o Departamento Nacional de Endemias Rurais – (1954), Companhia de Erradicação da Malária (1965), a Superintendência de Campanhas de Saúde Pública – SUCAM (1970) e a Fundação Nacional de Saúde FUNASA – (1991) (CONSOLI & LOURENÇO DE OLIVEIRA, 1994, BARATA, 1995; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 1999; BRASIL, 2002; BRASIL, 2003).

Nos anos de 1940, o controle da malária era exercido pelo Serviço Especial de Saúde Pública na região amazônica, pelo Serviço Estadual de Malária no estado de São Paulo e pelo Serviço Nacional de Malária nas demais regiões do país. No final da década de 60, houve a maior redução dos casos de malária, que diminuíram significativamente nas regiões nordeste, sudeste e sul (BRASIL, 2002; BRASIL, 2003).

No país, na década de 40, a média anual estimada de casos era de 6 milhões (15% da população da época), em praticamente todos os estados, com exceção do Rio Grande do Sul. Após a realização da campanha de erradicação, durante a década de 60, o número de casos de malária atingiu o seu valor mais baixo correspondendo a 52.469 casos, confinando-se a transmissão praticamente à região amazônica (OPS, 1975 *apud* BARATA, 1995).

A manutenção da transmissão, após a campanha, foi atribuída à baixa densidade e à dispersão populacional na Amazônia, que dificultam a execução das ações de controle, ao tipo de habitação predominante nessa área que facilita os contatos homem-mosquito e atrapalha a aplicação de DDT, e ao aumento progressivo das cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina, impedindo o esgotamento das fontes de infecção, com os recursos habitualmente utilizados (OPS, 1975 *apud* BARATA, 1995). Outros fatores determinantes para o maior foco da doença estabilizar-se na Amazônia brasileira, se dá em função das diferentes formas de ocupação desordenada do solo e as diversas modalidades de exploração econômica dos recursos naturais existentes nesta região, como: os seringais, garimpos, pastagens e extensas áreas de atividades agrícolas (DUARTE & FONTES, 2002).

Apesar dos esforços no controle da doença no país a endemidade ainda é de grande importância. A malária faz-se de modo expressivo na Amazônia brasileira, sob o viés de inúmeros condicionantes, seja sua grande extensão territorial, acelerado fluxo migratório, ocupação da terra de modo desenfreado, construção de hidroelétricas, estradas e conseqüentemente o extenso desmatamento, processo este que intitula a região como “Arco do desmatamento”. Além do mais, caracteriza-se por uma região com ampla cobertura vegetal, clima tropical e sub-tropical durante praticamente o ano todo (condições meteorológicas e ambientais favoráveis), corroborando possivelmente para o agravamento e disseminação do vetor.

Segundo Marques & Gutierrez (1994), a malária assume a partir da década de 80 uma característica focal de transmissão na região amazônica, particularmente relacionada com a exploração das riquezas minerais em garimpos abertos e com a ocupação desordenada de terras para a formação de pólos agrícolas e novos assentamentos, em áreas da região norte e parte do centro oeste do país (BARATA, 1995; DIAS, 2003; SANTOS *et al.* 2009), áreas antes cobertas pela floresta

amazônica, sendo este agravo predominantemente focal em algumas localidades e com diferente distribuição dentro de um mesmo território como é o caso do Estado de Mato Grosso (ATANAKA-SANTOS *et al.* 2006). No país, o risco de transmissão da malária não é uniforme, mesmo na área endêmica da Amazônia brasileira o agravo não está homogeneamente distribuído, incidindo prioritariamente em populações vivendo em condições insatisfatórias de habitação, pobreza e trabalho. (SILVEIRA & REZENDE, 2001; TAUIL, 2002).

A partir dos anos de 1998 e 1999, a malária aumentou de forma expressiva na região Amazônica, atingindo seu limite, com 637.472 casos em 1999. Em 2000, o agravo concentrou cerca de 99,7% dos casos registrados dentro da região amazônica, contudo notou-se redução da incidência na região de 31,9 no ano de 1999 para 15,9 por 1.000 habitantes em 2002, reduzindo para aproximadamente 250.000 casos. Neste mesmo ano, foram identificados 72 municípios da região da Amazônia brasileira com alto risco para transmissão de malária, ou seja, com Índice Parasitário Anual (IPA) igual ou maior que 50,0 casos por 1.000 habitantes. A partir de 2003, nota-se incremento da incidência da doença, quando foram registradas cerca de 400.000 ocorrências (BRASIL, 2003b).

Atualmente, mais de 99% dos casos concentram-se na região amazônica - Amazônia Legal, considerada como a área endêmica para a malária no país. Entre os anos de 1999 e 2005, observou-se uma redução na Incidência Parasitária Anual (IPA) em seis dos nove estados que compõem a região. As reduções mais significativas foram observadas no estado do Maranhão (81,2%), Tocantins (66,5%) e Pará (56,6%). Enquanto que os estados do Acre, Rondônia e Amazonas não obtiveram os mesmos resultados positivos, sabe-se que o risco de adquirir o agravo não é uniforme dentro de uma mesma região - potencial malarígeno, sendo frequentemente desigual para locais situados em uma mesma área geográfica (Figura 2), pois a dinâmica de transmissão sofre a ação de diversos condicionantes como: variações climáticas, ecológicas, ambientais, estações do ano, fluxo migratório, infra-estrutura, saneamento entre outras mudanças ao longo do tempo (BRASIL, 2003; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003; BRASIL, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

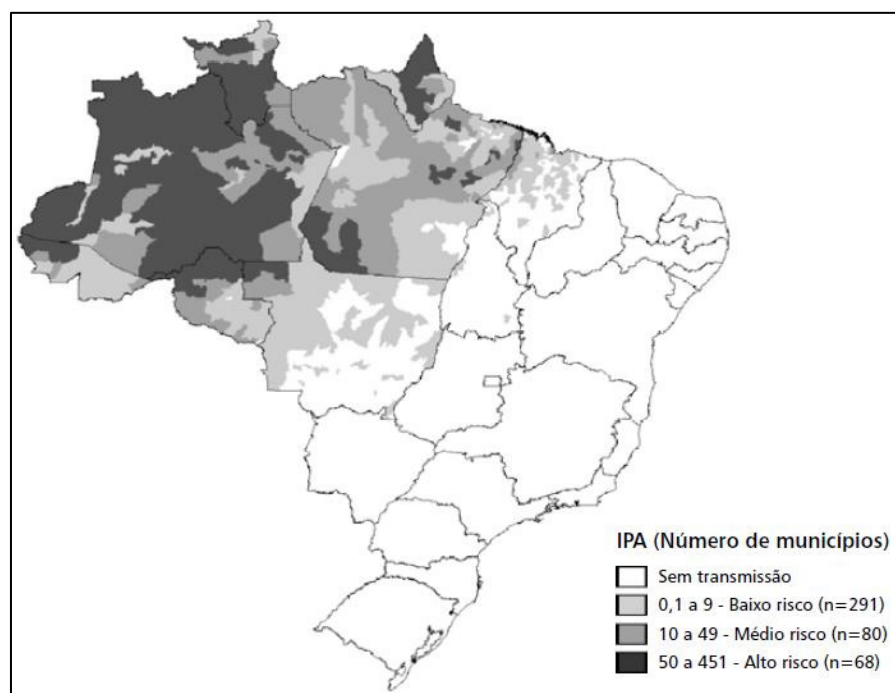


Figura 2 - Classificação das áreas de risco para malária, segundo a incidência parasitária. Brasil, 2008. Fonte: SVS/MS.

Embora a doença seja mais frequente na região da Amazônia brasileira, há transmissão esporádica em outras regiões, correspondendo a cerca de 1% do total de casos de malária do país na região extra-amazônica, uma grande preocupação nessas áreas no que diz respeito à maior letalidade do agravo. No ano de 2000, o coeficiente de letalidade por malária ficou em 16,45 óbitos por 1.000 casos, enquanto que na região amazônica foi de 0,37/1.000, ou seja, na região extra-amazônica este indicador é 45 vezes maior. Em 2004, o coeficiente de letalidade por malária na região Extra-amazônica foi de 0,78 óbitos por 100 casos, enquanto na região Amazônica foi de 0,015 por 100 casos, na região Extra-amazônica. Esse indicador foi 52 vezes maior em relação à região da Amazônia brasileira. (PROGRAMA NACIONAL DE PREVENÇÃO E CONTROLE DA MALÁRIA – PNCM, 2003). Conforme Costa *et al.* (2010), a letalidade da malária na região Extra-amazônica é cerca de 80 vezes maior.

Nos últimos anos tem-se observado que o quadro epidemiológico no que refere à letalidade da malária é importante na região extra-amazônica, haja vista que toda a região é receptiva para a transmissão da malária e os serviços de vigilância em

saúde não estão preparados adequadamente para o efetivo enfrentamento do problema. Em vários estados têm ocorrido surtos de malária, com destaque para o Ceará, que em 2002 apresentou 402 casos autóctones de malária por *P. vivax*. No ano de 2004, os surtos mais importantes ocorreram no Piauí e Espírito Santo, que registraram, respectivamente, 120 e 74 casos autóctones. Em 2005, destacam-se os estados: do Piauí, Espírito Santo, Minas Gerais e São Paulo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

No Brasil, a doença é produzida predominantemente por *Plasmodium falciparum*, *P. vivax* e uma pequena parcela por *P. malariae*. A espécie parasitária *P. vivax* é responsável pelo maior número de ocorrências da doença no Brasil e nas Américas. O *P. falciparum* foi, na maioria das vezes, responsável pelo maior número de mortes. No Brasil, o percentual de casos por *P. vivax* aumentou de 75,5% em 1997 para 81,4% em 2000. No México e América Central (Belize, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicarágua e Panamá) o percentual de casos por esta espécie parasitária foi de aproximadamente 97% durante o mesmo período. (OPAS, 2001; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; OLIVEIRA-FERREIRA *et al.* 2010). Entre os anos 2000 a 2007 registrou-se um total de 7.554.993 casos de malária na América Latina, destes 5.507.167 (72,9%) casos pertencentes ao *Plasmodium vivax* e no país ocorreu 3.833.477 de ocorrências por *P. vivax* (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2008).

A razão entre as incidências de *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*, conhecida como fórmula parasitária, tem se alterado, ao longo dos anos, ora predominando uma, ora predominando a outra espécie, em função da maior ou menor efetividade das atividades de controle executadas, estando ambas as espécies responsáveis pela quase totalidade dos casos, havendo inclusive registros de formas mistas da doença. (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 1999; TAUIL, 2002; OLIVEIRA-FERREIRA *et al.* 2010). Ocorrência de mudanças do *Plasmodium* predominante também tem ocorrido em outros países, como em Papua Nova Guiné (CATTANI *et al.*, 1986).

Em 1960, com a resistência do *P. falciparum* à cloroquina, houve sua persistência, a morbidade da malária aumentou consideravelmente, tanto para o *P. falciparum* quanto para *P. vivax*, que atingiu mais de 50% entre 1984 e 1988. Até 1980 (Figura 3), houve relativa equivalência entre as espécies parasitárias (*P. vivax* e *P. falciparum*). A partir de então, nota-se um distanciamento no número de registro das duas espécies, que culminou com a predominância do *P. vivax*, responsável por cerca de 78% dos casos notificados em 2003. No ano de 2008 a predominância do *P. vivax* foi de praticamente 85% dos casos notificados. (MARQUES & GUTIERRES 1994; BRASIL, 2005; COURA *et al.* 2006; CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE, 2011).

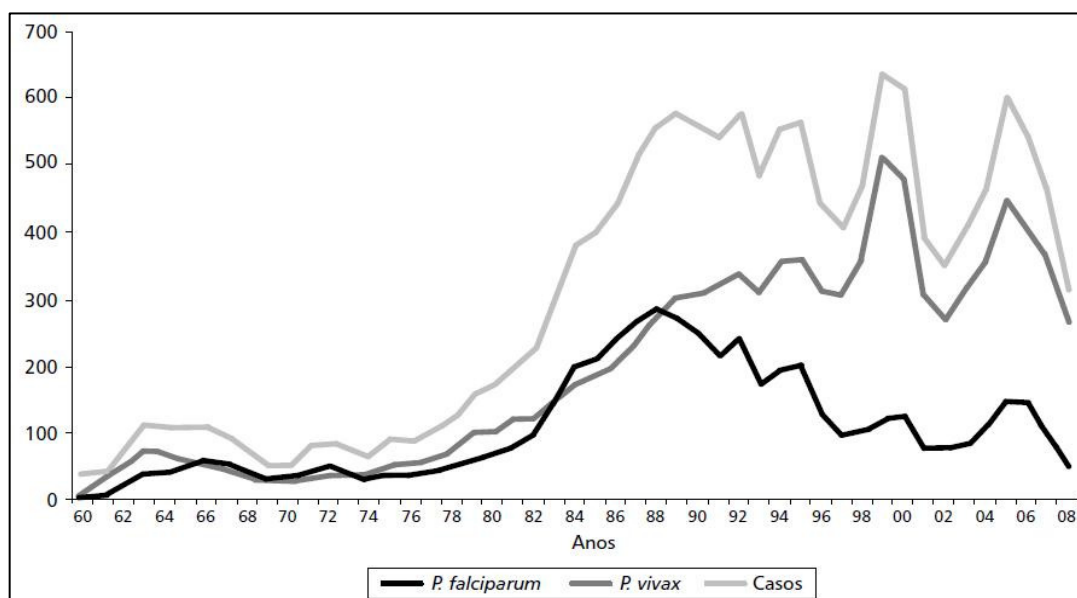


Figura 3 - Registro de casos de malária segundo a espécie parasitária (*P. falciparum* e *P. vivax*). Brasil, 1960-2008. Fonte: SVS/MS.

Durante o período de 1994 a 2005, no Estado de Rondônia, a incidência de malária decorreu de infecções por *P. vivax* e *P. falciparum*, ocorrendo diminuição da proporção de malária por *Plasmodium falciparum*. Rodrigues *et al.* 2008 salientam que este declínio está vinculado à melhoria do manejo de casos por meio de diagnóstico precoce e tratamento imediato, a uma diminuição da atividade extrativista mineral descontrolada e a um menor deslocamento de população em virtude da estabilização dos projetos de colonização agrícola. Estudo realizado no Estado de Mato Grosso, no período de 1980 a 2003, também observou

predominância do *P. vivax*, exceto no ano de 1990, em que a razão *P. falciparum*/*P. vivax* (F/V) foi de 1,1 lâmina positiva por *P. falciparum* para cada lâmina positiva de *P. vivax*. No mesmo período o índice de lâminas positivas para *P. falciparum* (ILPF) apresentou uma variação ascendente de 1980 a 1990 de 32,35% para 53,1% e um decréscimo contínuo, a partir deste ano, reduzindo para 4,5% em 2002 (ATANAKA-SANTOS *et al.* 2007).

Conforme os dados do Ministério da Saúde (2006), na Amazônia brasileira, a maior parte dos casos de malária é devida ao *Plasmodium vivax*. No entanto, merece atenção o percentual de casos de malária por *P. falciparum*, o que favorece a ocorrência de formas graves e óbitos. No período de 1999 a 2005, observou-se aumento de 19,2% para 25,7% na proporção de malária por *P. falciparum*, representando um incremento de 33,9%. Os estados que mais contribuíram para esse incremento na proporção de malária por *P. falciparum* foram: Amapá (189,8%), Maranhão (156,5%), Amazonas (41,2%), Pará (30,0%) e Mato Grosso (23,1%). O número de infecções pelo *P. falciparum* teve queda praticamente pela metade, passando de 26.917, no primeiro semestre de 2010, para 13.464, nos primeiros seis meses de 2011. Já as mortes provocadas pela doença aumentaram de 69 casos, em 2009, para 72, em 2010.

Em relação aos grupos etários, os de 20 a 29 anos e os de 30 a 49 anos apresentaram as maiores incidências anuais, 30,8/1.000 hab. e 27,7/1.000 hab., respectivamente, no ano de 2005. Nos grupos etários de menores de 1 ano e de maiores de 60 anos, a incidência foi menor (14,6/1.000hab.), enquanto os outros grupos etários apresentaram incidência em torno de 25/1.000 hab. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). A elevada incidência entre crianças de 1 a 9 anos merece especial atenção principalmente quando advindas do *P. vivax*, visto que se tem observado maior gravidade de casos com complicações por malária *vivax*, especialmente entre crianças e jovens (VENTURA *et al.* 1999). Na maioria das vezes, as infecções de malária tanto por *P. vivax* quanto *P. falciparum* tem sido frequente em crianças em relação a adultos (SINGH *et al.* 2004), ocorrendo até mesmo associação com desnutrição aguda relacionada a malária por *P. vivax* principalmente em menores de 5 anos de idade, enquanto que os casos de malária por *P. falciparum* não foram um fator preditor de desnutrição aguda. Apesar da malária

por *P. vivax* ser considerada geralmente como benigna, pode produzir considerável mortalidade por desnutrição. (WILLIAMS, *et al.* 1997).

Além da evolução da malária e a transição da espécie parasitária nesta região, tem-se demonstrado amplamente infecções assintomáticas nos estados da região amazônica, principalmente entre populações ribeirinhas e garimpos, sendo este um importante impedimento para controlar a malária nesta localidade, visto que o tratamento se baseia essencialmente no tratamento de infecções sintomáticas (ANDRADE *et al.* 1995; ALVES *et al.* 2002; COURA *et al.* 2006, OLIVEIRA-FERREIRA *et al.* 2010). Fato que também ocorre na Amazônia peruana, onde infecções assintomáticas constituem-se como um importante reservatório de reinfeção contínua, o que de certa maneira contribui para a endemicidade da malária nesta região (ROSHANRAVAN *et al.* 2003).

Nos últimos anos, do total de casos de malária notificados, na região Amazônica, cerca de 2% foram internados, correspondendo a uma média anual de 14.814 internações. Não houve uma redução sistemática nas internações, no período 1999 a 2006, pois nos anos 2004 e 2005, ocorreu ligeiro crescimento, com inversão em 2006 (Figura 4). Em 2007, ocorreram cerca de seis mil internações, 31% a menos que em 2006. A redução das internações chegou a 20%, passando de 2.544, nos primeiros seis meses de 2010, para 2.030, no mesmo período de 2011 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

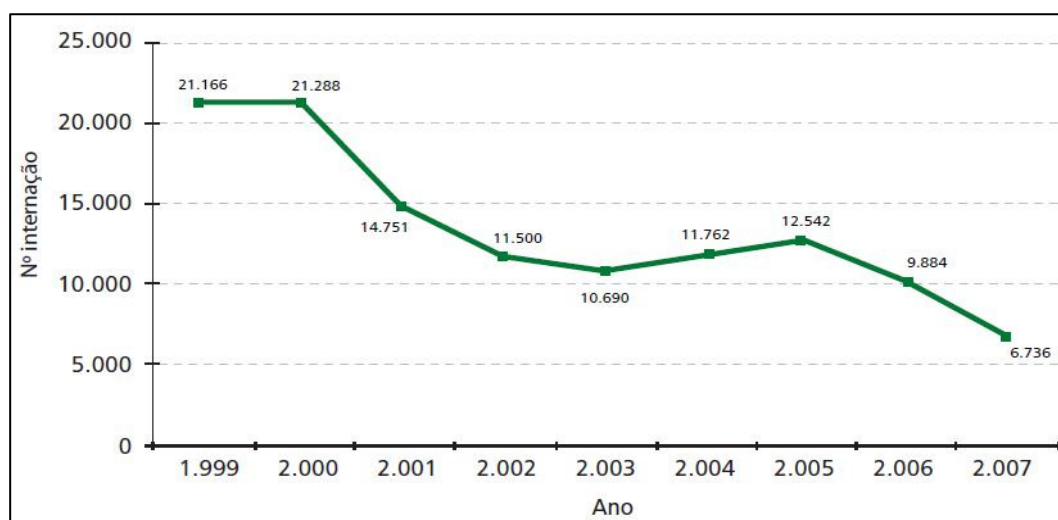


Figura 4 – Número de internação por malária no SUS. Amazônia Legal. 1999 a 2007. Fonte: SIH-SUS/SAS/MS.

Apesar do declínio, os dados configuram que a endemicidade ainda é elevada na Amazônia brasileira e a distribuição não se apresenta de maneira homogênea entre os nove Estados desta região. A persistência de fatores ambientais, ecológicos e socioeconômicos predispõe a dispersão do agravo na região, exigindo o permanente aperfeiçoamento do controle da doença, sendo necessário esforços conjuntos entre o Ministério da Saúde, Estados e municípios para melhoria desses indicadores.

Sabe-se também que a redução das ocorrências e hospitalizações do agravo não se apresenta de maneira uniforme dentro do país. Em alguns localidades *P. vivax* tem sido a principal causa de internação, e o número de pacientes necessitando de internação hospitalar por malária *vivax* tem aumentado consideravelmente nos últimos anos (SANTOS-CIMINERA *et al.* 2007). Nesse tocante, são importantes igualmente as ocorrências fora desta região, estando escassos os estudos que abordam essa temática, principalmente no que se refere à letalidade e as hospitalizações na região extra-amazônica brasileira.

3.2 AGENTE ETIOLÓGICO E VETORES

A malária também conhecida por paludismo, impaludismo ou febre palustre, produzida por parasitos protozoários do gênero *Plasmodium*, caracteriza-se por ser uma doença infecciosa parasitária, sistêmica, de transmissão vetorial. Trata-se de uma doença potencialmente grave, causada por parasito unicelular. A apresentação clássica da malária consiste em períodos de febre alta e calafrios, sudorese e cefaléia, que ocorrem em padrões cíclicos, a depender da espécie do parasito infectante, ocasionando consideráveis perdas sociais e econômicas na população sob risco (BRASIL, 2002).

O agente da malária apresenta um ciclo de vida complexo dividido entre o vetor - *Anopheles* e o hospedeiro humano reservatório, em comum às cinco espécies atacam células do fígado e glóbulos vermelhos (hemácias), que são destruídas ao serem utilizados para reprodução do protozoário, o que dificulta bastante a ação dos fármacos. O seu tratamento também na maioria das vezes apresenta-se como algo complexo, longo e muitas vezes ineficaz devido a recaídas, fenômeno muito comum

principalmente em regiões endêmicas. (COLLINS *et al.* 2004; FRANÇA *et al.* 2008).

Nas situações da malária grave ou se não tratada em tempo hábil e adequadamente a doença pode evoluir para quadros multissistêmicos mais graves, tais como: anemia, icterícia, comprometimento de órgãos vitais (rins, fígado e pulmões), podendo afetar o sistema nervoso central (causando coma e convulsões) (WHITE & PUKRITTAYAKAMEE, 1993; ZAKI & SHANBAG, 2011). Sabe-se da existência de aproximadamente 100 espécies desses protozoários, mas são responsáveis por infectar seres humanos na atualidade cinco espécies destes protozoários do gênero *Plasmodium* que podem desencadear a transmissão do agravo nas suas diferentes formas, sendo eles: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium knowlesi* e cada uma de suas espécies determina diferentes aspectos sob a enfermidade (CONSOLI & LOURENÇO DE OLIVEIRA, 1994).

Neste sentido, tem-se: a malária produzida pelo *Plasmodium falciparum* (malária grave ou maligna - que se multiplica mais rapidamente invadindo e destruindo maior número de hemácias que as outras espécies, ocasionando assim, um quadro de anemia mais imediato) espécie mais prevalente na África subsaariana, estando presente também em todas as regiões tropicais e sub-tropicais do globo. A malária por *P. vivax* (malária benigna – terçã) é tida como uma doença raramente mortal, no entanto, mais complicada de ser tratada, visto que o *Plasmodium* permanece por mais tempo no fígado o que dificulta o tratamento medicamentoso. Está comumente disseminada na América do Sul e que também é a forma do agravo mais largamente distribuída e observada em regiões temperadas do planeta (MENDIS *et al.* 2001; SINA, 2002); a malária por *P. malariae*, possui distribuição geográfica mais restritas, e a espécie da malária *P. ovale* que ocorre quase que predominante em países da África, sudeste da Ásia e Oceania. Existe uma quinta espécie *Plasmodium knowlesi* no Sudeste Asiático (ZAKI & SHANBAG, 2011).

A quinta espécie da malária humana a ser (re)conhecida foi a do *Plasmodium knowlesi*, que até então, estava restrita aos macacos do Sudeste Asiático. Acreditava-se que esta espécie fosse benigna e até pelo fato de ser morfológicamente semelhante ao *P. malariae*, o que fez com que o *P. knowlesi* fosse

comumente identificado como o benigno. O *P. knowlesi* pode ocasionar episódios de febre cotidiana, alta parasitemia, comprometimento renal, anemia aguda, podendo causar infecções fatais. Os resultados encontrados por Lee *et al.* (2011), indicam que as infecções humanas com *P. knowlesi* não são recém-emergentes no sudeste da Ásia e que o *P. knowlesi* é primariamente uma zoonose que tem os macacos selvagens como principal reservatório. No entanto, mudanças ecológicas em curso decorrentes do desmatamento, associado com um aumento na população humana, poderia permitir que esta espécie de *Plasmodium* adquirisse os seres humanos como hospedeiro (COX-SINGH *et al.* 2008; LEE *et al.* 2011; LEE *et al.* 2013). A malária também pode ser transmitida por transfusão sanguínea, compartilhamento de seringas contaminadas e de mãe para filho - transmissão congênita (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2005; BRASIL, 2005; WHO, 2010).

No que se refere ao período de incubação da doença este varia conforme a espécie de plasmódio: *P. falciparum* (8 a 12 dias); *P. vivax* (13 a 17) podendo prolongar por vários meses (TAUIL *et al.* 2010); e para *P. malariae* (18 a 30 dias). Seus transmissores são mosquitos do gênero *Anopheles*, a transmissão ocorre quando o inseto infectado introduz o protozoário, na forma de esporozoítos, iniciando o ciclo do parasito no interior do corpo do indivíduo. Os esporozoítos entram em contato com a corrente sanguínea e são levados até as células do fígado, no interior das quais se reproduzem por esquizogonia, originando vários trofozoítos. Somente as fêmeas do *Anopheles* se alimentam de sangue, por isso, só ela pode transmitir a malária ao picar a pessoa para alimentar-se. As fêmeas infectadas possuem centenas ou até milhares de plasmódios em suas glândulas salivares, cada vez que elas picam uma pessoa, muitos desses protozoários entram em contato com a circulação sanguínea podendo ocasionar a doença. (TADEI, 1988; BRASIL, 2002; FORATTINI, 2003).

O gênero *Anopheles* compreende mais de 400 espécies, destes apenas reduzido número tem importância para a epidemiologia da malária no Brasil e no mundo. As principais espécies transmissoras da malária no Brasil são: *Anopheles darlingi*, *Anopheles aquasalis*, *Anopheles albitarsis*, *Anopheles cruzii* e *Anopheles bellator* (CONSOLI & LOURENÇO DE OLIVEIRA, 1994; BRASIL, 2002).

Na região da Amazônia brasileira, onde a malária esta mais presente no país, a principal espécie vetora transmissora é o *Anopheles (Nyssorhynchus) darlingi*. É o

anofelino que melhor e mais rapidamente se beneficia das alterações que o homem produz no ambiente silvestre, é capaz de transmitir o agravo dentro e fora das casas, mesmo quando sua densidade vetorial está baixa. O processo de colonização e a substituição da floresta por áreas de plantações, pastagens ou garimpos, geralmente afasta os anofelinos de hábitos mais silvestres e propicia ambiente menos favorável ao vetor, provocando menor densidade vetorial e, conseqüentemente, maior incidência do agravo (TADEI 1988; CONSOLI & LOURENÇO DE OLIVEIRA, 1994; BRASIL, 2005).

3.3 – MALÁRIA VIVAX

Antes da descoberta das drogas antimaláricas, malária *vivax* foi uma doença crônica, incapacitante e disseminada em países de clima temperado da América do Norte e Europa, bem como nos trópicos. Nos anos de 1800 em Essex, Reino Unido, demonstrou-se que *P. vivax*, provavelmente diminuiu a média de vida de 58 para 33 anos de idade (SINA, 2002). A malária ocasionada por *Plasmodium vivax* constitui-se como a espécie parasitária mais amplamente distribuída no globo terrestre e a mais adaptável a condições climáticas menos propícias, responsável por mais de 50% dos casos diagnosticados fora da África, prevalente em muitas regiões, incluindo a Ásia, Filipinas e a América do Sul (MENDIS *et al.* 2001; SINA, 2002).

As infecções por *Plasmodium vivax* representam uma ameaça para praticamente 40% da população mundial, resultando em 132 – 391 milhões de casos clínicos a cada ano, principalmente no Sudeste Asiático e no Pacífico ocidental, apesar de um significativo número também ocorrer na África e América do Sul. Embora tenha sido considerada como benigna e autolimitada, as infecções por *P. vivax* tem sido crescentemente associada a um importante impacto multissistêmico na saúde do indivíduo (PRICE *et al.* 2007).

Algumas características biológicas da transmissão desta espécie de *Plasmodium*, conferem a este uma maior capacidade de adaptação a ambientes desfavoráveis, nessas situações otimizando o potencial do parasito. Neste sentido, os estudos da malária por *P. vivax*, tem recebido especial atenção no que se refere à gravidade e às recidivas/recaídas da doença, mesmo na ausência de vetor, causadas

por reativação de formas hepáticas, pela ativação dos hipnozoítos dormentes no fígado por períodos prolongados (meses ou anos), antes de desenvolver e ocasionar infecções recorrentes (KROTOSKI *et al.* 1982; PRICE *et al.* 2007; BAIRD, 2009; WELLS *et al.*; 2010; MARKUS, 2011).

Além do mais, a discussão de que o *P. vivax* pode infectar eritrócitos em populações que se julgavam imunes - antígeno Duffy negativo, a esta espécie parasitária (RYAN *et al.* 2006; MENDES *et al.* 2011) e também no que refere a resistência às drogas antimaláricas, medicamentos como a primaquina que não apresentava resistência, deixou de ser tão eficaz contra *P. vivax* e poderá não exercer ação hipnozoitocida, mas somente quando combinado com outros fármacos como a cloroquina (GREENWOOD & MUTABINGWA, 2002; BAIRD & HOFFMAN, 2004; GALINSKI & BARNWELL, 2008; BAIRD, 2009, MUELLER *et al.* 2009)

O recente questionamento no mundo para a malária *vivax* tida como a “terça benigna” e como uma doença que de certa maneira foi negligenciada durante décadas, ocupa hoje posição de interesse entre os pesquisadores (SINA, 2002), em todas as regiões tropicais e subtropicais do globo, onde a malária *vivax* é endêmica, incluindo a Amazônia brasileira (SANTOS-CIMINERA *et al.* 2007b; ALEXANDRE *et al.* 2010, OLIVEIRA-FERREIRA *et al.* 2010). Contudo, podem ocorrer casos de malária *vivax* com ou sem complicação fora da área endêmica (casos na maioria das vezes importados da região amazônica ou de países endêmicos), como é o fato de um relato de caso de malária cerebral no Estado do Ceará, em localidades não endêmicas quando o tratamento tardio e a falta de diagnóstico diferencial para malária, podem comprometer seriamente a qualidade do atendimento e por consequência a vida do enfermo (BRAGA *et al.* 2004).

As evidências científicas apontam que a malária pelo *Plasmodium vivax* possa ser uma infecção tão maligna quanto a malária por *P. falciparum*, que detinha quase que exclusivamente a gravidade e letalidade do agravo. Tem-se observado registros na literatura de infecções e recidivas com uma série de sintomas graves: delírios, coagulopatias, convulsões, disfunção hepática, doenças hematológicas graves, comprometimento renal, trombocitopenia, choque, anemias graves, complicações pulmonares, respiratórias e cerebrais, podendo ser fatais (MISHRA & SINGH 1989; PUKRITTAYAKAMEE *et al.* 1998; KAKAR *et al.* 1999; MENDIS *et*

al. 2001; OH *et al.* 2001; BEG *et al.* 2002; PRAKASH *et al.* 2003; LACERDA *et al.* 2004; ILLAMPERUMA & ALLEN, 2007; GALINSKI & BARNWELL, 2008; BAIRD, 2009, OLIVEIRA-FERREIRA *et al.* 2010).

Há também relatos de casos com complicações graves em crianças e jovens (BIRCAN *et al.* 1997; AGGARWAL *et al.* 2005; GENTON *et al.* 2008; DAVID *et al.* 2009), ocasionando em algumas situações acometimento do sistema nervoso central (THAPA *et al.* 2007). Harish & Gupta (2009), relatam a ocorrência de dois casos de malária por *Plasmodium vivax* em crianças de um ano e de quatro anos de idade, ambas apresentaram encefalopatia e convulsões, uma delas apresentou também trombocitopenia grave, hemorragia intracraniana maciça, enquanto a outra criança teve manifestações gastrointestinais, encefalopatia.

No período de janeiro de 1995 a novembro de 1996, foram estudadas 100 crianças e adolescentes com diagnóstico positivo por gota espessa para malária por *P. vivax*, no ambulatório do Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas, em Belém do Pará. Entre as principais manifestações clínicas no 1º dia de tratamento, evidenciaram: febre (97%), calafrio (91%), palidez (85%), esplenomegalia (46%) e hepatomegalia (29%). Houve significância estatística ($p=0,0004$) na correlação entre palidez (avaliação clínica) e anemia (taxa de hemoglobina). Verificou-se uma correlação negativa altamente significativa ($p=0,0001$) entre o retardo diagnóstico (média de 12,5 dias) e os níveis de hemoglobina, quanto maior foi a demora no diagnóstico, menores foram os níveis de hemoglobina encontrados. Neste estudo também observou-se (33%) de diversos tipos de desnutrição entre as crianças e adolescentes com malária *vivax* (VENTURA *et al.* 1999).

Kochar *et al.* 2005, relataram 11 casos de malária grave por *Plasmodium vivax* em Bikaner (oeste da Índia). Os pacientes apresentaram malária cerebral, complicação renal, colapso circulatório, anemia grave, hemoglobinúria, sangramento anormal, síndrome respiratória aguda e icterícia. Para os pacientes deste estudo realizou-se confirmação genética do *Plasmodium* para confirmação de *P. vivax*, para que não houvesse engano em relação a espécie infectante.

Estudo realizado entre junho de 1997 a julho de 1999, em uma unidade de referência para o atendimento de doenças infecciosas no Estado do Amazonas avaliou o comportamento do *P. vivax* quanto às repercussões clínicas e mudanças da

resposta terapêutica. Identificou-se que dos 426 pacientes estudados com malária pelo *P. vivax*, 351 tratados em nível ambulatorial e 75 internados. Os doentes tratados em regime de internação apresentaram complicações com maior frequência e intensidade, a principal complicação verificada foi a plaquetopenia. A anemia foi outra complicação hematológica encontrada com maior frequência e gravidade nos pacientes hospitalizados, apresentando-se frequentemente em crianças e gestantes. Dos 75 admitidos para internação 46 (61,3%) pacientes foram classificados como malária grave por *P. vivax*, utilizando-se de critérios pré-determinados (ALECRIN, 2000).

Estudo realizado na Índia (SINGH *et al.* 1999), demonstrou uma alta prevalência de malária entre as mulheres grávidas, o que foi estatisticamente significativo ($P < 0,0001$) em comparação com as não grávidas. O estudo também demonstrou que gestantes com malária *vivax* ou *falciparum* foram significativamente mais anêmicas do que mulheres não grávidas infectadas. O peso médio de 155 recém-nascidos de mães infectadas foi menor 350 g do que 175 recém-nascidos de mães não infectadas, esta diferença de peso ao nascer foi estatisticamente significativa para ambas as infecções *P. falciparum* ($P < 0,0001$) e *P. vivax* ($P < 0,0001$).

Ramos (2006), em estudo com 140 pacientes do Maranhão com infecção por *P. vivax*, 93% do gênero masculino, com idade de 12 meses a 70 anos de idade, com predomínio da idade adulta (73,2%), a maioria dos pacientes (69%) estava apresentando malária por mais de uma vez. Em relação ao quadro clínico, predominou a tríade clássica: febre (100%), calafrios (97,9%) e sudorese (86,4%). Relataram manifestações de gravidade como: sonolência (1,4%), confusão mental (0,7%), convulsão (1,4%), perda de consciência (1,4%), hemorragia (6,4%) e dispnéia (2,9%). Com relação à sintomatologia, 10 pacientes apresentaram icterícia, 5 confusão mental, 5 perda de consciência, 2 dispnéia, 1 hemorragia conjuntival e 1 hematúria e hemorragia digestiva alta. A complicação laboratorial mais frequentemente foi a trombocitopenia presente em 8 pacientes, hemoglobina inferior a 10g% foi verificada em 4 pacientes e insuficiência renal foi diagnosticada em 5 pacientes, dos quais apenas 1 necessitou de tratamento dialítico.

Fato semelhante é descrito por Alexandre (2004), referente aos aspectos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos de pacientes com malária *vivax* grave e não grave na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, entre janeiro de 2001 a dezembro de 2002. Utilizando-se dos critérios para a classificação de malária grave, conforme preconizada pela OMS, selecionaram 336 pacientes com diagnóstico de malária *vivax*, 43 (12,8%) graves e 293 (87,2%) não graves. A proporção de casos graves foi de 18,5% nos pacientes abaixo de 4 anos de idade e 11,4% acima de 5 anos ($p=0,18$). Em relação ao gênero, 36,3% do sexo feminino e 63,7% do masculino.

Os sinais e sintomas clínicos da malária aguda foram semelhantes nos dois grupos. Dos pacientes graves, 20 (57,1%) apresentaram bilirrubinas > 5 mg/dL, 19 (44,2%) com sangramento espontâneo, 8 (18,6%) com anemia grave, 1 (3,8%) com insuficiência renal aguda, 1 (2,3%) com edema agudo de pulmão e 1 (2,3%) com choque. Nos pacientes graves, o tempo médio de doença foi $7,2 \pm 4,5$ dias antes do início do tratamento, enquanto nos paciente não-graves, a média foi $6,6 \pm 4,8$ dias ($p=0,082$). Os pacientes com plaquetas abaixo de 20.000/mm³ apresentaram 5 vezes mais chance de apresentar gravidade (OR 4,94; $p=0,00001$). Neste estudo, as principais formas de gravidade clínica identificadas nos pacientes com malária *vivax* foram: hiperbilirrubinemia, sangramentos espontâneos, anemia grave, insuficiência renal aguda, edema agudo de pulmão e o choque. A trombocitopenia grave, a não-exposição prévia ao parasito e a baixa idade parecem ter associação com a malária *vivax* grave (ALEXANDRE, 2004)

Neste sentido, de gravidade do quadro clínico decorrido por malária *vivax* tem-se observado estudos com enfoque nas hospitalização de malária pelo *P. vivax*. Na cidade de Manaus estado do Amazonas, a espécie parasitária *Plasmodium vivax* tem sido responsável por um aumento do número de internações hospitalares, enquanto os casos de malária *P. falciparum* obtiveram queda, considerando-se que houve aumento proporcional dos casos por *P. vivax* e redução da incidência de casos por *P. falciparum*. Os autores salientam que o aumento da taxa de hospitalização pode ser devido ao aumento da gravidade das infecções por *P. vivax* (SANTOS-CIMINERA *et al.* 2007).

Em 2001 e 2002, na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (oeste da Amazônia brasileira) em Manaus, foram diagnosticados um total de 13.056 casos de malária, destes 11.251 por *P. vivax*, representando 65,1% do total de casos. No mesmo período, 358 (3,2%) pacientes com malária por *P. vivax* foram hospitalizados, pacientes estes com diagnóstico exclusivo de malária por *P. vivax* por meio de exame de gota espessa (microscopia realizada 2 vezes) e reação em cadeia da polimerase - PCR. Neste estudo, 17 pacientes hospitalizados foram incluídos na análise, eles foram tratados com cloroquina e primaquina. Os pacientes que exibiram complicações apresentam uma faixa etária extremamente ampla (28 dias-80 anos). As principais complicações foram: icterícia e anemia grave, diagnosticou-se trombocitopenia em 15 dos 17 pacientes, os autores sugerem que esta complicação hematológica configura-se como um importante marcador de gravidade por malária *vivax* (ALEXANDRE *et al.* 2010).

3.4 – DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL

A análise de distribuição espacial por meio de mapas tem-se apresentado como importante ferramenta para a vigilância epidemiológica, principalmente por agravos transmitidos por vetores, permitindo ampliar a capacidade preditiva em relação à distribuição da doença, ao expressar diferentes padrões de transmissão, em diferentes escalas (municipal, microrregional, estadual, regional e nacional). Nesse sentido, a distribuição espacial das doenças e sua relação com fatores de risco tem impulsionado o uso dos métodos de espacialização em saúde (ATANAKA-SANTOS *et al.* 2006).

Diante da crescente inovação tecnológica que vivenciamos na sociedade moderna, vêm desenvolvendo-se estudos cujas metodologias empregam técnicas de georreferenciamento dos eventos em saúde. Esta, dentre outras ferramentas é de grande importância na análise de vulnerabilidade à saúde humana e coletiva. Possibilita a identificação da inter-relação de processos espaciais, configuração social, demográfica, ambiental, sazonal e epidemiológica (CARVALHO *et al.*, 2000; SKABA *et al.* 2004; BARCELLOS *et al.*, 2005; BARCELLOS & Bastos 2006; FLAUZINO *et al.* 2009).

Segundo Barcellos & Bastos (1999), a análise mediante o uso de mapas apresenta didaticamente elementos visíveis do espaço, isto é, sua base física visual facilita sua interpretação. A aplicação de técnicas de espacialização apresenta-se como vantajosa e rápida visualização de localidades expostas a diferentes graus de risco, sem serem afetadas pela divisão político-administrativa existente, bem como a possibilidade de criação de indicadores de riscos (SOUZA-SANTOS & CARVALHO, 2000; ARAÚJO *et al.* 2008).

Nesse enfoque, a utilização da distribuição espacial para determinação de áreas de risco tem sido utilizada com a finalidade de subsidiar as práticas de vigilância e controle de agravos. A análise espacial dos dados epidemiológicos tem propiciado o aumento da capacidade explicativa e preditiva da distribuição e tendência das doenças nas populações (ARAÚJO *et al.* 2008). Na saúde coletiva e epidemiologia, a apropriação dos métodos estatísticos de análise espacial vem ocorrendo principalmente em estudos ecológicos ou espaço-temporais, servindo de subsídios na avaliação, monitoramento ambiental, planejamento e controle em serviços de saúde (CARVALHO & SOUZA-SANTOS, 2005).

Nessa perspectiva da importância da distribuição espacial como uma ferramenta no desenvolvimento da pesquisa em saúde, principalmente na avaliação da ocorrência de doenças transmitidas por vetores, pretendeu-se com a técnica descrita analisar a distribuição da malária no Brasil, identificando áreas com possíveis fatores de risco, além disso, considerando a escassez de estudos sobre a distribuição espacial principalmente de internações por malária no Brasil.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a situação epidemiológica da malária por *Plasmodium vivax* no Brasil.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a distribuição espaço-temporal e a sazonalidade dos casos de malária no Brasil, no período de 2003 a 2011;
- Caracterizar a ocorrência dos casos de malária segundo a espécie parasitária (*Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* e mista), local de notificação, sexo, faixa etária e identificar áreas de maior incidência do agravo;
- Analisar o comportamento e tendência da morbidade hospitalar, óbitos e letalidade na região Amazônia brasileira e extra-amazônica, no período de 2000 a 2011.

5 MÉTODO

5.1 ETAPA I

Situação epidemiológica da malária no Brasil a partir de dados registrados no SIVEP-Malária (Região da Amazônia brasileira) e SINAN (Região extra-amazônica).

5.1.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo ecológico de série temporal-espacial, por meio de levantamento de dados secundários de casos confirmados de malária na região da Amazônia brasileira e região extra-amazônica.

5.1.2 Área do Estudo

A área do estudo corresponde a todo território nacional e principalmente pela região de abrangência da Amazônia brasileira. A região localiza-se ao norte e parte do centro oeste do país, a qual compreende os estados brasileiros: Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima, Mato Grosso, Tocantins e parte do Maranhão, localizada a oeste do meridiano 44° de longitude oeste, perfazendo uma superfície de 5.217.423 Km² correspondente a cerca de 61,0% do território nacional. Ainda que parte do Estado do Maranhão composta pelas microrregiões (Lençóis Maranhenses, Baixo Paraíba Maranhense, Chapadinha, Coelho Neto e Caxias) não pertençam aos limites do território da Amazônia Legal, estas foram incluídas por completo no estudo, em razão da unidade de análise ser definida por microrregião e unidade da federação, obtendo-se um total de 9 Estados e 107 Microrregiões. Segundo o Censo Demográfico do IBGE de 2010, sua população é de aproximadamente 25 milhões e meio de habitantes, o que corresponde a 13,4% do total de habitantes do Brasil.

A área de estudo da região não amazônica compreende os Estados brasileiros de (Alagoas, Bahia, Ceará, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Paraíba, Paraná, Pernambuco, Piauí, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, São Paulo, Sergipe), obtendo-se desta maneira um total de 18 Estados e 451 Microrregiões distribuídas em 2.917

municípios. Segundo o Censo Demográfico do IBGE de 2010, a população da região é de aproximadamente 165 milhões de habitantes, representando 86,6% da população brasileira, correspondendo à área não endêmica para malária no país.

5.1.3 Fonte dos Dados

Os casos registrados de malária foram coletados dos seguintes sistemas: (a) Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica – Malária (SIVEP_Malária) região da Amazônia Legal e; (b) Sistema de Informação de Agravos de Notificação – (SINAN) região extra-Amazônica. As informações relativas aos dados e as estimativas populacionais foram obtidos do Banco de Dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS), tendo como fonte o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

O período de análise dos casos definido entre 2003 a 2011 refere-se aos dados de malária, uma vez que houve mudança no sistema de informação a partir de 2003, ano em que se deu início dos registrados no SIVEP – Malária. O Ministério da Saúde implantou o SIVEP – Malária com o intuito de uniformizar os dados sobre malária, melhorar a completude e registrar variáveis de interesse numa ficha epidemiológica específica destinada aos casos positivos da doença. Por esta razão definiu-se a série histórica de dados a partir de 2003 para o presente estudo.

Os dados secundários de casos confirmados de malária na região não Amazônica do país, compreendem o período de 2001 a 2011. Os dados notificados de malária foram obtidos por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Esse período abrange duas versões desse sistema: SINAN-Windows de 2001 a 2006 e o SINAN-Net a partir de 2007.

5.1.4 Variáveis

As variáveis de interesse do estudo incluem: ano, mês da notificação e número de casos, distribuição da malária (Amazônia/fora da Amazônia), Unidade de Federação, microrregião de residência, município de ocorrência do agravo, idade, faixa etária, sexo, resultado do exame (negativo, *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*

e mista), local provável de infecção e a procedência dos casos em autóctones e importados.

5.1.5 Análise de Dados

A primeira etapa da análise dos dados constitui-se por uma análise descritiva para o conjunto das unidades da federação e região de endemicidade, compreendendo as ocorrências conforme a espécie parasitária. A organização dos dados e a construção dos indicadores e gráficos foram realizados em planilhas dinâmicas do programa Excel. Os dados foram agrupados em período anual e mensal para a análise espaço-temporal, estratificados por regiões, estados, microrregiões e municípios.

Utilizou-se como principal medida de análise a Incidência Parasitária Anual (IPA), visto que esta representa o risco de transmissão da malária, expressa pelo número de exames positivos de cada localidade (estado, microrregião, município), dividido pela população da mesma área em um mesmo período, multiplicado por uma constante de 10 elevados a 1.000.

Para os cálculos dos índices de lâminas e coeficientes inicialmente adotou-se metodologia semelhante ao empregado por Atanaka-Santos *et al.* (2006), estando expresso pelos seguintes procedimentos: Índice Anual de Exame de Sangue – IAES (total de exames de sangue realizados, dividido pelo total da população multiplicado por mil no ano), Incidência Parasitária Anual – IPA (n. de casos positivos/população do ano x 1.000), Proporção de Lâminas Positivas – PLP% (n. total de lâminas positivas/n. total de lâminas examinadas x 100), Proporção de Lâminas Positivas *P. vivax* – PLPV% (n. total de lâminas positivas para *vivax*/n. total de lâminas examinadas x 100) e Proporção de Lâminas Positivas *P. falciparum* – PLPF% (n. total de lâminas positivas para *P. falciparum*/n. total de lâminas examinadas x 100), razão *P. vivax*-*P. falciparum* - V/F (total de lâminas positivas para *P. vivax*, dividido por total de lâminas positivas para *P. falciparum*).

Na análise sazonal da distribuição da ocorrência do agravo foi adotado procedimento similar ao utilizado por Souza-Santos (2002) na análise de vetores, utilizando períodos de sazonalidade divididos em três categorias distintas: período

seco, intermediário e chuvoso. As informações foram agrupadas, segundo o mês de ocorrência e, posteriormente conforme os períodos: chuvoso meses de dezembro a março; intermediário relativo aos meses de abril, maio, outubro e novembro; e seco de junho a setembro. Para análise da sazonalidade utilizou-se como principal medida de frequência o número absoluto dos casos positivos da doença e a proporção do número de casos confirmados segundo os períodos de sazonalidade climática, verificando-se as significâncias estatísticas por meio do teste de qui-quadrado para comparação das proporções ao nível de significância de 5%. Para o processamento estatístico dos dados, será utilizado os recursos do pacote estatístico do Minitab v.15 e do aplicativo Terraview 4.2.0.

Os dados da região não amazônica foram organizados em planilha de dados do programa Excel, a fim de identificar os dados de maior relevância. Para testar a independência entre as frequências das espécies parasitárias (*Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*), assim como entre os casos autóctones e importados, foi utilizado o teste de qui-quadrado (χ^2). Os procedimentos e testes estatísticos foram realizados considerando um nível de significância de 5% com o auxílio do software Epi Info versão 3.5.1.

5.1.6 Considerações Éticas

Ambas partes do estudo (Etapa I e II) seguiram as normas éticas para pesquisa envolvendo seres humanos, constantes na resolução nº. 196/96 do Conselho Nacional da Saúde, o estudo foi encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Muller da Universidade Federal de Mato Grosso sob o protocolo nº 54436/CEP-HUJM/2012.

5.2 ETAPA II

Tendência da mortalidade e morbidade hospitalar por malária na Amazônia brasileira e extra-amazônica, a partir de dados registrados no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) e Sistema de Informação de Mortalidade (SIM).

5.2.1 Desenho do Estudo

Estudo ecológico do tipo temporal-espacial da distribuição geográfica das internações, óbitos e letalidade por malária em indivíduos residentes na Região da Amazônia brasileira e Extra-amazônica, no período de 2000 a 2011.

5.2.2 Área do Estudo e População

A área da pesquisa corresponde a todo território nacional, composto pelos 26 Estados e pelo Distrito Federal, agregados em duas grandes regiões: Região Amazônica e Região Extra-amazônica. A região da Amazônia brasileira intitulada como “Amazônia legal” localiza-se na Região Norte e parte da Região Centro-Oeste do país, a qual compreende os estados: Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima, Mato Grosso, Tocantins e parte do Maranhão, perfazendo uma superfície de mais de 5 milhões de Km² correspondente a cerca de 61% do território nacional. Ainda que parte do Estado do Maranhão composto pelas microrregiões de Lençóis Maranhenses, Baixo Paraíba Maranhense, Chapadinha, Coelho Neto e Caxias não pertençam aos limites do território da Amazônia Legal, estas foram incluídas por completo no estudo, em razão da unidade de análise ser definida por microrregião e unidade da federação, obtendo-se então um total de 9 Estados e 107 microrregiões. Segundo o Censo Demográfico de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE residiam nesta região aproximadamente 25 milhões e meio de habitantes, o que corresponde a 13,3% do total de habitantes do Brasil.

A segunda área de estudo diz respeito à região extra-amazônica, compreende os Estados brasileiros de (Alagoas, Bahia, Ceará, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Paraíba, Paraná, Pernambuco, Piauí, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, São Paulo,

Sergipe), obtendo-se desta maneira um total de 18 Estados e 451 Microrregiões distribuídas em 2.917 municípios, com mais de 165 milhões de habitantes, correspondendo à área não endêmica para malária no país.

5.2.3 Fontes de Dados e variáveis

As informações relativas aos registros de internações hospitalares (Capítulo X da Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças - CID-10 - códigos B50 a B54) e de óbitos por malária, segundo local de residência, foram obtidas por meio do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) e do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), para o mesmo período de análise dos registros da Região da Amazônia brasileira e Extra-amazônia. Os dados censitários de 2000 e 2010 e as estimativas populacionais para os demais anos em estudo foram obtidos do Banco de Dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS), tendo como fonte o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Deve-se considerar que a população estudada se refere à parcela dos residentes que são usuários do SUS, sabe-se que o sistema público de saúde responde pela maioria das internações no país.

Selecionaram as variáveis: ano, número de internações, local de residência, Unidade de Federação, microrregião, faixa etária, sexo, capítulo CID-10 códigos B50 a B54 (Malária por *P. falciparum* - B50; Malária por *P. vivax* - B51; Malária por *P. malariae* - B52; Outras formas de malária confirmadas por exames parasitológicos - B53 e Malária não especificada - B54) e os óbitos pela causa CID-BR-10 código 024 – Malária (categoria CID-10 B50 a B54). Definiu-se uma série histórica entre os anos de 2000 e 2011, em virtude da disponibilidade e confiabilidade dos dados.

5.2.4 Análise de Dados

Realizou-se uma análise descritiva para o conjunto das unidades da federação, microrregiões e região (área endêmica/não endêmica), compreendendo o número total de internações, e posteriormente análise de testes de qui-quadrado (χ^2), com a finalidade de se analisar a distribuição das frequências, destacando as hospitalizações

por malária *vivax* em relação a malária *falciparum*, utilizando-se como nível de significância $p < 0,05$.

A partir de todos os dados das internações hospitalares e óbitos, foram calculadas taxas brutas de internação e posteriormente a taxa de letalidade. A organização dos dados e a construção das taxas ocorreram em planilhas dinâmicas do Microsoft Excel. Os dados foram agrupados em período anual, estratificados por área de endemicidade de malária (Amazônia brasileira/extra-amazônica), estados e microrregiões, com a intenção de facilitar a coleta, análise estatística dos dados e a ilustração do mapa da distribuição das internações.

Utilizou-se como medidas de análise o número absoluto de ocorrências de internações e óbitos, a taxa de internações e de letalidade. Os cálculos são expressos pelos procedimentos: taxa de internação por malária (número de internações por malária/população ano por 1.000 habitantes) e taxa de letalidade por malária (número de óbitos por malária/número de internações de malária por 100). Não foram calculadas as taxas de hospitalizações da região extra-amazônica e o coeficiente de mortalidade por malária (CMM) para ambas as regiões, pois registrou-se baixa frequência no período em estudo, neste caso empregaram os números absolutos. Para verificar o acréscimo ou decréscimo das taxas e valores brutos, estimou-se a variação percentual relativa, calculada a partir da diferença entre os valores do ano final do período estudado e o valor observado no ano de início.

A tendência temporal foi obtida por meio das taxas de internações da Amazônia brasileira e seus estados, para ambas as regiões analisou-se a tendência das taxas de letalidade e número de óbitos, através do relacionamento da variável dependente Y (taxa de internação/taxa de letalidade/nº. óbitos) e a variável independente X (ano de ocorrência). Optou-se pelas técnicas estatísticas de regressão partindo-se de modelos de regressão lineares simples ($Y = \beta_0 + \beta_1 X$), em seguida, modelos mais complexos, como o de segunda ordem polinomial quadrático ($Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2$) e exponencial ($Y = e^{\beta_0 + \beta_1 X}$), em que os valores de Y's e do X's são as variáveis dependente e independente respectivamente e β_0 , β_1 , β_2 são os coeficientes de regressão. As escolhas destes modelos ocorreram por meio das análises dos diagramas de dispersão e dos resíduos e após este procedimento, consideraram-se os valores dos coeficientes de determinação (R^2), os quais quanto mais próximo de 1,

mais adequado foi o modelo. A tendência foi considerada significativa quando os modelos de regressão obtiveram um $p < 0,05$.

Na análise da distribuição geográfica das internações utilizou-se de mapas da espacialização das taxas de internações por malária segundo as microrregiões da Amazônia brasileira e Extra-amazônica. Agrupou-se as médias das taxas de hospitalizações em períodos de três anos (2000 – 2002; 2003 – 2005; 2006 – 2008; 2009 – 2011). No processamento estatístico dos dados, utilizou-se dos recursos do pacote estatístico do Minitab 15 e para confecção dos mapas o aplicativo TabWin 32.

6 RESULTADOS

6. 1 CAPÍTULO I – DISTRIBUIÇÃO E SAZONALIDADE DA MALÁRIA NA REGIÃO DA AMAZÔNIA BRASILEIRA, 2003 A 2011

No período de 2003 a 2011 foram notificados 3.736.894 casos positivos por malária procedente dos estados da Amazônia brasileira, com média de 415.210 casos por ano. Nota-se redução de 28,2% de casos positivos da doença na região Amazônica de 408.766 casos em 2003 para 293.645 em 2011 (Tabela 1). Durante o período do estudo, foram realizados 23.424.614 exames dos quais, 15,9% foram positivos para malária. O ano com o menor registro ocorreu em 2011 e o maior da série em 2005 com 606.069 casos do agravo. Após o ano de 2005, a Incidência Parasitária Anual (IPA) na Amazônia obteve decréscimo, excetuando-se o ano de 2010 com 13,1/1.000 habitantes.

Tabela 1 – Distribuição dos exames realizados, exames positivos e índices relacionados à ocorrência da malária, na Região da Amazônia brasileira, 2003 a 2011*

Ano	População	Exames	Positivos	IPA(mil)	IAES(mil)	ILP(%)	ILPV(%)	ILPF(%)	V/F
2003	22.309.854	2.008.731	408.766	18,3	90,0	20,3	78,4	20,5	3,8
2004	22.705.802	2.194.773	464.899	20,5	96,7	21,2	76,2	22,5	3,4
2005	23.605.444	2.660.534	606.069	25,7	112,7	22,8	74,4	24,3	3,1
2006	24.063.638	2.959.133	549.379	22,8	123,0	18,6	73,4	24,9	2,9
2007	24.517.918	2.983.539	457.435	18,7	121,7	15,3	79,6	19,3	4,1
2008	24.405.955	2.724.453	314.888	12,9	111,6	11,6	84,4	14,6	5,8
2009	24.728.481	2.618.724	308.407	12,5	105,9	11,8	83,6	15,4	5,4
2010	25.474.365	2.710.676	333.406	13,1	106,4	12,3	84,7	14,1	6,0
2011	25.816.486	2.564.051	293.645	11,4	99,3	11,5	87,5	11,3	7,7
Total		23.424.614	3.736.894						4,0

* Dados atualizados em 19/05/12.

IPA – incidência parasitária anual; IAES – índice anual de exames de sangue; ILP – índice de lâminas positivas; ILPV – índice de lâminas positivas para *P. vivax*; ILPF – índice de lâminas positivas para *P. falciparum*; V/F – razão *P. vivax* / *P. falciparum*. Fonte: SIVEP – Malária.

O índice de lâminas positivas (ILP) foi maior em 2005 (22,8%), e menor em 2011 (11,5%). O índice de lâminas positivas para *P. falciparum* (ILPF) foi maior em 2006 (24,9%) e menor em 2011 (11,3%), ocasião que a razão *P. vivax*/*P. falciparum* foi de 2,9 e 7,7 lâminas positivas por *P. vivax* para cada lâmina positiva por *P. Falciparum*, respectivamente para o ano de 2006 e 2011. O índice de lâminas

positivas para *P. vivax* (ILPV) apresentou variação ascendente de 2007 a 2011 de 79,6% para 87,5%, exceto para o ano de 2009 (Tabela 1).

Dentre os exames positivos, 2.955.618 (79%) foram por *Plasmodium vivax*, 734.483 (19,6%) por *Plasmodium falciparum* e 45.175 (1,2%) por *Plasmodium vivax* + *Plasmodium falciparum* (infecção mista). Em relação à malária por *P. vivax* ocorreu o predomínio durante o período, registrou-se maior número em 2005 com 450.682 ocorrências e menor número em 2011, com 257.054. A malária ocasionada por *P. falciparum*, obteve maior registro do número de casos também em 2005 com 147.150 e menor em 2011, com 33.201 casos (Figura 1). No ano de 2003, *P. vivax* foi responsável por 320.282 casos apresentando uma discreta redução de 19,7% comparando-se com os casos notificados em 2011, à redução de infecções por *P. falciparum* foi de 60,4%. Verifica-se que em 2005 na região da Amazônia brasileira ocorreu a maior incidência parasitária de malária com 25,7/1.000 hab., seguido de diminuição mantida, excetuando-se o ano de 2010 com 13,1/1.000 habitantes. Neste mesmo período nota-se uma redução de 37,9% o IPA de 18,3/1.000 hab. em 2003 para 11,5/1.000 habitantes em 2011.

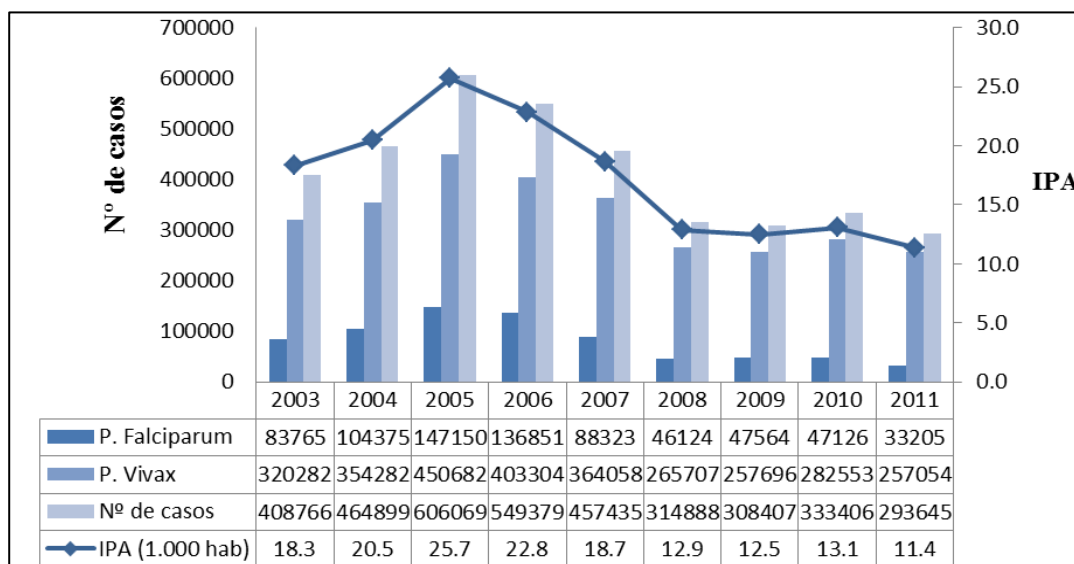


Figura 1 - Número de casos de malária, segundo a espécie de *Plasmodium* e Índice Parasitário Anual (IPA) registrados na Amazônia brasileira, no período de 2003 a 2011. Fonte: SIVEP – Malária.

Tabela 2 – Índice Parasitário Anual por malária, número de casos por *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum* segundo Unidades da Federação (UF) da Amazônia brasileira (Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins), período de 2003 a 2011.

UF/ Região	ANO									Variação (%)
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	
AC	20,4	51,6	93,2	140,2	72,9	40,7	39,9	50,3	31,3	53,4
<i>P. V</i>	9.087	23.346	42.519	61.026	41.350	23.348	23.610	31.742	19.613	115,8
<i>P. F</i>	3.129	8.215	14.295	31.314	9.590	4.199	3.870	5.028	3.263	4,28
AM	46,5	47,6	73,0	57,4	58,2	40	29,5	21,3	17,5	-62,37
<i>P. V</i>	125.197	117.361	167.007	141.105	161.670	113.548	87.498	64.612	55.945	-55,31
<i>P. F</i>	15.069	28.872	56.645	41.276	33.643	19.163	12.143	9.069	4.678	-68,96
AP	31,1	37,4	50,7	49,3	34,5	24,7	24,7	23,0	31,7	1,93
<i>P. V</i>	10.318	12.371	19.125	20.716	16.019	11.984	12.551	12.030	16.194	56,95
<i>P. F</i>	6.028	7.892	8.412	7.880	5.422	2.712	2.593	2.977	4.656	-22,76
MA	1,9	2,4	1,9	1,6	1,1	0,8	0,9	0,6	0,7	-63,16
<i>P. V</i>	9.869	11.990	8.756	6.313	4.355	3.961	4.355	2.995	3.925	-60,23
<i>P. F</i>	1.459	2.348	2.328	3.065	2.134	722	1.222	805	403	-72,38
MT	1,9	2,4	3,1	2,4	2,3	1,4	1,1	0,8	0,7	-63,16
<i>P. V</i>	4403	5324	5875	5583	4899	3140	2644	1831	1720	-60,94
<i>P. F</i>	550	1072	2432	1000	1785	914	593	474	355	-35,45
PA	17,6	16,4	18,4	14,6	10,5	9,5	13,4	17,8	17,4	-1,14
<i>P. V</i>	87144	84067	91355	75819	59849	57686	77056	111473	114396	31,27
<i>P. F</i>	26602	23997	30227	24137	15412	10746	20956	21700	15800	-40,61
RO	64,5	72,4	80,2	66,2	51,5	33,3	27,5	27,9	22,5	-65,12
<i>P. V</i>	63396	76121	90409	76483	63909	43138	36517	38854	32877	-48,14
<i>P. F</i>	28867	28829	26184	23598	16967	6258	4600	4434	2054	-92,88
RR	33,1	71,3	86,9	52,8	36,7	24,8	35,7	48,4	32,1	-3,02
<i>P. V</i>	9885	23082	25134	16006	11822	8798	13363	18926	12311	24,54
<i>P. F</i>	1869	2949	6463	4478	3285	1368	1565	2627	1984	6,15
TO	1,0	0,7	0,6	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	-90,0
<i>P. V</i>	983	620	502	253	185	104	102	90	73	-92,6
<i>P. F</i>	192	201	164	103	85	42	22	12	12	-93,8
Amazônia	18,3	20,5	25,7	22,8	18,7	12,9	12,5	13,1	11,4	-37,70
<i>P. V</i>	320.282	354.282	450.682	403.304	364.058	265.707	257.696	282.553	257.054	-19,74
<i>P. F</i>	83.765	104.375	147.150	136.851	88.323	46.124	47.564	47.126	33.205	-60,36

Fonte: SIVEP – Malária.

Na Tabela 2, observa-se que praticamente todos os estados da Amazônia brasileira obtiveram variação com decréscimo das IPA, exceto os estados Acre e

Amapá. O estado de Acre apresentou as maiores incidências por malária no decorrer do período em estudo, chegando à expressiva incidência de 140,2/1000 habitantes no ano de 2006, comparando-se 2003 a 2011 houve um aumento de 53,4% do IPA. Os demais estados da região da Amazônia obtiveram redução na incidência parasitária anual, Tocantins (90%), Maranhão (63,2%), Mato Grosso (63,2%), Amazonas (62,4%) e Rondônia (65,1).

As Unidades da Federação da Amazônia brasileira que obtiveram o maior número de casos positivos por malária *vivax* foram os estados do Amazonas, Pará, Rondônia e Acre. A região da Amazônia brasileira totalizou 2.955.618 casos por *P. vivax* e 734.483 por *P. falciparum*, correspondendo à razão *P. vivax*/*P. falciparum* (V/F) de 4,0 casos positivos por malária *vivax* para cada ocorrência por malária *falciparum* (Tabela 3).

Tabela 3 – Número de casos por malária por Unidades da Federação (UF) da Região da Amazônia brasileira (Acre, Amazonas, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins), segundo a espécie parasitária, período de 2003 a 2011.

Estado - UF/ Região	Espécie parasitária				<i>P. vivax</i> / <i>P. falciparum</i>
	<i>P. vivax</i>		<i>P. falciparum</i>		Razão
	n	(%)	n	(%)	
Acre	275.641	(76,88)	82.903	(23,12)	3,3
Amazonas	1.033.943	(82,42)	220.558	(17,58)	4,7
Amapá	131.308	(73,00)	48.572	(27,00)	2,7
Maranhão	56.519	(79,60)	14.486	(20,40)	3,9
Mato Grosso	35.419	(79,43)	9.175	(20,57)	3,9
Pará	758.845	(80,01)	189.577	(19,99)	4,0
Rondônia	521.704	(78,63)	141.791	(21,37)	3,7
Roraima	139.327	(83,97)	26.588	(16,03)	5,2
Tocantins	2.912	(77,76)	833	(22,24)	3,5
Amazônica brasileira	2.955.618	(80,10)	734.483	(19,90)	4,0

Fonte: SIVEP – Malária.

Na distribuição dos casos de malária mensais foram observados valores mais elevados nos meses de julho a outubro, picos principalmente nos meses de julho e agosto de cada ano e menor frequência nos meses de janeiro a maio (Figura 2).

O número absoluto e proporções de ocorrência de malária foram mais elevados no período seco, tanto quando comparado ao período intermediário e ao chuvoso (Tabela 4).

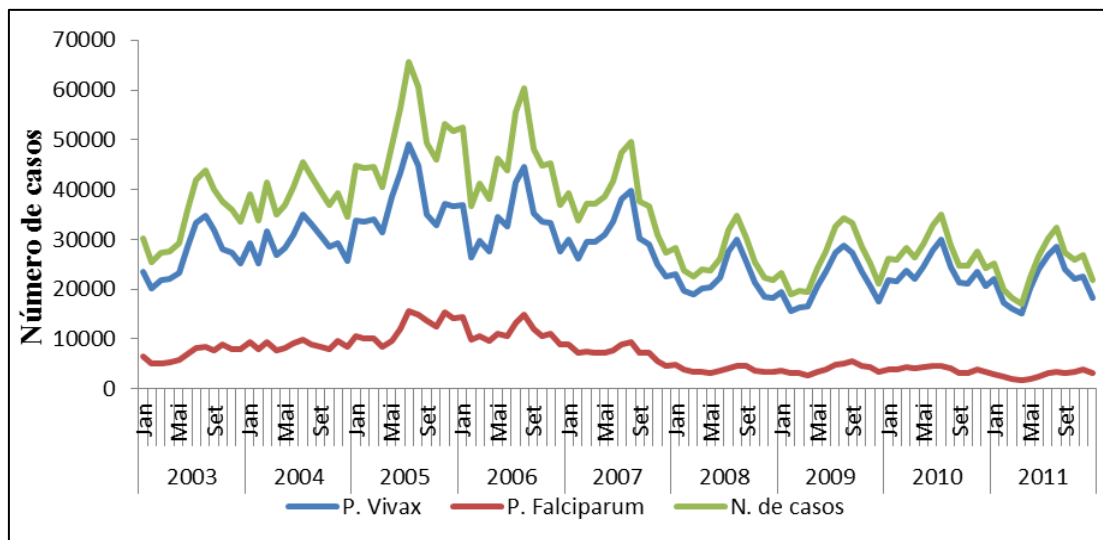


Figura 2 – Distribuição mensal de casos positivos por malária na Região da Amazônia, segundo a espécie parasitária, período de 2003 a 2011. Fonte: SIVEP – Malária.

Tabela 4 – Número absoluto, proporção e razão do número de casos positivos de malária entre os períodos de sazonalidade seco, intermediário e chuvoso, na Região da Amazônia brasileira, período de 2003 a 2011.

Ano	Período de sazonalidade						Razão		p-valor ^a
	Seco		Intermediário		Chuvoso		Seco/	Seco/	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Intermediário	Chuvoso	
2003	161.733	(39,57)	130.352	(31,89)	116.681	(28,54)	1,24	1,39	0,000
2004	168.347	(36,21)	147.883	(31,81)	148.669	(31,98)	1,14	1,13	0,000
2005	231.764	(38,24)	188.784	(31,15)	185.521	(30,61)	1,23	1,25	0,000
2006	207.837	(37,83)	174.314	(31,73)	167.228	(30,44)	1,19	1,24	0,000
2007	176.462	(38,58)	143.303	(31,33)	137.670	(30,10)	1,23	1,28	0,000
2008	123.096	(39,09)	95.329	(30,27)	96.463	(30,63)	1,29	1,28	0,000
2009	127.737	(41,42)	97.530	(31,62)	83.140	(26,96)	1,31	1,54	0,000
2010	121.286	(36,38)	107.652	(32,29)	104.468	(31,33)	1,13	1,16	0,000
2011	116.667	(39,73)	91.921	(31,30)	85.057	(28,97)	1,27	1,37	0,000
Média	159.437	(38,40)	130.785	(31,50)	124.989	(30,10)	1,22	1,28	0,000

^a p-valor < 0,000 para teste χ^2 para comparação das proporções seco/intermediário e seco/chuvoso. Fonte: SIVEP – Malária.

6. 2 CAPÍTULO II – OCORRÊNCIA DE MALÁRIA AUTÓCTONE E IMPORTADA EM REGIÃO NÃO AMAZÔNICA BRASILEIRA, NO PERÍODO DE 2001 A 2011

No período entre 2001 e 2011, na região não amazônica registraram-se 11.874 lâminas positivas para malária, destas 5.734 lâminas (48,3%) foram para *P. vivax*, 2.372 (20%) para *P. falciparum* e 1.025 (8,6%) para (*P. vivax* + *P. falciparum*) malária mista (Tabela 1). A razão *P. vivax*/*P. falciparum* (V/F) foi de 2,4 casos positivos por malária *vivax* para cada ocorrência de malária *falciparum* durante o período em estudo. Verificou-se que as infecções por *P. vivax* foram mais frequentes entre os anos de 2001 e 2007 ($\chi^2 = 1987,041$; $p = < 0,0001$), com inversão da espécie parasitária predominante nos anos subsequentes, com incremento de infecções por *P. falciparum* e infecções mistas, apresentando uma diferença estatisticamente significativa das infecções por *P. falciparum* em relação a *P. vivax* ($\chi^2 = 55,334$; $p = < 0,0001$) e infecções mistas ($\chi^2 = 45,906$; $p = < 0,0001$).

Tabela 1 - Número de lâminas positivas para malária segundo as espécies de *plasmodium* infectante na região não amazônica, no período de 2001 a 2011.

Ano	Lâminas	Espécie parasitária						Razão	
	Positivas n	<i>P. vivax</i> n	(%)	<i>P. falciparum</i> n	(%)	<i>P. v. + P. f.</i> n	(%)	<i>P. v. / P. f.</i>	<i>P.f. / P.v.</i>
2001	309	240	(77,7)	56	(18,1)	6	(1,9)	4,3	0,2
2002	822	628	(76,4)	142	(17,3)	15	(1,8)	4,4	0,2
2003	1.115	826	(74,1)	196	(17,6)	25	(2,2)	4,2	0,2
2004	1.516	1.075	(70,9)	299	(19,7)	63	(4,2)	3,6	0,3
2005	1.713	1.231	(71,9)	373	(21,8)	54	(3,2)	3,3	0,3
2006	1.300	910	(70,0)	269	(20,7)	62	(4,8)	3,4	0,3
2007	1.189	251	(21,1)	183	(15,4)	204	(17,2)	1,4	0,7
2008	834	118	(14,1)	131	(15,7)	129	(15,5)	0,9	1,1
2009	853	142	(16,6)	183	(21,5)	120	(14,1)	0,8	1,3
2010	1.257	183	(14,6)	315	(25,1)	213	(16,9)	0,6	1,7
2011	966	130	(13,5)	225	(23,3)	134	(13,9)	0,6	1,7
Total	11.874	5.734	(48,3)	2.372	(20,0)	1.025	(8,6)	2,4	0,4

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN

Na Tabela 2, são apresentados o número de lâminas positivas anualmente de malária por Unidades da Federação da região não Amazônica e a variação percentual anual média. A região apresentou tendências distintas entre os anos de 2001 e 2011. A primeira tendência concentra-se nos seis primeiros anos da série (2001 – 2006), no qual o número de lâminas foi mais elevado, ocasião em que todos os estados apresentaram crescimento gradativo do número anual de notificações. Esta tendência de crescimento inverteu-se a partir 2007, com redução de casos em 11 dos 18 estados da região não amazônica, o declínio mais acentuado ocorreu nos estados do Paraná (-17,9%), Goiás (-14,4%) e Ceará (-13,2%).

Tabela 2 – Número de lâminas positivas anualmente para malária por Unidades da Federação da região não Amazônica, variação percentual anual média, 2001 a 2011.

Estado - UF/ Região	Ano de notificação											TOTAL	Variação %	Variação %
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011		Média 2006 - 2001	Média 2011 - 2007
Alagoas	0	3	7	9	6	4	7	3	8	10	5	62	5,9	-8,1
Bahia	4	15	58	35	40	28	26	23	21	66	24	340	47,6	-1,2
Ceará	0	1	47	65	79	45	60	21	34	53	34	439	114,1	-13,2
Distrito Federal	0	0	1	58	62	55	40	23	28	53	41	361	122,9	-0,6
Espírito Santo	19	85	87	173	168	112	97	122	57	76	66	1.062	42,6	-9,2
Goiás	63	142	188	200	174	103	123	69	62	131	66	1.321	10,3	-14,4
Mato Grosso do Sul	2	36	59	57	90	63	41	37	30	29	27	471	99,4	-9,9
Minas Gerais	55	94	123	169	206	137	130	114	85	126	113	1.352	20,0	-3,44
Paraíba	0	4	5	3	12	4	2	0	9	19	6	64	0,0	31,6
Paraná	49	181	143	155	205	140	200	90	115	120	91	1.489	23,4	-17,9
Pernambuco	3	3	12	25	19	8	27	29	33	27	29	215	21,7	1,8
Piauí	0	5	26	144	71	107	54	47	59	114	103	730	84,5	17,5
Rio de Janeiro	2	27	67	79	97	100	81	62	75	109	115	814	118,6	9,2
Rio Grande do Norte	13	8	12	9	18	16	4	6	14	17	19	136	4,2	47,6
Rio Grande do Sul	8	16	23	32	32	28	17	12	12	25	17	222	28,5	0,0
Santa Catarina	24	29	40	52	54	43	34	16	15	38	22	367	12,4	-10,3
São Paulo	67	172	208	247	373	305	243	158	191	235	183	2.382	35,4	-6,8
Sergipe	0	1	9	4	7	2	3	2	5	9	5	47	14,7	13,6
Não amazônica	309	822	1.115	1.516	1.713	1.300	1.189	834	853	1.257	966	11.874	33,3	-5,1

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN

Os estados que apresentaram maior número de lâminas positivas de malária foram os estados de São Paulo com 2.382 registros, seguido por Paraná, Minas

Gerais, Goiás e Espírito Santo com 1.489, 1.352, 1.321 e 1062 casos, respectivamente, os quais representaram 64 % do total das ocorrências da região não endêmica para malária no país (Tabela 3). Quanto às espécies de *Plasmodium* por Unidades da Federação, dos 18 estados da região não amazônica, 10 apresentaram maior número de infecções por *P. vivax* no período. Os estados de Alagoas, Bahia, Ceará, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte e Sergipe apresentaram maior número de infecções por *P. falciparum*. Entre os estados com maior razão de infecções por *P. vivax* destacaram-se o Paraná e o Espírito Santo, perfazendo respectivamente 10,5 casos e 6,1 casos positivos por malária *vivax* para cada ocorrência por malária *falciparum*. A Tabela 3, mostra que houve diferença estatisticamente significativa entre infecções de *P. vivax* e *P. falciparum*.

Tabela 3 – Número de lâminas positivas para malária por Unidades da Federação da região não Amazônica, segundo a espécie parasitária, período de 2001 a 2011.

Estado - UF/ Região	Lâminas Positivas n	Espécie parasitária				<i>P. vivax</i> / <i>P. falciparum</i>		
		<i>P. vivax</i> n	(%)	<i>P. falciparum</i> n	(%)	Razão	Qui-quadrado	p-valor
Alagoas	62	16	(25,8)	45	(72,6)	0,4	13,787	0,000
Bahia	340	100	(29,4)	194	(57,1)	0,5	30,054	0,000
Ceará	439	192	(43,7)	229	(52,2)	0,8	3,252	0,071
Distrito Federal	361	120	(33,2)	43	(11,9)	2,8	36,374	0,000
Espírito Santo	1.062	498	(46,9)	81	(7,6)	6,1	300,326	0,000
Goiás	1.321	669	(50,6)	168	(12,7)	4,0	299,882	0,000
Mato Grosso do Sul	471	239	(50,7)	50	(10,6)	4,8	123,602	0,000
Minas Gerais	1.352	563	(41,6)	131	(9,7)	4,3	268,911	0,000
Paraíba	64	25	(39,1)	38	(59,4)	0,7	2,683	0,101
Paraná	1.489	1.315	(88,3)	125	(8,4)	10,5	983,403	0,000
Pernambuco	215	43	(20,0)	163	(75,8)	0,3	69,903	0,000
Piauí	730	261	(35,8)	453	(62,1)	0,6	51,63	0,000
Rio de Janeiro	814	210	(25,8)	147	(18,1)	1,4	11,118	0,000
Rio Grande do Norte	136	55	(40,4)	75	(55,1)	0,7	3,077	0,079
Rio Grande do Sul	222	184	(82,9)	32	(14,4)	5,8	106,963	0,000
Santa Catarina	367	300	(81,7)	52	(14,2)	5,8	174,727	0,000
São Paulo	2.382	928	(39,0)	318	(13,4)	2,9	298,636	0,000
Sergipe	47	16	(34,0)	28	(59,6)	0,6	3,273	0,070
Não amazônica	11874	5.734	(48,3)	2.372	(20,0)	2,4	1394,405	0,000

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN

Do total de 1.799 (15,2%) casos autóctones e de 8.348 (70,3%) casos importados durante o período estudado ($\chi^2 = 4226,806$; $p = < 0,0001$), destacam-se as UF do Espírito Santo com 499 casos (47 %), Paraná 343 (23%), Piauí 227 (31,1%) correspondendo a 59,4 % do total de casos autóctones. Dentre os casos importados, 47,5% dos casos foram nos Estados de São Paulo (70,9%), Minas Gerais (89,6%) e Goiás (80,7%) que obtiveram maior número de importação do agravo (Tabela 4).

Tabela 4 – Número de lâminas positivas para malária por Unidades da Federação da região não Amazônica, segundo os casos autóctones, importados e espécie parasitária infectante, período de 2001 a 2011.

Estado – UF/ Região	Lâminas Positivas n	Casos autóctones n (%)		Espécie Parasitária		Casos importados n (%)		Espécie Parasitária		Ignorado/ Indeterminado n (%)	
				P. v	P. f			P. v	P. f		
Alagoas	62	6	(9,7)	---	6	48	(77,4)	16	31	8	(12,9)
Bahia	340	56	(16,5)	11	18	211	(62,1)	78	117	73	(21,5)
Ceará	439	35	(8,0)	11	23	346	(78,8)	145	190	58	(13,2)
Distrito Federal	361	13	(3,6)	1	---	313	(86,7)	109	29	35	(9,7)
Espírito Santo	1.062	499	(47,0)	221	41	525	(49,4)	262	35	38	(3,6)
Goiás	1.321	90	(6,8)	20	11	1.066	(80,7)	566	137	165	(12,5)
Mato Grosso do Sul	471	37	(7,9)	16	3	399	(84,7)	203	38	35	(7,4)
Minas Gerais	1.352	74	(5,5)	48	4	1.212	(89,6)	495	100	66	(4,9)
Paraíba	64	2	(3,1)	---	2	55	(85,9)	22	32	7	(10,9)
Paraná	1.489	343	(23,0)	341	1	956	(64,2)	814	102	190	(12,8)
Pernambuco	215	20	(9,3)	3	13	131	(60,9)	32	97	64	(29,8)
Piauí	730	227	(31,1)	120	106	297	(40,7)	33	258	206	(28,2)
Rio de Janeiro	814	53	(6,5)	22	6	474	(58,2)	94	31	287	(35,3)
Rio Grande do Norte	136	13	(9,6)	3	9	89	(65,4)	38	47	34	(25,0)
Rio Grande do Sul	222	10	(4,5)	9	1	179	(80,6)	154	19	33	(14,9)
Santa Catarina	367	21	(5,7)	18	3	320	(87,2)	265	41	26	(7,1)
São Paulo	2.382	297	(12,5)	165	3	1.689	(70,9)	668	119	396	(16,6)
Sergipe	47	3	(6,4)	1	2	38	(80,9)	13	23	6	(12,8)
Não amazônica	11.874	1.799	(15,2)	1.010	252	8.348	(70,3)	4.007	1.446	1.727	(14,5)

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN

Ao separar o total dos casos de malária por sexo, espécie parasitária (*P. vivax* e *P. falciparum*) e faixa etária (Tabela 5), constatou-se que os indivíduos foram mais

acometidos por *P. vivax* (70,7%) a frequência do agravo foi maior no sexo masculino totalizando 79% dos casos ($\chi^2 = 2730,306$; $p = < 0,0001$). Dentre os registros, os casos concentraram-se principalmente nas faixas etárias de 20 – 39 (45,9%) e 40 – 59 (33,9%) anos de idade, totalizando esses dois grupos 79,3% dos casos.

Tabela 5 – Número casos, segundo sexo, idade e a espécie parasitária infectante *Plasmodium vivax* e *falciparum*, registrados na região não amazônica, no período de 2001 a 2011.

Variável	Número de casos									
	Espécie Parasitária/sexo									
	<i>P. vivax</i>				<i>P. falciparum</i>				Total	
Faixa etária (anos)	Masculino		Feminino		Masculino		Feminino		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%		
0 a 4	89	(2,0)	70	(5,8)	40	(2,1)	21	(4,5)	220	(2,8)
5 a 14	221	(5,0)	122	(10,1)	54	(2,9)	26	(5,6)	423	(5,3)
15 a 19	243	(5,5)	110	(9,2)	68	(3,7)	28	(6,0)	449	(5,7)
20 a 39	1947	(44,2)	484	(40,3)	1002	(53,8)	207	(44,7)	3640	(45,9)
40 a 59	1595	(36,2)	307	(25,5)	602	(32,3)	145	(31,3)	2649	(33,4)
60 ou mais	313	(7,1)	109	(9,1)	97	(5,2)	36	(7,8)	555	(7,0)
Total	4.448	(100,0)	1.202	(100,0)	1863	(100,0)	463	(100,0)	7936	(100,0)

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN

6. 3 CAPÍTULO III – DISTRIBUIÇÃO DAS INTERNAÇÕES E LETALIDADE POR MALÁRIA NA REGIÃO DA AMAZÔNIA BRASILEIRA E EXTRA-AMAZÔNICA, 2000 A 2011

No período entre 2000 e 2011 ocorreram 118.172 internações por malária no nos hospitais do SUS, constituindo 113.918 (96,4%) internações em residentes da Amazônia brasileira e 4.254 (3,6%) na Região Extra-amazônica. As taxas de internação por malária na Região da Amazônia brasileira reduziram-se de 0,99 internações por mil habitantes no ano de 2000 para 0,18/1.000 hab. em 2011, representando uma redução de 82,1% e tendência decrescente significativa das taxas de internação ao longo do período ($y = 0.0056x^2 - 0.1353x + 0.9935$; R^2 - ajustado = 0,88; $p < 0,000$).

Considerando-se o mapa da distribuição das internações (Figura 1) as microrregiões que apresentaram as taxas médias de internação mais elevadas no período de 2000 a 2011 foram: Cruzeiro do Sul – AC (7,71/1.000 hab.), Ariquemes – RO (3,83/1.000 hab.), Mazagão – AP (2,72/1.000 hab.), Itaituba – PA (2,28/1.000 hab.), Oiapoque – AP (1,87/1.000 hab.), Nordeste – RR (1,81/1.000 hab.), Conceição Araguaia – PA (1,78/1.000 hab.) e Porto Velho – RO (1,67/1.000 hab.). Observa-se que as áreas com maiores taxas distribuem-se principalmente nas microrregiões a oeste do Acre, norte de Rondônia, ao norte e sul do Amapá e Roraima, ao sul e sudoeste do Pará.

A partir das médias das taxas de hospitalizações em períodos de três anos, verificou-se que no primeiro período (**2000-2002**), as microrregiões com as maiores taxas foram: Ariquemes – RO (8,30/1.000 hab.), Cruzeiro do Sul – AC (5,01/1.000 hab.), Conceição Araguaia – PA (4,65/1.000 hab.) e São Félix do Xingu – PA (3,99/1.000 hab.); segundo período (**2003-2005**) Cruzeiro do Sul – AC (13,79/1.000 hab.), Mazagão – AP (4,78/1.000 hab.), Ariquemes – RO (4,16/1.000 hab.) e Oiapoque – AP (3,36/1.000 hab.); terceiro período (**2006-2008**) Cruzeiro do Sul – AC (8,31/1.000 hab.), Mazagão – AP (2,59/1.000 hab.), Oiapoque – AP (1,96/1.000 hab.) e Ariquemes – RO (1,76/1.000 hab.); quarto período (**2009-2011**) Cruzeiro do Sul – AC (3,73/1.000 hab.), Oiapoque – AP (1,86/1.000 hab.), Nordeste – RR (1,82/1.000 hab.) e Itaituba – PA (1,51/1.000 hab.).

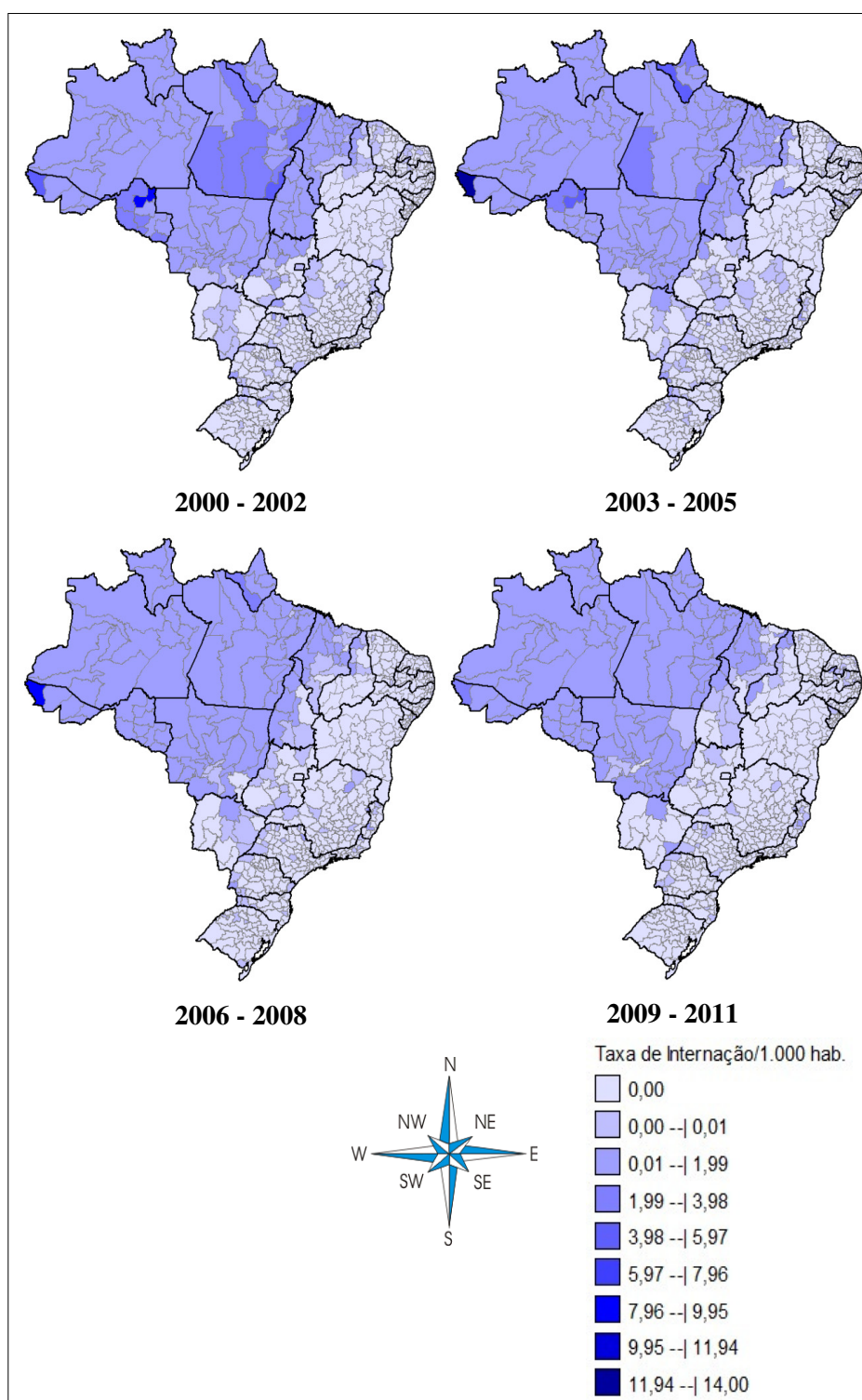


Figura 1 - Distribuição das internações por malária segundo as microrregiões da Região da Amazônia brasileira e Extra-amazônica - Brasil, no período de 2000-2002, 2003-2005, 2006-2008 e 2009-2011. Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Dentre os estados da Amazônia brasileira onde se registraram as taxas mais elevadas no período destacam-se: Acre, Rondônia, Amapá e Roraima. O Estado do Acre apresentou as maiores taxas e a maior oscilação entre os anos, com taxa média anual de 1,9 internações por 1.000 habitantes, com tendência não significativa de redução ($y = -0,0576x^2 + 0,604x + 1,1081$; $p = 0,1250$). Em 2004 a taxa foi de 4,16 internações por mil habitantes correspondendo ao acréscimo de 136,4% em relação ao ano de 2003 com 1,76/1.000 hab..

Os estados da Amazônia brasileira que apresentaram maior redução das taxas de internações comprando-se 2000 a 2011 foram: Maranhão com declínio de 95,8% ($y = 0,365e^{-0,262x}$; $p < 0,000$), Tocantins 94,9% ($y = 0,0027x^2 - 0,0619x + 0,378$; $p < 0,000$), Mato Grosso 87,1% ($y = 0,0023x^2 - 0,0532x + 0,3498$; $p < 0,000$), Amapá 85,4% ($y = 2,9914e^{-0,193x}$; $p < 0,000$). Destes todos os coeficientes de regressão ajustados (R^2) ficaram acima de 80%, e os modelos que melhor explicaram as tendências foram os polinomiais de segunda ordem – parábola. A menor redução foi verificada em Roraima correspondendo a 7,7% não se apresentando estatisticamente significativa ($y = -0,0075x^2 + 0,1051x + 0,609$; $p = 0,657$).

Na região Extra-Amazônica os estados que tiveram maior número absoluto de internações no período foram: São Paulo 1.056 (24,8%) das internações, Goiás 431 (10,1%), Piauí 430 (10,1%), Minas Gerais 397 (9,3%), Paraná 391 (9,2%) e Rio de Janeiro 233 (5,5%).

A distribuição das internações por espécie infectante evidenciou que na Amazônia brasileira incidiram em ordem decrescente de frequência: 40.752 (35,8%) ocorrências ocasionadas por malária *vivax*, seguida de 37.761 (33,1%) malária não especificada; 31.301 (27,5%) por malária *falciparum*; 3.346 (2,9%) por malária *malariae*; 758 (0,7%) outras formas de malária com confirmação de exames parasitológicos. Na região extra-amazônica sucederam 2.037 (47,9%) internações por malária não especificada; 881 (20,7%) por malária *falciparum*; 713 (16,7%) ocorrências ocasionadas por malária *vivax*; 475 (11,2%) por malária *malariae*; 148 (3,5%) outras formas de malária com confirmação de exames parasitológicos.

As Unidades da Federação da Amazônia brasileira que tiveram o maior número de internações por malária *vivax* foram os estados do Pará, Rondônia, Acre e

Amazonas. Os únicos estados que registraram maior número de internações por malária *falciparum* foram o Amapá e o Maranhão. As duas regiões em estudo totalizaram 41.465 internações por malária *vivax* e 32.182 por malária *falciparum*, correspondendo à razão *P. vivax*/*P. falciparum* (V/F) de 1,3 internações por malária *vivax* para cada internação por malária *falciparum* (Tabela 1).

Tabela 1 – Número de internações por malária por Unidades da Federação (UF) da Região da Amazônia brasileira (Acre, Amazonas, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins) e Extra-amazônica, segundo a espécie parasitária, período de 2000 a 2011.

Estado - UF/ Região	Espécie parasitária		<i>P. vivax</i> / <i>P. falciparum</i>				
			Razão	Qui-quadrado	p-valor		
	<i>P. vivax</i> n	<i>P. falciparum</i> (%)				<i>P. falciparum</i> n	(%)
Acre	6.480	(60,28)	4.270	(39,72)	1,5	454,335	0,000
Amazonas	6.260	(60,24)	4.132	(39,76)	1,5	435,757	0,000
Amapá	1.639	(39,53)	2.507	(60,47)	0,7	181,723	0,000
Maranhão	340	(18,10)	1.538	(81,90)	0,2	764,219	0,000
Mato Grosso	838	(63,92)	473	(36,08)	1,8	101,621	0,000
Pará	13.236	(56,18)	10.326	(43,82)	1,3	359,396	0,000
Rondônia	9.133	(57,32)	6.801	(42,68)	1,3	341,297	0,000
Roraima	2.620	(70,15)	1.115	(29,85)	2,3	606,432	0,000
Tocantins	206	(59,71)	139	(40,29)	1,5	13,012	0,000
Amazônica brasileira	40.752	(56,56)	31.301	(43,44)	1,3	1239,662	0,000
Extra-amazônica	713	(44,73)	881	(55,27)	0,8	17,706	0,000
Total	41.465	(56,30)	32.182	(43,70)	1,3	1170,096	0,000

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

^a p-valor referente ao teste do qui-quadrado

Na distribuição anual das internações por espécie parasitária na Amazônia brasileira (Figura 2 - a), observa-se oscilações do número absoluto de internações por malária *vivax* e *falciparum*, ocorrendo predomínio de 59,5% das internações por *P. vivax* de 2002 a 2011 ($\chi^2 = 1968,54$; $p < 0,000$). Nota-se que as taxas de internações anuais por malária nesta região apresentaram tendência decrescente ao longo da série, bem como importante aumento das internações advindas de malária *vivax* em relação à malária *falciparum*. Na Região Extra-amazônica (Figura 2 - b) verifica-se o oposto. Durante o período, as internações por *falciparum* foram superiores (58,1%)

excetuando-se os anos de 2010 e 2011, totalizando 180 internações por malária *vivax* e 143 por *falciparum* ($\chi^2 = 4,238$; $p = 0,0395$).

Dentre as 73.647 internações por malária *vivax* e *falciparum* ocorridas na área endêmica e não endêmica do país (Tabela 2), registrou-se que 40.745 (55,3%) foram do sexo masculino e 32.902 (44,7%) do sexo feminino, apresentando-se diferença estatisticamente significativa ($\chi^2 = 835,236$; $p < 0,000$). Em média a razão de internação entre os sexos (M/F) foi 1,23 internações entre os homens para cada internação entre as mulheres. As internações distribuíram-se principalmente na faixa etária de menores de 15 anos (29,2%) e de 20 a 39 anos de idade (38,4%).

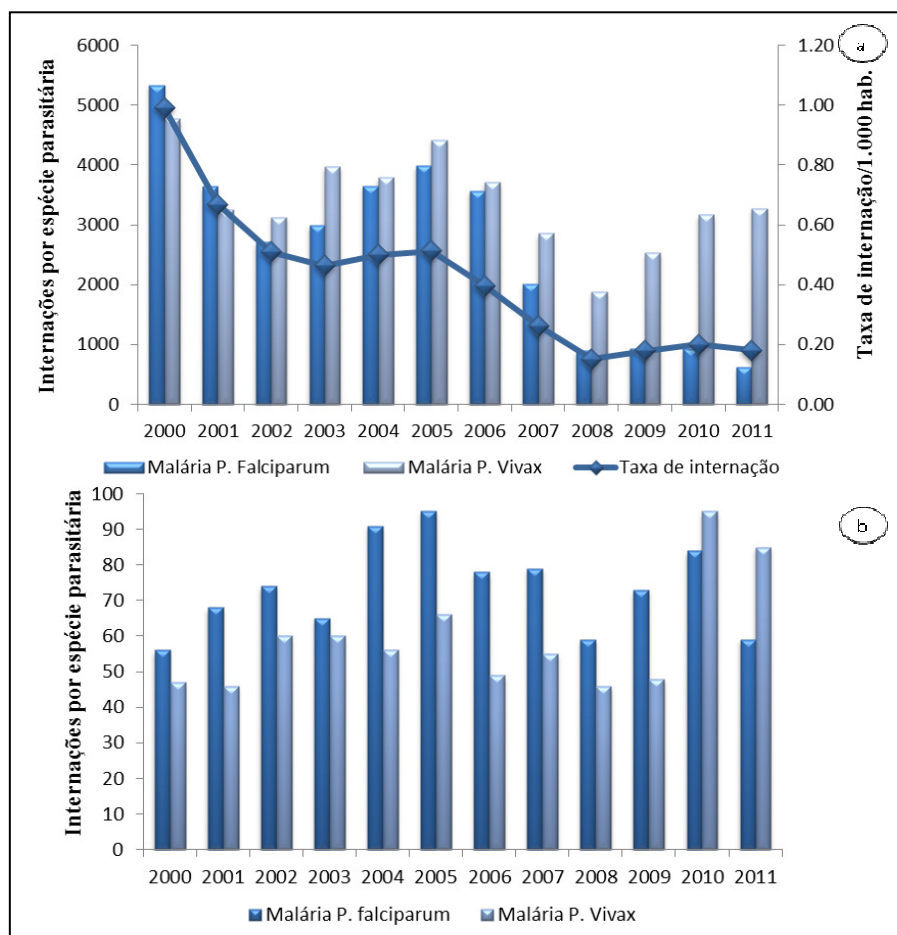


Figura 2 - Distribuição anual de internações por malária segundo a espécie parasitária infectante e região - (a) Número de internações por malária *vivax*, *falciparum* e taxa de internação região da Amazônia brasileira - (b) Número de internações por malária *vivax* e *falciparum* região extra-amazônica, período de 2000 a 2011. Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Tabela 2 – Número de internações e óbitos hospitalares por malária, segundo sexo, idade e a espécie parasitária infectante *Plasmodium vivax* e *falciparum*, registrados na Região da Amazônia brasileira e Extra-Amazônica, no período de 2000 a 2011*.

Região/ Variável	Número de casos				Total		χ^2 (p-valor)
	Espécie Parasitária						
Amazônica brasileira	<i>P. vivax</i>		<i>P. falciparum</i>				5,823 (0,016)
Internação	N	%	N	%	N	%	
Masculino	22.493	(55,19)	16.994	(54,29)	39.487	(54,80)	
Feminino	18.259	(44,81)	14.307	(45,71)	32.566	(45,20)	
Extra-amazônica							0,001 (0,971)
Internação							
Masculino	563	(78,96)	695	(78,89)	1.258	(78,92)	
Feminino	150	(21,04)	186	(21,11)	336	(21,08)	
Amazônia/Extra-amazônica							2,984 (0,084)
Internação							
Masculino	23.056	(55,60)	17.689	(54,97)	40.745	(55,32)	
Feminino	18.409	(44,40)	14.493	(45,03)	32.902	(44,68)	
Faixa etária (anos)							89,308 (0,000)
0 a 4	6.110	(14,74)	4.079	(12,67)	10.189	(13,84)	
5 a 14	6.264	(15,11)	5.056	(15,71)	11.320	(15,37)	
15 a 19	4.976	(12,00)	3.956	(12,29)	8.932	(12,13)	
20 a 39	15.791	(38,09)	12.469	(38,75)	28.260	(38,37)	
40 a 59	6.063	(14,62)	5.057	(15,71)	11.120	(15,10)	
60 ou mais	2.257	(5,44)	1.565	(4,86)	3.822	(5,19)	
Total	41.465	100,00	32.182	100,00	73.647	100,00	
Amazônia/Extra-amazônica							0,472 (0,492)
Óbitos hospitalares ^a							
Masculino	125	(63,45)	280	(60,60)	405	(61,46)	
Feminino	72	(36,55)	182	(39,40)	254	(38,54)	
Faixa etária (anos) ^b							8,363 (0,137)
0 a 4	27	(13,70)	66	(14,38)	93	(14,18)	
5 a 14	15	(7,61)	42	(9,15)	57	(8,69)	
15 a 19	15	(7,61)	41	(8,93)	56	(8,54)	
20 a 39	50	(25,40)	148	(32,24)	198	(30,18)	
40 a 59	49	(24,87)	101	(22,00)	150	(22,87)	
60 ou mais	41	(20,81)	61	(13,29)	102	(15,55)	
Total	197	100,00	462	100,00	659	100,00	

Fonte: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS); Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).

^a Dados de óbitos disponíveis até o ano de 2010 (preliminares);

^b Variável idade (*P. vivax*) com 4 campos ignorados/não informado;

* Dados das internações atualizados em 19/05/12.

Entre 2000 e 2010 registraram-se 1.229 óbitos por malária, destes 1.044 (85%) ocorreram no âmbito hospitalar, correspondendo 462 (44,2%) ocorrências por malária *falciparum*; 364 (34,9%) malária não especificada; 197 (18,9) por malária *vivax*; 11 (1%) por malária *malariae* e 10 (1%) outras formas de malária com confirmação de exames parasitológicos. Os óbitos hospitalares também foram mais frequentes no sexo masculino perfazendo 61,5% das ocorrências com razão de 1,6 óbitos para o sexo masculino (Tabela 2).

No que diz respeito à distribuição dos óbitos por área de estudo, verificou-se 924 (88,5%) óbitos na área endêmica e 120 (11,5%) na área não endêmica. No período de 2000 a 2010 houve predomínio dos óbitos por malária *falciparum* em ambas as áreas, exceto para os anos de 2008 a 2010 na região da Amazônia brasileira. Na ocasião ocorreram 20 óbitos por malária *vivax* e 17 por malária *falciparum*, 16 por malária *vivax* e 15 por malária *falciparum*, 17 óbitos por malária *vivax* e 16 por malária *falciparum*, respectivamente para os anos de 2008, 2009 e 2010.

As ocorrências de óbitos por malária *vivax* responderam por 423 (45,8%) do geral dos óbitos na Amazônia brasileira e 39 (32,5%) na região extra-amazônica. Os óbitos ocasionados por malária *falciparum* na região da Amazônia brasileira diminuiu de 110 casos em 2000 para 16 em 2010, representando uma redução de 85,5% e óbitos por malária *vivax* de 25 casos em 2000 para 17 em 2011 com uma redução de 32%. Tal redução apresentou tendência estatisticamente significativa ($y = 81,836e^{-0,153x}$; $p = 0,0004$) por óbitos por malária *falciparum* e tendência não significativa para redução dos óbitos por malária *vivax* ($y = 0,2028x^2 - 2,5427x + 23,109$; $p = 0,3204$).

Apesar do maior percentual de óbitos ocorrerem na Região da Amazônia brasileira, a taxa de letalidade da Extra-amazônica durante todo o período foi superior com taxa média de 3,2%, enquanto que a média da Amazônia brasileira foi de 0,9%, ambas regiões apresentaram tendência de letalidade crescente a partir de 2005 ($y = 0,0098x^2 - 0,0738x + 0,8959$; $p = 0,0552$) e ($y = 0,0593x^2 - 0,5936x + 4,011$; $p = 0,1211$), respectivamente para Amazônica brasileira e Extra-amazônica (Figura 3). No ano de 2009 a taxa de letalidade hospitalar na região Extra-amazônica

foi de 5,04/100 internações e na Amazônia brasileira 1,17/100, sendo este indicador aproximadamente 5 vezes maior comparando-se com a área endêmica do país.

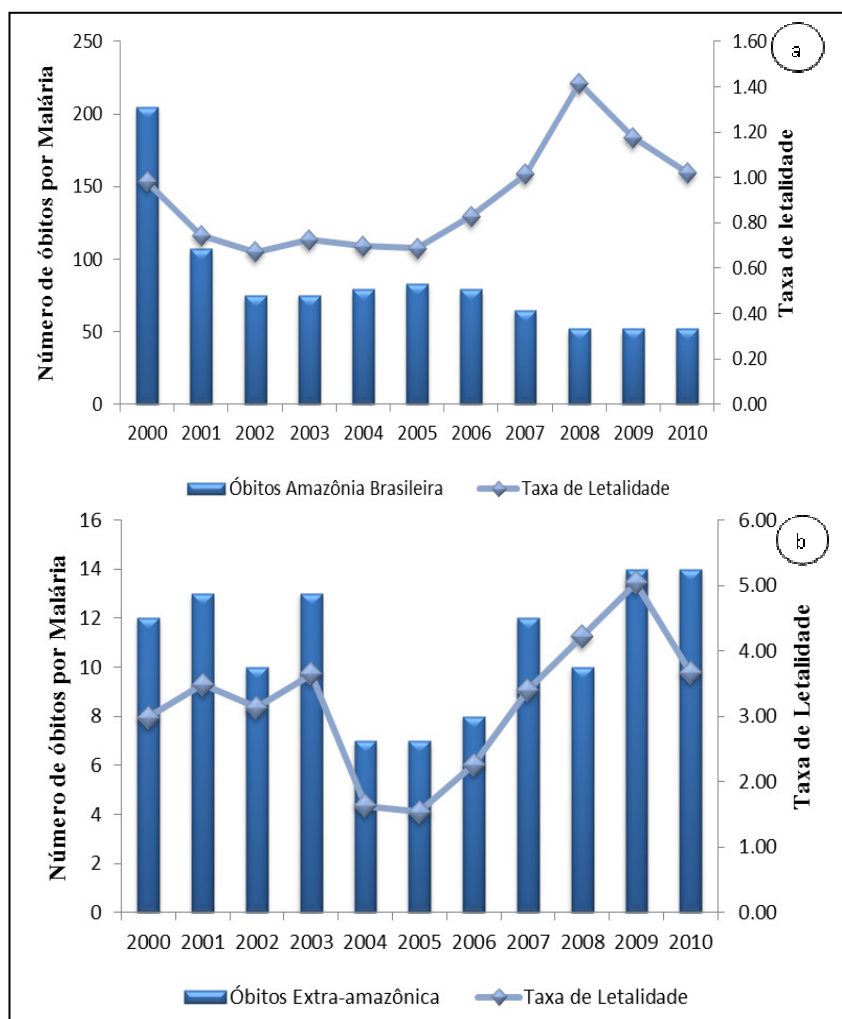


Figura 3 - Distribuição anual de óbitos e taxa de letalidade por malária - (a) Número de óbitos por malária e taxa de letalidade Região da Amazônia brasileira - (b) Número de óbitos por malária e taxa de letalidade Região Extra-amazônica, período de 2000 a 2010. Fonte: Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM); Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

7 DISCUSSÃO

A malária constitui-se como uma das principais parasitoses transmitidas por artrópode no planeta, atingindo predominantemente as zonas tropicais e subtropicais. Este agravo caracteriza-se por ser uma doença infecciosa, sistêmica, de transmissão vetorial, sendo reconhecida como um problema prioritário de saúde pública, preocupando as autoridades sanitárias, ambientais e epidemiológicas de todo o mundo (SNOW *et al.* 1999; MILLER *et al.* 2002; BRASIL, 2005; WHO, 2010).

A apresentação clássica da malária consiste em períodos de febre alta, calafrios, sudorese, cefaléia, que ocorrem em padrões cíclicos, a depender da espécie do parasito infectante (BRASIL, 2002). Os agentes etiológicos da malária humana são: *Plasmodium falciparum*, agente da terçã maligna; *P. vivax*, agente da terçã benigna; *P. malariae*, agente da febre quartã e *P. ovale*, ocorre nos países Africanos e sudoeste Asiático e o *P. knowlesi* com distribuição restrita ao Sudeste Asiático. Nas Américas, três espécies de protozoários são responsáveis pelos casos de malária: *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. malariae*, constituindo as espécies parasitárias *P. vivax* e *P. falciparum* as mais prevalentes no Brasil (OPAS, 2001; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2002; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

No Brasil, a transmissão da malária foi eliminada, ou reduzida drasticamente, nas regiões Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste do país. A incidência do agravo concentra-se principalmente na região designada politicamente “Amazônia Legal” ou conhecida como Amazônia brasileira que agrega os Estados do Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Mato Grosso e parte do Maranhão. A região amazônica possui uma área com mais de 5 milhões de Km², o que corresponde aproximadamente 60% do território nacional. Essa região apresenta alta incidência e elevado risco de transmissão respondendo por mais de 99% dos casos notificados da doença no país (BRASIL, 2003; BRASIL 2005, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2010).

O Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária (PNCM) do Ministério da Saúde indicam que além dos casos ocorridos na Amazônia brasileira,

merecem atenção os casos instalados fora dessa região, locais estes onde nos últimos anos tem sido observado a ocorrência de surtos de malária, nos estados de: Minas Gerais, Bahia, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Mato Grosso do Sul, Ceará, Piauí, Espírito Santo e Pernambuco (BRASIL 2003; BRASIL 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Na região não amazônica, 64% dos casos registrados são importados, no qual aproximadamente 55% são provenientes dos Estados pertencentes à Região Amazônica e cerca de 9% de outros países, destacando os países da América do Sul (Guiana Francesa, Paraguai e Suriname) fronteiriços do Brasil e da África. Os 36% restantes destes correspondem a casos autóctones esporádicos que ocorrem em áreas focais restritas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE, 2011).

No Brasil, devido a concentração de casos de malária na região Amazônica, o conhecimento da ocorrência de casos importados e autóctones ocorridos na região não amazônica adquire menor importância epidemiológica, visto a escassez de estudos referenciando este evento (MACHADO *et al.* 2003). Não obstante, nesta região estratificada como não *malarígena* verificaram-se relatos de casos graves e óbitos em decorrência da doença (BRAGA *et al.* 2004; COSTA *et al.* 2010).

No período de 2003 a 2011, foram notificados 3.736.894 casos por malária procedentes dos estados da Amazônia brasileira, com média de 415.210 casos por ano. Verificou-se a redução de 28,2% de casos da doença na região Amazônica de 408.766 casos em 2003 para 293.645 em 2011. Após o ano de 2005, o Índice Parasitário Anual (IPA) na Amazônia obteve decréscimo, excetuando-se o ano de 2010 com 13,1/1.000 habitantes. As UF da Amazônia brasileira que obtiveram o maior número de casos positivos por malária *vivax* foram os estados do Amazonas, Pará, Rondônia e Acre.

A região da Amazônia brasileira totalizou 2.955.618 casos por *P. vivax* e 734.483 por *P. falciparum*, correspondendo à razão *P. vivax*/*P. falciparum* (V/F) de 4,0 casos por malária *vivax* para cada ocorrência por malária *falciparum*. Na região

não amazônica houve maior ocorrência da malária principalmente entre os anos de 2003 a 2007. No período de 2001 a 2007 predominou as infecções por *P. vivax*. Nos anos seguintes, entre 2008 e 2011 sobressaíram às infecções por *P. falciparum* e as infecções mistas, a razão *P. falciparum*/*P. vivax* (F/V) em 2010 e 2011 foi de 1,7 lâminas positivas por *P. falciparum* para cada lâmina positiva de *P. vivax*.

A razão de incidência de *P. falciparum* e *P. vivax*, conhecida como fórmula parasitária, tem se alterado, ao longo dos anos na Amazônia Brasileira, ora predominando uma, ora predominando a outra espécie, em função da maior ou menor efetividade das atividades de controle executadas, estando ambas as espécies responsáveis pela quase totalidade dos casos, havendo inclusive registros de formas mistas da doença. (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 1999; TAUIL, 2002; OLIVEIRA-FERREIRA *et al.* 2010). Acontecimento de alterações do *Plasmodium* predominante também tem ocorrido em outros países, como em Papua Nova Guiné (CATTANI *et al.*, 1986).

Durante o período de 1994 a 2005 no Estado de Rondônia a incidência de malária decorreu de infecções por *P. vivax* e *P. falciparum*, ocorrendo diminuição da proporção de malária por *P. falciparum*. Os autores (RODRIGUES *et al.* 2008) salientam que este declínio está vinculado à melhoria do manejo de casos por meio de diagnóstico precoce e tratamento imediato, a uma diminuição da atividade extrativista mineral descontrolada e a um menor deslocamento de população em virtude da estabilização dos projetos de colonização agrícola. No Estado de Mato Grosso no período de 1980 a 2003, observou-se predominância do *P. vivax*, exceto no ano de 1990, em que a razão *P. falciparum*/*P. vivax* (F/V) foi de 1,1 lâmina positiva por *P. falciparum* para cada lâmina positiva de *P. vivax*. (ATANAKA-SANTOS *et al.* 2006)

Ainda no que se refere à persistência do *Plasmodium* nos anos 1960 com a resistência do *P. falciparum* à cloroquina, a morbidade da malária aumentou consideravelmente no Brasil, tanto para o *P. falciparum* quanto para *P. vivax*. Até 1980, houve relativa equivalência entre as espécies parasitárias (*P. falciparum* e *P. vivax*). A partir de então, ocorreu um distanciamento no número de registro das duas

espécies, que culminou com a predominância do *P. vivax*, responsável por cerca de 78% dos casos notificados em 2003. No ano de 2008 a predominância do *P. vivax* foi de praticamente 85% dos casos notificados. (MARQUES & GUTIERRES 1994; BRASIL, 2005; COURA *et al.* 2006; CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE, 2011).

Evidenciou-se que, entre 2001 e 2006, os Estados que apresentaram a maior variação foram: Ceará, Distrito Federal, Rio de Janeiro e Mato Grosso do Sul. No segundo período entre 2007 a 2011 observa-se redução nos estados não amazônicos. Verificou-se ainda que as infecções por *P. vivax* foram superiores em alguns Estados da região não amazônica durante o período da série histórica em estudo. As infecções por *Plasmodium vivax* representam uma ameaça praticamente 40% da população mundial, resultando em 132 – 391 milhões de casos clínicos a cada ano, principalmente no Sudeste Asiático e no Pacífico ocidental, apesar de um significativo número também ocorrer na África e América do Sul. Embora tenha sido considerada como benigna e autolimitada, as infecções por *P. vivax* têm sido crescentemente associadas a um importante impacto multissistêmico na saúde do indivíduo (PRICE *et al.* 2007).

Na Amazônia brasileira, a maior parte dos casos de malária é devida ao *Plasmodium vivax* (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2008). No entanto, a maior preocupação sempre foi em relação ao percentual de casos de malária por *P. falciparum*, o que favorece, na maioria das situações, a ocorrência de formas graves e letais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Contudo, recentemente no meio científico tem-se discutido principalmente em outros países o caráter “benigno” e o risco de recaídas da malária por *P. vivax*, observando-se maior gravidade de casos com complicações graves advindas por *P. vivax* em diferentes populações (COLLINS *et al.* 2004; PICOT, 2006; PRICE *et al.* 2007; GALINSKI & BARNWELL 2008; SHARMA & KHANDURI, 2009). Podem ocorrer casos de malária *vivax* com ou sem complicação em área endêmica e não endêmica (casos na maioria das vezes importados da região amazônica ou de países endêmicos), como exemplifica um relato de caso de malária cerebral no Estado do Ceará por *P. vivax* (BRAGA *et al.* 2004). Em localidades não endêmicas muitas das vezes o tratamento

tardio e a falta de diagnóstico diferencial para malária, podem comprometer seriamente a qualidade do atendimento e por consequência a vida do enfermo (BRAGA *et al.* 2004; COSTA *et al.* 2010, MARCONDES & MARCHI, 2010).

Entre os estados não amazônicos que apresentaram maior número de autoctonia da doença no período destacam-se o Espírito Santo, Paraná, Piauí e São Paulo. Na região não amazônica são notificados apenas 1% do total de casos de malária do Brasil, os casos autóctones esporádicos ocorrem principalmente em áreas restritas desta região. Destacam-se na transmissão os municípios localizados às margens do lago da usina hidrelétrica de Itaipu, áreas cobertas pela Mata Atlântica nos Estados do Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Bahia, Goiás e Mato Grosso do Sul (PROGRAMA NACIONAL DE PREVENÇÃO E CONTROLE DA MALÁRIA – PNCM, 2003).

Os casos de origem importada estiveram distribuídos nos estados de São Paulo, Paraná, Minas Gerais e Goiás. No estado do Paraná no período de 1994 a 1999, descreveu-se que de 31.975 amostras de sangue examinadas, 7,4% mostraram-se positivas, sendo 86,4% para *P. vivax*, 12,7% para *P. falciparum*, 0,04% para *P. malariae* e 0,9% para *P. vivax* e *P. falciparum*. Destas 84,5% representaram casos importados e 15,5% casos autóctones (BÉRTOLI & MOITINHO, 2001). No Estado de Santa Catarina no período de 1996 e 2001, das 4.707 lâminas examinadas, 5,5% evidenciaram-se positivas. As infecções por *P. vivax* foram 69%, por *P. falciparum* 25,6%, infecções mistas por ambos foram 5%. Foi observado neste estado, 174 (67,4%) casos foram importados e 84 (32,6%) casos autóctones. Verificou-se que a maioria dos casos importados foram provenientes da Amazônia brasileira, principalmente dos Estados do Pará, Rondônia e Mato Grosso e de alguns países africanos (MACHADO *et al.* 2003).

Há que ser considerado que na região não amazônica os serviços de vigilância em saúde na maioria das situações não estão organizados adequadamente para o efetivo enfrentamento do problema e os profissionais de saúde não estão suficientemente atentos e preparados para a possibilidade de ocorrência de casos de malária em áreas indenes (MARCONDES & MARCHI, 2010). Em vários Estados

têm ocorrido surtos de malária, com destaque para o Ceará no ano de 2002 (BRAGA *et al.* 2004). No ano de 2004, os surtos mais importantes ocorreram no Piauí e Espírito Santo, que registraram, respectivamente, 120 e 74 casos autóctones. Em 2005, destacaram-se os Estados: do Piauí, Espírito Santo, Minas Gerais e São Paulo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Em 2007, os Estados do Paraná, São Paulo e Espírito Santo foram responsáveis por 88% dos casos registrados na região não amazônica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Merece atenção os casos de malária em região não amazônica no que diz respeito às infecções assintomáticas (MARQUES *et al.* 2008). No Estado de São Paulo, houve registro de 821 casos de autoctonia de 1980 a 2007, os casos de malária autóctone caracterizaram-se principalmente por surtos esporádicos na região oeste e transmissão persistente na zona leste onde ocorrem casos oligossintomáticos com baixa parasitemia pelo *P. vivax* (COUTO *et al.* 2010). Tem-se relatado amplamente infecções assintomáticas principalmente entre os Estados da região amazônica, sobretudo entre populações ribeirinhas e garimpos, sendo este um importante impedimento para controlar a malária nestas localidades, visto que o tratamento se baseia essencialmente no tratamento de infecções sintomáticas (ANDRADE *et al.* 1995; ALVES *et al.* 2002; COURA *et al.* 2006, OLIVEIRA-FERREIRA *et al.* 2010). Fato este que também tem ocorrido na Amazônia Peruana, onde infecções assintomáticas constituem-se como um importante reservatório de reinfeção contínua, o que de certa maneira contribui para a endemidade da malária nesta região (ROSHANRAVAN *et al.* 2003).

Embora a doença esteja distribuída na região da Amazônia brasileira com transmissão esporádica em outras localidades, uma agravante nessas áreas no que diz respeito à maior gravidade e letalidade do agravo. Em 2004, o coeficiente de letalidade por malária na região não amazônica foi de 0,78 óbitos por 100 casos, enquanto na região Amazônica foi de 0,015 por 100 casos, na região não endêmica esse indicador foi 52 vezes maior em relação à região da Amazônia brasileira. (PROGRAMA NACIONAL DE PREVENÇÃO E CONTROLE DA MALÁRIA – PNCM, 2003). Entre 2004 a 2008 a quantidade de óbitos anuais no Brasil causados

por *P. vivax*, esteve pouco acima de 20, os óbitos causados por *P. falciparum* oscilaram entre 19 e 50.

A distribuição das internações por espécie infectante evidenciou que na Amazônia brasileira incidiram 40.752 (35,8%) ocorrências ocasionadas por malária *vivax*, 37.761 (33,1%) malária não especificada; 31.301 (27,5%) por malária *falciparum*. Na região extra-amazônica sucederam 2.037 (47,9%) internações por malária não especificada; 881 (20,7%) por malária *falciparum*; 713 (16,7%) ocorrências ocasionadas por malária *vivax*. As Unidades da Federação da Amazônia brasileira que obtiveram o maior número de internações por malária *vivax* foram os estados do Pará, Rondônia, Acre e Amazonas, os únicos estados que registraram maior número de internações por malária *falciparum* foram o Amapá e o Maranhão. As duas regiões totalizaram 41.465 internações por malária *vivax* e 32.182 por malária *falciparum*, correspondendo à razão *P. vivax*/*P. falciparum* (V/F) de 1,3 internações por malária *vivax* para cada internação por malária *falciparum*.

A redução das ocorrências e hospitalizações do agravo não se apresenta de maneira uniforme dentro do país, em alguns localidades *P. vivax* tem sido a principal causa de internação, e o número de pacientes necessitando de internação hospitalar por malária *vivax* tem aumentado consideravelmente nos últimos anos (SANTOS-CIMINERA *et al.* 2007).

Ainda que as infecções por *P. vivax* em geral sejam consideradas como relativamente branda, pode ocorrer uma série de sintomas graves, tais como: delírios, coagulopatias, convulsões, disfunção hepática, doenças hematológicas grave, comprometimento renal, trombocitopenia, choque, anemias graves, complicações pulmonares, respiratórias e cerebrais, podendo ser fatais (COLLINS *et al.* 2004; BRAGA *et al.* 2004; PICOT, 2006; PRICE *et al.* 2007; GALINSKI & BARNWELL 2008; SHARMA & KHANDURI, 2009; MARCONDES & MARCHI, 2010).

Nos casos de malária *vivax* pode ocorrer períodos prolongados de incubação do *Plasmodium*, como três casos de malária decorridos por *P. vivax* detectados no Distrito Federal, com período de incubação de seis meses após estarem residindo em Brasília (TAUIL *et al.* 2010). A frequência do agravo nas regiões em estudo foi maior no sexo masculino, concentrando-se principalmente nas faixas etárias de

jovens e adultos. Dentre as 73.647 internações por malária *vivax* e *falciparum* ocorridas na área endêmica e não endêmica do país, registrou-se que 40.745 (55,3%) foram do sexo masculino e 32.902 (44,7%) do sexo feminino. As internações distribuíram-se principalmente na faixa etária de menores de 15 anos (29,2%) e de 20 a 39 anos de idade (38,4%). O predomínio da doença no sexo masculino e nas faixas etárias de jovens e adultos economicamente ativos coincide com outros estudos de área amazônica e não amazônica (MARQUES *et al.* 2008; PARISE *et al.* 2011).

De uma forma geral, o estudo apresentou a situação epidemiológica da malária no Brasil, observando-se que existe uma diferença importante entre o total de infecções por *P. vivax*/*P. falciparum*. As ações de vigilância epidemiológica merecem especial atenção, principalmente entre os casos sem tratamento e diagnóstico (in)adequado, visto que estes indivíduos possibilitam a circulação do agente etológico e o surgimento de novos casos (MARQUES *et al.* 2008). Salienta-se o reforço das ações de controle para a região Amazônica e não amazônica.

Por se tratar de um trabalho cuja fonte principal é a utilização de dados secundários, o presente estudo está potencialmente condicionado as limitações deste tipo de pesquisa, ou seja, na dependência dos registros disponibilizados. Outra limitação diz respeito à subnotificação dos casos ou imprecisão das informações registradas o que de certa maneira impossibilita inferir a real situação da epidemiologia da malária no Brasil.

Por fim, o monitoramento contínuo da epidemiologia da malária, em especial a do *Plasmodium* persistente constitui-se como uma importante ferramenta para o controle e elaboração das atividades de vigilância em saúde tanto em áreas endêmicas e não endêmicas.

8 CONCLUSÕES

- O número absoluto e as proporções de ocorrência de malária foram maiores no período seco, quando comparado ao período intermediário e chuvoso, apresentando importante variação sazonal com predominância deste evento durante o período seco.
- O monitoramento contínuo da epidemiologia da malária autóctone e importada, em especial a cada alteração do *Plasmodium* persistente constitui-se como uma importante ferramenta para o controle e elaboração das atividades de vigilância em saúde em áreas endêmicas e não endêmicas.
- A Amazônia brasileira apresentou percentual maior de internações e óbitos, verificou-se tendência da taxa de letalidade crescente em ambas as regiões a partir de 2005, apesar da taxa de letalidade da região extra-amazônica durante todo o período ser superior (taxa média de 3,2%), enquanto que a da Amazônia foi de 0,9%. Os estados da região Amazônica apresentaram tendência decrescente das taxas de internação ao longo do período, com importante predominância das internações por malária *vivax*.

9 REFERÊNCIAS

- Aggarwal A, Rath S, Shashiraj. *Plasmodium vivax* malaria presenting with severe thrombocytopenia. J Trop Pediatr. 2005 Apr;51(2):120-1.
- Alecrim MGC. Estudo clínico, resistência e polimorfismo parasitário na malária pelo *Plasmodium vivax*, em Manaus-AM. Doutorado [Tese] Brasília: Universidade de Brasília, 2000.
- Alexandre MA, Ferreira CO, Siqueira AM, Magalhães BL, Mourão MPG, Lacerda MVG, Alecrim MGC. Severe *Plasmodium vivax* malaria, Brazilian Amazon. Emerg Infect Dis 2010;16(10): 1611-14.
- Alexandre MAA. Estudo clínico e epidemiológico dos casos graves da malária *vivax* em pacientes atendidos na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Brasil. Dissertação de Mestrado em Doenças Tropicais e Infecciosas. Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2004.
- Alves FP, Durlacher RR, Menezes MJ, Krieger H, Silva LH, Camargo EP. High prevalence of asymptomatic *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* infections in native Amazonian populations. Am J Trop Med Hyg. 2002; 66(6):641-8.
- Andrade AL, Martelli CM, Oliveira RM, Arias JR, Zicker F, Pang L. High prevalence of asymptomatic malaria in gold mining areas in Brazil. Clin Infect Dis. 1995;20(2):475.
- Araújo JR, Ferreira EF, Abreu MHNG. Revisão sistemática sobre estudos de espacialização da dengue no Brasil. Rev. bras. Epidemiol. 2008; 11(4):696-708.
- Atanaka-Santos M, Czeresnia D, Souza-Santos R, Oliveira RM. Comportamento epidemiológico da malária no Estado de Mato Grosso, 1980-2003. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(2):187-92.
- Atanaka-Santos M, Souza-Santos R, Czeresnia D. Spatial analysis for stratification of priority malaria control areas, Mato Grosso State, Brazil. Cad Saude Publica. 2007;23(5):1099-112.
- Baird JK, Hoffman SL. Primaquine therapy for malaria. Clin Infect Dis. 2004 1;39(9):1336-45.

Baird JK. Resistance to therapies for infection by *Plasmodium vivax*. Clin Microbiol Rev. 2009;22(3):508-34.

Barata RC. Malária no Brasil: panorama epidemiológico na última década. Cad Saude Publica. 1995;11(1):128-36.

Barcellos C, Bastos FI. Geoprocessamento, ambiente e saúde: uma união possível?. Cad. Saúde Pública. 1996; 12(3):389-97.

Barcellos C, Pustai AK, Weber MA, Brito MRV. Identificação de locais com potencial de transmissão de dengue em Porto Alegre através de técnicas de geoprocessamento. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2005; 38(3):246-50.

Beg MA, Khan R, Baig SM, Gulzar Z, Hussain R, Smego RA Jr. Cerebral involvement in benign tertian malaria. Am J Trop Med Hyg. 2002;67(3):230-2.

Bértoli M, Moitinho Md. Malaria in the state of Paraná, Brazil]. Rev Soc Bras Med Trop. 2001 Jan-Feb;34(1):43-7.

Bircan Z, Kervancioğlu M, Soran M, Gönlüşen G, Tuncer I. Two cases of nephrotic syndrome and tertian malaria in south-eastern Anatolia. Pediatr Nephrol. 1997;11(1):78-9.

Braga MD, Alcântara GC, da Silva CN, Nascimento CG. Malária cerebral no Ceará: relato de caso. Rev Soc Bras Med Trop. 2004;37(1):53-5.

Brasil. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Vigilância em Saúde - Parte 1 / Conselho Nacional de Secretários de Saúde. – Brasília: CONASS, 2011.

Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Guia de Vigilância epidemiológica. 5. ed. Brasília: FUNASA, 2002.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Malária. Plano de Intensificação das Ações de Controle da Malária na Amazônia Legal (PIACM) período julho de 2000 a dezembro de 2002: relatório de gestão. Brasília; Ministério da Saúde; 2003b.

Brasil. Ministério da Saude. Secretaria de Vigilância em Saude. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia prático de tratamento da malária no Brasil / Ministério da Saude, Secretaria de Vigilância em Saude, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saude, 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 6. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária PNCM / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

Brasil. Ministério da Saúde. SUCAM. O controle das endemias no Brasil de 1979 a 1984. Brasília, 1985.

Carter R, Mendis KN. Evolucionary and historic aspects of the burden of malaria. Clin. Microbiol. 2002; 15: 564-594.

Cattani JA, Tulloch JL, Vrbova H, Jolley D, Gibson FD, Moir JS, Heywood PF, Alpers MP, Stevenson A, Clancy R. The epidemiology of malaria in a population surrounding Madang, Papua New Guinea. Am J Trop Med Hyg. 1986;35(1):3-15.

Collins WE, Jeffery GM, Roberts JM. A retrospective examination of reinfection of humans with *Plasmodium vivax*. Am J Trop Med Hyg. 2004;70(6):642-4.

Consoli RAGB, Oliveira RL. Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1994.

Costa Ade P, Bressan Cda S, Pedro RS, Valls-de-Souza R, Silva S, Souza PR, Guaraldo L, Ferreira-da-Cruz Mde F, Daniel-Ribeiro CT, Brasil P. Diagnóstico tardio de malária em área endêmica de dengue na extra-Amazônia Brasileira: experiência recente de uma unidade sentinela no estado do Rio de Janeiro. Rev Soc Bras Med Trop. 2010;43(5):571-4.

Coura JR, Suárez-Mutis M, Ladeia-Andrade S. A new challenge for malaria control in Brazil: asymptomatic *Plasmodium* infection – A review. Mem Inst Oswaldo Cruz 2006; 101: 229-37.

Couto RD, Latorre Mdo R, Di Santi SM, Natal D. Malária autóctone notificada no Estado de São Paulo: aspectos clínicos e epidemiológicos de 1980 a 2007. Rev Soc Bras Med Trop. 2010 Jan-Feb;43(1):52-8.

Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, Shamsul SS, Matusop A, Ratnam S, Rahman HA, et al. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. Clin Infect Dis. 2008; 46(2):165-71.

Curado II, Duarte AMRC, Lal AA, Nussenzweig RS, Oliveira S, Kloetzel JK. Serological investigation of human *Plasmodium vivax*-like malaria in several

localities in the State of São Paulo, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 1995; 90(Suppl 1):284.

David J, Shanbag P, More V. Plasmodium vivax malaria presenting as the nephrotic syndrome in an infant. Trop Doct. 2009;39(2):127-8.

Dias RC. Uma contribuição ao estudo da malária no Estado de Roraima e sua associação com a precipitação pluviométrica no período de 1985 a 1996. [Tese de Doutorado]. [Rio de Janeiro (RJ)]: Escola Nacional de Saude Publica, Fundação Oswaldo Cruz; 2003.

Duarte EC, Fontes CJF. Associação entre a produção anual de outro em garimpos e incidência de malária em Mato Grosso – Brasil, 1985-1996. Rev Soc Bras Med Trop. 2002; 35(6):665-68.

Flauzino RF, Souza-Santos R, Oliveira RM. Dengue, geoprocessamento e indicadores socioeconômicos e ambientais: um estudo de revisão. Rev Panam Salud Publica. 2009; 25(5):45661.

Forattini OP. Culicidologia médica. Editora da Universidade de São Paulo, São Paulo, Volume 2, p.383-390, 2003.

França TCC, Santos MG, Figueroa-Villar JD. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. Quim. Nova 2008; 31(5):1271-78.

Fundação Nacional de Saúde. Evolução temporal das doenças de notificação compulsória no Brasil de 1980 a 1998. Boletim epidemiológico. Ministério da Saúde. Brasília, 1999.

Fundação Nacional de Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 5ª edição Ministério da Saúde. Brasília, 2002.

Galinski MR, Barnwell JW. Plasmodium vivax: who cares? Malar J. 2008 11;7 (Suppl) 1:S9.

Genton B, D'Acremont V, Rare L, Baea K, Reeder JC, Alpers MP, Müller I. Plasmodium vivax and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. PLoS Med. 2008 ;5(6):e127.

Greenwood B, Mutabingwa T. Malaria in 2002. Nature. 2002;415(6872):670-2.

Harish R, Gupta S. *Plasmodium vivax* malaria presenting with severe thrombocytopenia, cerebral complications and hydrocephalus. *Indian J Pediatr.* 2009; 76(5):551-2.

Idiopathic thrombocytopenic purpura due to *vivax* malaria in the Brazilian Amazon. *Acta Trop.* 2004;90(2):187-90.

Illamperuma C, Allen BL. Pulmonary edema due to *Plasmodium vivax* malaria in an American missionary. *Infection.* 2007;35(5):374-6.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Disponível em < <http://www.ibge.gov.br/home> >.

Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais – INPE. Disponível em < <http://www.inpe.br> >.

Kakar A, Bhoi S, Prakash V, Kakar S. Profound thrombocytopenia in *Plasmodium vivax* malaria. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;35(3):243-4.

Kochar DK, Saxena V, Singh N, Kochar SK, Kumar SV, Das A. *Plasmodium vivax* malaria. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(1):132-4.

Krotoski WA, Collins WE, Bray RS, Garnham PC, Cogswell FB, Gwadz RW, Killick-Kendrick R. Demonstration of hypnozoites in sporozoite-transmitted *Plasmodium vivax* infection. *Am J Trop Med Hyg.* 1982;31(6):1291-3.

Lacerda MV, Alexandre MA, Santos PD, Arcanjo AR, Alecrim WD, Alecrim MG, Lomar AV et al. Acute respiratory distress syndrome due to *vivax* malaria: case report and literature review. *Braz. J. Infect. Dis.* 2005; 9: 425-430.

Lee KS, Divis PC, Zakaria SK, Matusop A, Julin RA, Conway DJ, Cox-Singh J, et al. *Plasmodium knowlesi*: reservoir hosts and tracking the emergence in humans and macaques. *PLoS Pathog.* 2011; 7(4):1- 11.

Lee WC, Chin PW, Lau YL, Chin LC, Fong MY, Yap CJ, Supramaniam RR, et al. Hyperparasitaemic human *Plasmodium knowlesi* infection with atypical morphology in peninsular Malaysia. *Malar J.* 2013; Mar 6:1-6.

Machado RL, D' Almeida Couto AA, Cavasini CE, Calvosa VS. Malaria outside the Brazilian Amazonian region: the situation in Santa Catarina State. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003 Sep-Oct;36(5):581-6.

Makkar RP, Mukhopadhyay S, Monga A, Gupta AK. Plasmodium vivax malaria presenting with severe thrombocytopenia. Braz J Infect Dis. 2002; 6(5):263-5.

Marcondes CB, Marchi MJ. Estão os médicos de fora da Amazônia preparados para diagnosticar e tratar malária? Rev Soc Bras Med Trop. 2010 Jul-Aug;43(4):477.

Markus MB. The hypnozoite concept, with particular reference to malaria. Parasitol Res. 2011;108(1):247-52.

Marques AC, Gutierrez HC. Combate à Malária no Brasil: Evolução, situação atual e perspectiva. Rev Soc Bras Med Trop. 1994;27(Supl.3):91-108.

Marques GR, Condino ML, Serpa LL, Cursino TV. Aspectos epidemiológicos de malária autóctone na mata atlântica, litoral norte, Estado de São Paulo, 1985 – 2006. Rev Soc Bras Med Trop. 2008 Jul-Aug;41(4):386-9.

Mendes C, Dias F, Figueiredo J, Mora VG, Cano J, de Sousa B, do Rosário VE et al. Duffy negative antigen is no longer a barrier to Plasmodium vivax--molecular evidences from the African West Coast (Angola and Equatorial Guinea). PLoS Negl Trop Dis. 2011;5(6):e1192.

Mendis KN, Sina BJ, Marchesini P, Carter R. The neglected burden of Plasmodium vivax malaria. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2001; 64: 97-106.

Miller LH, Baruch DI, Marsh K, Doumbo OK. The pathogenic basis of malaria. Nature. 2002;415(6872):673-9.

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação Epidemiológica da Malária no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.

Ministério da Saúde. Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária – PNCM. Série C. Projetos, Programas e Relatórios, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasília-DF, 2003.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Ações de controle da malária: manual para profissionais de saúde na atenção básica. 2a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação Epidemiológica da Malária no Brasil, 2007.

Ministério da Saúde. Vigilância em saúde. Situação epidemiológica da malária no Brasil, 2005.

Mishra VN, Singh D. Cerebral malaria by *Plasmodium vivax*. J Assoc Physicians India. 1989 Jun;37(6):411.

Mueller I, Galinski MR, Baird JK, Carlton JM, Kochar DK, Alonso PL, del Portillo HA. Key gaps in the knowledge of *Plasmodium vivax*, a neglected human malaria parasite. Lancet Infect Dis. 2009;9(9):555-66.

Oh MD, Shin H, Shin D, Kim U, Lee S, Kim N, Choi MH, Chai JY, Choe K. Clinical features of vivax malaria. Am J Trop Med Hyg. 2001;65(2):143-6.

Oliveira-Ferreira J, Lacerda MVG, Brasil P, Ladislau JLB, Tauil P, Daniel-Ribeiro CT. Malaria in Brazil: an overview. Malar J 2010; 9:115.

Organización Panamericana de La Salud. Informe de la situación de los programas regionales de malaria en las Américas: con base en datos de 2000. Washington, DC, 2001.

Pan American Health Organization. Malaria in the Americas: time series epidemiological data from 2000 to 2007. 2008.

Parise EV, de Araújo GC, Pinheiro RT. Análise espacial e determinação de áreas prioritárias para o controle da malária, no Estado do Tocantins, 2003-2008. Rev Soc Bras Med Trop. 2011 Jan-Feb;44(1):63-9.

Picot S. Is *Plasmodium vivax* still a paradigm for uncomplicated malaria? Med Mal Infect. 2006; 36(8): 406-13.

Prakash J, Singh AK, Kumar NS, Saxena RK. Acute renal failure in *Plasmodium vivax* malaria. J Assoc Physicians India. 2003;51:265-7.

Price RN, Tjitra E, Guerra CA, Yeung S, White NJ, Anstey NM. Vivax malaria: neglected and not benign. Am J Trop Med Hyg. 2007;77(Suppl 6):79-87.

Pukrittayakamee S, Chantira A, Vanijanonta S, White NJ. Pulmonary oedema in vivax malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1998;92(4):421-2.

Qari SH, Shi YP, Pova MM, Alpers MP, Deloron P, Murphy GS, Harjosuwarno S, Lal AA. Global occurrence of *Plasmodium vivax*-like human malaria parasite. J Infect Dis. 1993;168(6):1485-9.

Ramos CCBSR. Malária vivax na pré-amazônia maranhense: aspectos epidemiológicos e características clínicas. Mestrado [dissertação] Brasília: Universidade de Brasília, 2006.

Rodrigues Ade F, Escobar AL, Souza-Santos R. Análise espacial e determinação de áreas para o controle da malária no Estado de Rondônia. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(1):55-64.

Rodrigues PCO, Ignotti E, Rosa AM, Hacon SS. Distribuição espacial das internações por asma em idosos na Amazônia Brasileira. *Rev Bras Epidemiol* 2010; 13(3): 523-32.

Roshanravan B, Kari E, Gilman RH, Cabrera L, Lee E, Metclafe J, Calderon M et al. Endemic malaria in the Peruvian Amazon region of Iquitos. *Am J Trop Med Hyg*. 2003; 69(1):45-52.

Ryan JR, Stoute JA, Amon J, Dunton RF, Mtalib R, Koros J, Owour B et al. Evidence for transmission of *Plasmodium vivax* among a duffy antigen negative population in Western Kenya. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75(4):575-81.

Santos VR, Yokoo EM, Souza-Santos R, Atanaka-Santos M. Fatores socioambientais associados à distribuição espacial de malária no assentamento Vale do Amanhecer, Município de Juruena, Estado de Mato Grosso, 2005. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(1):47-53.

Santos-Ciminera PD, Alecrim MG, Roberts DR, Quinnan GV Jr. Molecular epidemiology of *Plasmodium vivax* in the State of Amazonas, Brazil. *Acta Trop*. 2007;102(1):38-46 b.

Santos-Ciminera PD, Roberts DR, Alecrim MG, Costa MR, Quinnan GV Jr. Malaria diagnosis and hospitalization trends, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(10):1597-600.

Sarkar S, Bhattacharya P. Cerebral malaria caused by *Plasmodium vivax* in adult subjects. *Indian J Crit Care Med*. 2008;12(4):204-5.

Secretaria de Vigilância em Saúde. Malária. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6ª edição. Ministério da Saúde, Brasília, p. 521-531, 2005.

Sharma A, Khanduri U. How benign is benign tertian malaria? *J Vector Borne Dis*. 2009 Jun;46(2):141-4.

Silveira AC, Rezende DF. Avaliação da estratégia global de controle integrado da malária no Brasil. Organização Pan-Americana da Saúde, Brasília-DF, 2001.

Sina B. Focus on *Plasmodium vivax*. Trends Parasitol. 2002;18(7):287-9.

Singh N, Nagpal AC, Saxena A, Singh MP. Changing scenario of malaria in central India, the replacement of *Plasmodium vivax* by *Plasmodium falciparum* (1986-2000). Trop Med Int Health. 2004;9(3):364-71.

Singh N, Shukla MM, Sharma VP. Epidemiology of malaria in pregnancy in central India. Bull World Health Organ. 1999;77(7):567-72.

Snow RW, Craig M, Deichmann U, Marsh K. Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population. Bull World Health Organ. 1999;77(8):624-40.

Sousa-Santos R, Carvalho MS. Análise da distribuição espacial de larvas de *Aedes aegypti* na Ilha do Governador, Rio de Janeiro, Brasil. Cad Saúde Pública 2000; 16:31-42.

Souza W. Doenças negligenciadas. Academia Brasileira de Ciências. (Ciência e tecnologia para o desenvolvimento nacional. Estudos estratégicos) – Rio de Janeiro:, 2010.

Souza-Neiras WC, Storti-Melo LM, Cassiano GC, Couto VSCA, Couto AA, Soares IS, Carvalho LH et al. *Plasmodium vivax* circumsporozoite genotypes: a limited variation or new subspecies with major biological consequences? *Malaria Journal* 2010; 9:178: 2-8.

Souza-Santos R. Distribuição sazonal de vetores da malária em Machadinho d'Oeste, Rondônia, Região Amazônica, Brasil. Cad. Saúde Pública 2002; 18(6):1813-18.

Storti-Melo LM, de Souza-Neiras WC, Cassiano GC, Joazeiro AC, Fontes CJ, Bonini-Domingos CR, Couto AA et al. *Plasmodium vivax* circumsporozoite variants and Duffy blood group genotypes in the Brazilian Amazon region. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2009;103(7):672-8.

Storti-Melo LM, de Souza-Neiras WC, Cassiano GC, Joazeiro AC, Fontes CJ, Bonini-Domingos CR, Couto AA et al. *Plasmodium vivax* circumsporozoite variants and Duffy blood group genotypes in the Brazilian Amazon region. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2009;103(7):672-8.

Tadei WP, Dutary Thatcher B. Malaria vectors in the Brazilian amazon: Anopheles of the subgenus subgenus Nyssorhynchus. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2000;42(2):87-94.

Tadei WP, Santos JMM, Costa WLS, Scarpassa VM. Biologia de anofelinos amazônicos. XII. Ocorrência de espécies de Anopheles, dinâmica da transmissão e controle da malária na zona urbana de Ariquemes (Rondônia). Rev Inst Med Trop São Paulo. 1988; 30(3): 221-51.

Tauil PL, Luz FC, Oliveira AP, Deckers FA, Santos JB. Malária vivax com tempo de incubação prolongado, detectada no Distrito Federal: relato de três casos. Rev Soc Bras Med Trop. 2010 Mar-Apr;43(2):213-4.

Tauil PL. Avaliação de uma nova estratégia de controle da malária na Amazônia Brasileira. [Tese de Doutorado]. [Brasília (DF)]: Universidade de Brasília; 2002.

Thapa R, Patra V, Kundu R. Plasmodium vivax cerebral malaria. Indian Pediatr. 2007;44(6):433-4.

Ventura AM, Pinto AY, Silva RS, Calvosa VS, Silva Filho MG, Souza JM. Malária por Plasmodium vivax em crianças e adolescentes - aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. J Pediatr (Rio J). 1999;75(3):187-94.

Wells TN, Burrows JN, Baird JK. Targeting the hypnozoite reservoir of Plasmodium vivax: the hidden obstacle to malaria elimination. Trends Parasitol. 2010 Mar;26(3):145-51.

White NJ, Pukrittayakamee S. Clinical malaria in the tropics. Med J Aust. 1993;159(3):197-203.

Williams TN, Maitland K, Phelps L, Bennett S, Peto TE, Viji J, Timothy R, Clegg JB, Weatherall DJ, Bowden DK. Plasmodium vivax: a cause of malnutrition in young children. QJM. 1997;90(12):751-7.

World Health Organization. The World Malaria Report 2010. Geneva, 2010.

World Health Organization. Why tackle malaria? Malaria-At-A Glance Roll Back Malaria. Geneva, 2001.

Zaki SA, Shanbag P. Atypical Manifestations of Malaria. Res Rep Trop Med 2011; 2: 9–22.

APÊNDICE 1 - DISTRIBUIÇÃO E SAZONALIDADE DA MALÁRIA POR *PLASMODIUM VIVAX* NA REGIÃO DA AMAZÔNIA BRASILEIRA, 2003 A 2011

RESUMO

Introdução: A malária caracteriza-se como uma das doenças de importância para saúde pública. Ocorre predominantemente nas zonas tropicais e sub-tropicais e está associado a fatores relacionados a mudanças climáticas e ambientais, sejam elas antropúrgicas ou não, a fatores sócio-culturais e econômicos, e fatores biológicos do hospedeiro intermediário (homem) e definitivo (vetor) e do agente etiológico.

Objetivo: Analisar a dinâmica da sazonalidade climática da ocorrência da malária *vivax* na Amazônia brasileira, no período de 2003 a 2011. **Metodologia:** Estudo ecológico de casos confirmados de malária na região da Amazônia brasileira, utilizando-se de dados do SIVEP-Malária, registradas por unidades da federação e espécie parasitária. As informações foram agrupadas, segundo o ano e mês de notificação e, posteriormente agregados em períodos: chuvoso (meses de dezembro a março); intermediário (abril, maio, outubro e novembro); e seco (junho a setembro). Para análise, utilizou-se o teste de qui-quadrado ao nível de significância de 5%.

Resultados: No período de 2003 a 2011 foram notificados 3.736.894 casos positivos na região Amazônica, destes 2.955.618 casos por *P. vivax* e 734.483 por *P. falciparum*, correspondendo à razão *P. vivax*/*P. falciparum* (V/F) de 4,0 casos positivos por malária *vivax* para cada ocorrência por malária *falciparum*. Na distribuição dos casos de malária mensais, observou-se valores mais elevados nos meses de julho a outubro, picos principalmente nos meses de julho e agosto de cada ano. Verificou-se média de 159.437 (38,4%) casos no período seco, 130.785 (31,5%) no período intermediário e média de 124.989 (30,1%) no período chuvoso. A média de casos por *P. vivax* apresentou sazonalidade semelhante ao número geral de casos positivos, média de 127.269 (38,7%) casos por malária *vivax* no período seco, 103.353 (31,5%) no período intermediário e média de 97.780 (29,8%) no período chuvoso. **Conclusões:** O número absoluto e as proporções de ocorrência de malária foram maiores no período seco, com diferença estatisticamente significativa ($p = < 0,000$) quando comparado ao período intermediário e chuvoso, apresentando importante variação sazonal com predominância deste evento durante o período seco.

Palavras-Chave: Malária, *Plasmodium vivax*, Sazonalidade climática, Amazônia brasileira

APÊNDICE 2 - OCORRÊNCIA DE MALÁRIA AUTÓCTONE E IMPORTADA EM REGIÃO NÃO AMAZÔNICA BRASILEIRA, NO PERÍODO DE 2001 A 2011

RESUMO

Introdução: No Brasil cerca de 99% do total de ocorrências de malária concentram-se na região da Amazônia brasileira. Na região não-amazônica é escasso os estudos referenciando os casos de malária, visto que o maior número de episódios de malária ocorrerem na região Amazônica. O estudo objetivou descrever a frequência dos casos de malária autóctones e importados ocorridos na região não amazônica, no período de 2001 a 2011. **Métodos:** Estudo descritivo de delineamento ecológico de casos de malária da região não Amazônica, utilizando-se de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, compreendendo as ocorrências por Unidades da Federação da região não Amazônica e segundo a espécie parasitária infectante. **Resultados:** Das 11.874 lâminas positivas para malária, 48,3% foram por *P. vivax*, 20% por *P. falciparum* e 8,6% por infecções mistas (*P. vivax* + *P. falciparum*). As infecções por *Plasmodium vivax* foram mais frequentes entre os anos de 2001 e 2007 ($\chi^2 = 1987,041$; $p = < 0,0001$), nos anos subsequentes ocorreu incremento das infecções por *P. falciparum* e infecções mistas. Verificou-se 15,2% casos autóctones 70,3% casos importados ($\chi^2 = 4226,806$; $p = < 0,0001$). A malária na região não Amazônica apresentou tendências distintas entre os anos de 2001 e 2011. **Conclusões:** O monitoramento contínuo da epidemiologia da malária autóctone e importada, em especial a cada alteração do *Plasmodium* persistente constitui-se como uma importante ferramenta para o controle e elaboração das atividades de vigilância em saúde em áreas endêmicas e não endêmicas.

Palavras-chaves: Malária. Epidemiologia. Controle. Vigilância epidemiológica. *Plasmodium vivax*. Brasil.

APÊNDICE 3 - DISTRIBUIÇÃO DAS INTERNAÇÕES E LETALIDADE POR MALÁRIA NA REGIÃO DA AMAZÔNIA BRASILEIRA E EXTRA-AMAZÔNICA, 2000 A 2011

RESUMO

Introdução: A malária é um agravo infeccioso febril causado por protozoários do gênero *Plasmodium*. Nas Américas e no Brasil, predominam duas espécies parasitárias: *P. vivax* e *P. falciparum*. **Objetivo:** Analisar a tendência da morbidade hospitalar, óbitos e letalidade na Amazônia brasileira e extra-amazônica, no período de 2000 a 2011. **Metodologia:** Estudo ecológico da distribuição geográfica das internações, óbitos e letalidade por malária em indivíduos residentes na região da Amazônia brasileira e extra-amazônica. A partir dos bancos de dados de internações e óbitos do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) e Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), foram calculadas taxas brutas de internação e posteriormente a taxa de letalidade. Obteve-se a tendência através do relacionamento da variável dependente Y (taxa de internação/taxa de letalidade/nº. óbitos) e a variável independente X (ano de ocorrência). **Resultados:** Entre 2000 e 2011 ocorreram 113.918 (96,4%) internações em residentes da Amazônia brasileira e 4.254 (3,6%) na região extra-amazônica. As taxas de internação por malária na região Amazônica reduziu de 0,99 internações por mil habitantes de 2000 para 0,18/1.000 hab. em 2011; as áreas com maiores taxas foram nas microrregiões a oeste do Acre, norte de Rondônia, ao norte e sul do Amapá e Roraima, e ao sul e sudoeste do Pará. As duas regiões em estudo totalizaram 41.465 internações por malária *vivax* e 32.182 por malária *falciparum*. Destaca-se o acréscimo anual das internações por malária *vivax*, espécie considerada como benigna e autolimitada. Dos 1.229 óbitos por malária, 1.044 (85%) ocorreram no âmbito hospitalar, no qual 924 (88,5%) óbitos ocorreram na região Amazônica e 120 (11,5%) na área extra-amazônica do país. **Conclusões:** A Amazônia brasileira apresentou percentual maior de internações e óbitos, verificou-se tendência da letalidade crescente em ambas regiões a partir de 2005, apesar da taxa de letalidade da região extra-amazônica durante todo o período ser superior (taxa média de 3,2%), enquanto que a da Amazônia foi de 0,9%. Os estados da região Amazônica apresentaram tendência decrescente das taxas de internação ao longo do período, com importante predominância das internações por malária *vivax*.

Palavras-Chave: Malária, *Plasmodium vivax*, Internação, Letalidade, Amazônia brasileira, Extra-amazônica.