

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

ANDERSON COUTINHO DA SILVA

**Internações por malária na região extra-amazônica brasileira: um
estudo exploratório e de fatores associados.**

**BRASÍLIA
2024**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

ANDERSON COUTINHO DA SILVA

Internações por malária na região extra-amazônica brasileira: um estudo exploratório e de fatores associados.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília para obtenção do título de mestre em Medicina Tropical, na área de concentração: Epidemiologia e Controle de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Professor Dr. Walter Massa Ramalho

Co-Orientador: Prof. Dr. Klauss K. Sabino Garcia



BRASÍLIA

2024

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

Silva, Anderson Coutinho

Internações por malária na região extra-amazônica brasileira: um estudo exploratório e de fatores associados / Anderson Coutinho Silva; orientador Walter Massa Ramalho; co-orientador Klauss Kleydmann Sabino Garcia. -- Brasília, 2024.

160 p.

Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) -- Universidade de Brasília, 2024.

1. Malária. 2. Malária grave. 3. Epidemiologia. 4. Estudo caso-controle. 5. Internações. I. Ramalho, Walter Massa, orient. II. Garcia, Klauss Kleydmann Sabino, coorient. III. Título.

**Internações por malária na região extra-amazônica brasileira: um
estudo exploratório e de fatores associados.**

DATA DA DEFESA

18 de setembro de 2024

COMPOSIÇÃO DA BANCA DE QUALIFICAÇÃO

Presidente da banca

Doutor Walter Massa Ramalho
Universidade de Brasília

Membro interno

Doutora Elisabeth Carmen Duarte
Universidade de Brasília

Membro externo

Doutora Giselle Maria Rachid Viana
Instituto Evandro Chagas

Membro suplente

Doutora Paola Barbosa Marchesini
Ministério da Saúde

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado forças em momentos difíceis em que não achei que teria êxito.

Agradeço a minha namorada Rafaela dos Santos Ferreira, por ter acreditado em mim em momentos que até eu duvidei e por ser minha força mesmo quando ela mesma não estava tão forte assim.

Agradeço a minha família pelo incentivo, pelo cuidado, pela paciência em momentos de estresse e na correria do dia-a-dia.

Agradeço aos meus orientadores Walter Massa Ramalho e Klauss K. Sabino Garcia, por terem me acompanhado e auxiliado na ampliação de meus horizontes durante toda essa trajetória de aprendizado.

Agradeço aos professores do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília, por todo aprendizado e troca de conhecimento. Todo diálogo foi construtivo não apenas para esta dissertação, mas para minha carreira.

Agradeço a cada um dos membros da banca, dra. Elisabeth Carmen Duarte, dra. Giselle Maria Rachid Viana e dra. Paola Barbosa Marchesini, por se disporem a ler e contribuir para a evolução deste trabalho. Admiro e me espelho nas carreiras de cada uma.

Agradeço ao Ministério da Saúde e a equipe do Programa Nacional de Controle da Malária, a qual faço parte, e com quem pude trocar experiências e levantar hipóteses para diversos achados neste trabalho, que também contribuirá para o serviço e a redução dos casos graves e óbitos por essa doença que aflige muitas vezes uma população sem voz.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Região amazônica e extra-amazônica brasileira.	38
Figura 2 – Diagrama do processo de linkage com a distribuição dos casos e controles do estudo.	40
Figura 3 – Notificações de malária na região extra-amazônica de acordo com a UF de notificação, Brasil, 2011 a 2019.	49
Figura 4 – Notificações de malária na região extra-amazônica de acordo com o município de notificação, Brasil, 2011 a 2019.	50
Figura 5 – Série histórica das notificações e internações de malária na região extra-amazônica, 2011 a 2019.	53
Figura 6 – Taxa de internações por malária na região extra-amazônica de acordo com a UF de internação, Brasil, 2011 a 2019.	56
Figura 7 – Série histórica das taxas de internação por malária na região extra-amazônica de acordo com a UF, Brasil, 2011 a 2019.	57
Figura 8 – Distribuição das proporções de internações mensais por ano, região extra-amazônica, 2011 a 2019.	59
Figura 9 – Distribuição da proporção de internações por ano de acordo com a UF, região extra-amazônica, 2011 a 2019.	60
Figura 10 – Fluxo das internações por malária na região extra-amazônica a partir do município de residência, Brasil, 2011 a 2019.	61
Figura 11 – Quantidade de internações por malária na região extra-amazônica de acordo com o município de internação, Brasil, 2011 a 2019.	62
Figura 12 – Internações com malária mencionada da região extra-amazônica de acordo com o CID principal, Brasil, 2011 a 2019.	63
Figura 13 – Série de internações por malária de acordo com a espécie parasitária relatada nos CIDs principal e secundários, 2011 a 2019.	66
Figura 14 – Percentual de internações por malária na região extra-amazônica que tiveram identificação da espécie parasitária de acordo com os CIDs principal e secundários, 2011 a 2019.	67

Figura 15 – Distribuição do tempo de internação por malária em dias de pacientes internados na região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.	68
Figura 16 – Distribuição do tempo de internação por malária em dias de acordo com a espécie parasitária em pacientes internados na região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.	70
Figura 17 – Distribuição das internações por malária em pacientes internados na região extra-amazônica, de acordo com a faixa etária e sexo, Brasil, 2011 a 2019.	71
Figura 18 – Proporção de internações por malária na região extra-amazônica, de acordo com a faixa etária, Brasil, 2011 a 2019.	72
Figura 19 – Distribuição do tempo de internação por malária em Unidade de Terapia Intensiva em dias de pacientes internados na região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.	73
Figura 20 – Percentual das internações por malária da região extra-amazônica por UF de acordo com a natureza jurídica do hospital de internação, Brasil, 2011 a 2019.	75
Figura 21 – Proporção dos óbitos (letalidade) por malária da região extra-amazônica de acordo com a faixa etária, Brasil, 2011 a 2019.	76
Figura 22 – Distribuição do tempo de internação dos óbitos por malária em dias de acordo com a espécie parasitária em pacientes internados na região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.	78
Figura 23 – Fluxograma do record linkage realizado e seleção dos casos e controles do estudo.	79
Figura 24 – Distribuição proporcional de acordo com o intervalo entre o início dos sintomas e a internação por malária dos casos, Brasil, 2011 a 2019.	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição das notificações de malária no Sinan, Brasil, 2011 a 2019.....	51
Tabela 2 – Descrição das internações e óbitos por malária notificados no SIH/SUS em estados da região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.	54
Tabela 3 – Internações por malária, taxa anual e no período, por UF da região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.....	58
Tabela 4 – Detalhamento dos CIDs principais e secundários registrados nas internações por malária na região extra-amazônica, 2011 a 2019.....	64
Tabela 5 – Tempo de internação por malária no SIH/SUS na região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.	68
Tabela 6 – Quantidade e tempo em dias de internação de pacientes na região extra-amazônica de acordo com a espécie, mínimo, mediana, média e máximo, Brasil, 2011 a 2019.....	69
Tabela 7 – Quantidade de internações em Unidade de Terapia Intensiva de pacientes da região extra-amazônica de acordo com a espécie, mínimo, mediana, média e máximo, Brasil, 2011 a 2019.	74
Tabela 8 – Tempo de internação dos óbitos por malária registrados no SIH/SUS em estados da região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.	76
Tabela 9 – Perfil dos casos e controles do estudo e qui-quadrado, região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.	81
Tabela 10 – Regressão logística univariada, 2011 a 2019.	83
Tabela 11 – Regressão logística ajustada, 2011 a 2019.	85

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

AIH – Autorização de Internação Hospitalar

BA – Busca Ativa

BP – Busca Passiva

CEP/UnB – Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília

CID-10 – Classificação Internacional de Doenças 10ª revisão

CNES – Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde

CNS – Conselho Nacional de Saúde

DDT - Dicloro-difenil-tricloroetano

G6PD - Enzima glicose-6-fosfato desidrogenase

HIV/AIDS – Vírus da imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC – Intervalo de Confiança

IPA – Incidência Parasitária Anual

LGPD – Lei Geral de Proteção de Dados

LVC – Lâmina de Verificação de Cura

MS – Ministério da Saúde

NE – Não especificado

NCOP – Não classificado em outra parte

ODS – Objetivos de Desenvolvimento Sustentável

OMS – Organização Mundial da Saúde

ONU – Organização das Nações Unidas

OR – *Odds Ratio*

P. falciparum – *Plasmodium falciparum*

P. knowlesi – *Plasmodium knowlesi*

P. malariae – *Plasmodium malariae*

P. ovale – *Plasmodium ovale*

P. simium – *Plasmodium simium*

P. vivax – *Plasmodium vivax*

PCR – *Polymerase Chain Reaction* (Reação em cadeia da polimerase)

REF – Referência

PH – Potencial Hidrogeniônico

PNCM – Programa Nacional de Controle e Prevenção 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 Informação de Vigilância Epidemiológica - Malária

SIS – Sistemas de Informação em Saúde

SNCPCH – Sistema Nacional de Controle de Pagamentos de Contas Hospitalares

SUS – Sistema Único de Saúde

SVO – Serviço de Verificação de Óbito

TDR – Teste de Diagnóstico Rápido

UF – Unidade Federativa

UI – Unidades Intermediárias

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

RESUMO	13
ABSTRACT	15
1. INTRODUÇÃO	17
2. REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1. Caracterização da doença	18
2.2. Histórico da doença	20
2.3. Contexto atual.....	23
2.4. Diagnóstico	25
2.5. Aspectos clínicos	26
2.6. Malária grave	28
2.7. Cenário epidemiológico	30
2.8. Descrição dos sistemas de informação	33
2.9. Vinculação de dados.....	35
3. JUSTIFICATIVA	36
4. OBJETIVOS.....	37
4.1. Geral.....	37
4.2. Específicos	37
5. MÉTODOS	38
5.1. Desenho, local, período e população do estudo	38
5.2. Fonte dos dados	39
5.3. Vinculação de dados entre os Sistemas de Informação em Saúde ...	40
5.4. Critérios de inclusão e exclusão	42
5.5. Variáveis de interesse.....	43
5.6. Análises estatísticas	46

5.7. Considerações éticas.....	47
6. RESULTADOS	48
6.1. Descrição do cenário epidemiológico de notificações e internações .	48
6.2. Resultados da vinculação de dados (<i>record linkage</i>).....	78
6.3. Descrição do perfil de casos e controles e análise dos fatores associados.....	80
7. DISCUSSÃO	86
8. CONCLUSÕES.....	98
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	101
10. APÊNDICE A - Modelo completo de regressão logística multivariada.....	110
11. APÊNDICE B - <i>Script</i> do software R para realização do <i>Record Linkage</i>	112
12. APÊNDICE C - Variáveis utilizadas dos sistemas de informação Sinan e SIH	117
13. APÊNDICE D - Artigo científico da dissertação em formato de revista científica	121
ANEXO I - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	156

RESUMO

INTRODUÇÃO: A malária é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Plasmodium* e transmitida através da picada do mosquito *Anopheles*. No Brasil, cerca de 99,9% da transmissão ocorre na região amazônica. Casos importados e surtos esporádicos ocorrem na região extra-amazônica e representam um desafio para a vigilância da doença. A baixa ocorrência nesta região acaba propiciando a demora para suspeição, levando ao atraso no início do tratamento, o que contribui com o desenvolvimento de casos graves, internações e óbitos. Como resultado desta combinação de fatores, a região extra-amazônica chegou a registrar em 2022 uma letalidade 72 vezes maior que na região amazônica. Considerando o objetivo de zerar os óbitos até 2030, considera-se importante entender os fatores associados às internações pela doença na região extra-amazônica. **OBJETIVOS:** Compreender a dinâmica das notificações e internações por malária na região extra-amazônica brasileira e analisar os fatores associados à internação por malária nesta região, de 2011 a 2019. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo do tipo caso-controle com dados de notificações e internações por malária em estados da região extra-amazônica brasileira, de 2011 a 2019. Foram analisados notificações do Sistema de Agravos de Notificação (Sinan), e internações do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS). Casos foram definidos como pacientes notificados com malária no Sinan e com registro de internação por malária no SIH/SUS e controles foram definidos como pacientes notificados com malária no Sinan e sem registro de internação pela doença. Para vinculação dos dados, foram utilizadas técnicas de *record linkage* probabilístico. Foi realizada análise de regressão logística, sendo utilizado como medida de associação o *Odds Ratio* com 95% de Intervalo de Confiança (IC) e nível de significância $p < 0,05$. **RESULTADOS:** Foram identificados 1.436 casos e 4.540 controles. Na análise multivariada, os principais fatores associados às internações foram: raça/cor preta ou parda (OR = 1,22; 1,04 – 1,43); ter escolaridade até o ensino

fundamental (OR = 2,21; 1,78 – 2,75) ou até o ensino médio (OR = 1,72; 1,39 – 2,13); tipo de lâmina feita por busca ativa (OR = 0,65; 0,54 – 0,78); ser infectado na região amazônica (OR = 1,50; 1,15 – 1,96) ou em outros países (OR = 1,72; 1,28 – 2,32); ser diagnosticado com *P. falciparum* e malária mista (OR = 1,38; 1,13 – 1,68); e intervalo entre o início dos sintomas entre 3 a 7 dias (OR = 1,74; 1,36 – 2,24) e de 8 dias ou mais (OR = 2,08; 1,62 – 2,66).

CONCLUSÕES: A falta de acesso ao diagnóstico e tratamento leva a rápida deterioração da situação clínica do paciente. Ser de raça/cor preta ou parda é fator de risco devido a maior restrição de acesso a serviços de saúde por esta população. Para evitar internações e óbitos por malária na região extra-amazônica, é necessário sensibilizar a vigilância e pacientes advindos de países endêmicos e da região amazônica brasileira para suspeitar de malária. Neste sentido, recomenda-se a expansão da rede de diagnóstico de malária, aliada a uma estratégia efetiva de comunicação em saúde e saúde/medicina do viajante, para identificar de forma oportuna os doentes e evitar o agravamento dos casos, principalmente considerando os fatores de risco levantados neste trabalho. Estratégias como telessaúde, aliadas a treinamentos na região, devem ser implantadas para que haja profissionais preparados para suspeitar da doença e realizar o manejo adequado.

Palavras-chave: Malária; Hospitalização; *Plasmodium*; Estudos de casos e controles; Epidemiologia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Malaria is an infectious disease caused by protozoa of the genus *Plasmodium*, transmitted through the bite of the *Anopheles* mosquito. In Brazil, about 99.9% of transmission occurs in the Amazon region. Imported cases and sporadic outbreaks occur in the extra-Amazon region and pose a challenge to disease surveillance. The low incidence in this region often leads to delays in suspicion and consequently delays in starting treatment, which contributes to the development of severe cases, hospitalizations, and deaths. As a result of this combination of factors, the extra-Amazon region recorded, in 2022, a mortality rate 72 times higher than that of the Amazon region. Considering the goal of eliminating malaria deaths by 2030, it is important to understand the factors associated with malaria-related hospitalizations in the extra-Amazon region. **OBJECTIVES:** To understand the dynamics of malaria notifications and hospitalizations in the Brazilian extra-Amazon region and to analyze the factors associated with hospitalization for malaria in this region from 2011 to 2019. **METHODS:** This is a case-control study using data on malaria notifications and hospitalizations in states of the Brazilian extra-Amazon region from 2011 to 2019. Notifications from the Notifiable Diseases Information System (Sinan) and hospitalizations from the Hospital Information System of the Unified Health System (SIH/SUS) were analyzed. Cases were defined as patients notified with malaria in Sinan and with a record of hospitalization for malaria in SIH/SUS, and controls were defined as patients notified with malaria in Sinan without a hospitalization record for the disease. Probabilistic record linkage techniques were used to link the data. Logistic regression analysis was performed, using the Odds Ratio with a 95% Confidence Interval (CI) and a significance level of $p < 0.05$ as a measure of association. **RESULTS:** A total of 1,436 cases and 4,540 controls were identified. In the multivariate analysis, the main factors associated with hospitalizations were: black or brown race/skin color (OR = 1.22; 1.04 – 1.43); having up to elementary education (OR = 2.21; 1.78 – 2.75) or up to high

school education (OR = 1.72; 1.39 – 2.13); slide testing via active case detection (OR = 0.65; 0.54 – 0.78); being infected in the Amazon region (OR = 1.50; 1.15 – 1.96) or in other countries (OR = 1.72; 1.28 – 2.32); being diagnosed with *P. falciparum* and mixed malaria (OR = 1.38; 1.13 – 1.68); and having a symptom onset interval of 3 to 7 days (OR = 1.74; 1.36 – 2.24) or 8 days or more (OR = 2.08; 1.62 – 2.66). **CONCLUSIONS:** Lack of access to diagnosis and treatment leads to rapid deterioration of the patient's clinical condition. Being of black or brown race/skin color is a risk factor due to greater restrictions on access to healthcare services for this population. To prevent hospitalizations and deaths from malaria in the extra-Amazon region, it is necessary to raise awareness among surveillance teams and patients coming from endemic countries and the Brazilian Amazon region to suspect malaria. In this regard, expanding the malaria diagnostic network is recommended, combined with an effective health communication strategy and travel medicine to timely identify patients and prevent case deterioration, especially considering the risk factors highlighted in this study. Strategies such as telehealth, combined with training in the region, should be implemented so that healthcare professionals are prepared to suspect the disease and manage it appropriately.

Keywords: Malaria; Hospitalization; *Plasmodium*; Case-control studies; Epidemiology.

1. INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa de grande relevância mundial, responsável por elevada morbidade e mortalidade, especialmente em regiões tropicais e subtropicais. No Brasil a absoluta maioria dos casos de malária acontecem na região amazônica. Contudo, as áreas extra-amazônicas também são afetadas, apresentando desafios distintos em termos de vigilância epidemiológica, prevenção e controle, com a ocorrência de surtos e hospitalizações mais frequentes.

Internações por malária na região extra-amazônica podem ser influenciadas por diversos fatores, incluindo características socioeconômicas, ambientais e operacionais do sistema de saúde. A circulação de diferentes espécies de *Plasmodium*, como *P. vivax* e *P. falciparum*, cada uma com perfis clínicos e epidemiológicos específicos, pode impactar a gravidade dos casos e a necessidade de hospitalização. Outro fator relevante é a mobilidade populacional, uma vez que migrações e viagens de retorno à região extra-amazônica e outros países endêmicos podem introduzir novos casos e surtos em áreas não endêmicas.

O presente trabalho visa descrever as notificações, internações, óbitos e analisar os fatores associados às internações por malária na região extra-amazônica brasileira, um tema pouco explorado na literatura científica, mas de extrema importância para o planejamento de ações de saúde pública. A análise dos fatores de risco para hospitalizações por malária poderá fornecer informações valiosas sobre a adequação das respostas do sistema de saúde local às necessidades dos pacientes, bem como sobre a dinâmica de transmissão da doença.

Para abordar esses aspectos, este estudo combinará dados epidemiológicos e sociodemográficos. A metodologia incluirá técnicas de análise estatística e geoespacial para identificar padrões e correlacionar variáveis relevantes. Espera-se que os resultados deste trabalho contribuam para apoiar o desenvolvimento de estratégias eficazes e direcionadas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Caracterização da doença

Os protozoários são responsáveis pela maioria das infecções parasitárias que afetam os humanos (protozooses), sendo característicos das regiões menos desenvolvidas do planeta, onde os níveis de escolaridade e saneamento básico são baixos. Dentre as protozooses, uma das mais conhecidas é a malária, presente em todas as regiões tropicais e subtropicais do mundo (FRANÇA; SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008).

A malária é uma doença infecciosa febril aguda, transmitida por vetores cujos agentes etiológicos são protozoários do gênero *Plasmodium*. Acredita-se que existam cerca de 250 espécies de *Plasmodium* que parasitam mamíferos, aves e répteis, sendo, portanto, uma zoonose. Todos são transmitidos por insetos vetores. Mais de 30 espécies de *Plasmodium* foram relatadas em primatas não humanos, incluindo macacos e gibões. Acredita-se que todas as malárias em primatas sejam transmitidas apenas por mosquitos do gênero *Anopheles* (RAMASAMY, 2014). A transmissão também pode ocorrer via transfusão sanguínea, compartilhamento de agulhas ou transmissão congênita, embora com menor frequência (BRASIL, 2022a), sendo a malária transmitida por transfusão é um problema tanto em áreas endêmicas como não endêmicas, ocorrendo a detecção de bolsas de sangue positivas em pacientes assintomáticos em ambas as áreas (COSTA et al., 2024).

São conhecidas cinco espécies de *Plasmodium* que causam malária em humanos: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi* (BRASIL, 2022a). No entanto, é relatado ainda a existência de outras espécies que são capazes de infectar o homem: *P. cynomolgi* e *P. simium* (RAMASAMY, 2014). A malária humana é endêmica em várias partes da África Subsaariana, Sul e Sudeste Asiático e América Central e do Sul. O *P. falciparum* em grande número na América do Sul e é predominante na África,

onde também são registrados casos de *P. ovale* e *P. malariae*; *P. vivax* predomina na América do Sul e Ásia, com casos de malária por *P. knowlesi* encontrados no continente asiático (AUTINO et al., 2012; WHO, 2023).

No Brasil, as duas espécies mais frequentes de *Plasmodium* que causam malária humana são: *P. vivax*, *P. falciparum*. Casos de malária por *P. malariae* são menos frequentes e *P. ovale* são de outros países do continente Africano e do Sudoeste Asiático (BRASIL, 2022a; OLIVEIRA-FERREIRA et al., 2010).

O principal vetor da doença no Brasil é a fêmea do *Anopheles darlingi*, encontrada principalmente na região amazônica, que inclui os estados da região Norte (Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins) além de um estado do Nordeste (Maranhão) e um do Centro-Oeste (Mato Grosso). Na região extra-amazônica, composta pelos demais estados do país e o Distrito Federal, outras espécies são transmissoras mais frequentes, de acordo com as características locais. O *Anopheles aquasalis* é encontrado principalmente em regiões litorâneas, em grande parte da costa atlântica sul-americana até o estado de São Paulo. Já o *Anopheles cruzi* (*Kerteszia*) é responsável por surtos ocasionais de malária na região em áreas de Mata Atlântica (BRASIL, 2022a).

O ciclo de vida do *Plasmodium* é complexo e ocorre em duas fases: uma no mosquito e outra no hospedeiro humano. No mosquito ocorre uma fase sexuada do parasita, que necessita das duas formas sexuais. Esporozoítos transmitidos durante o repasto sanguíneo do mosquito penetram na corrente sanguínea e adentram células do fígado, onde se replicam assexuadamente (BLUT; KRANKHEITSERREGER, 2009).

Nas espécies de *P. vivax* e *P. ovale*, uma parte dos parasitos presentes nas células hepáticas pode permanecer em fase dormente, por meses ou anos, sendo chamados de hipnozoítos. Finalizada a esquizogonia hepática, o rompimento das células hepáticas leva à liberação de merozoítos na corrente sanguínea, que aderem aos glóbulos vermelhos (eritrócitos). Ao adentrar nessas células, transformam-se em trofozoítos e, ao final desta fase eritrocítica, de 48 a 72 horas depois, alguns formam novos esquizontes, com

nova liberação de merozoítos para um novo ciclo sanguíneo e outros se diferenciam, ainda dentro dos eritrócitos, em estágios sexuais, o microgametócito (masculino) e macrogametócito (feminino) (BLUT; KRANKHEITSERREGER, 2009). São estas formas - os gametócitos - as responsáveis pelo ciclo sexual dentro do mosquito.

O intervalo entre a infecção e a detecção dos parasitos no sangue é denominado período pré-patente, enquanto o período de incubação é o intervalo entre a infecção e o início dos sintomas clínicos (BARTOLONI; ZAMMARCHI, 2012).

Após a ingestão das formas gametocíticas pelo mosquito, um zigoto flagelado móvel é formado no intestino médio do mosquito e se move para a glândula salivar. Um oocisto é formado, liberando esporozoítos que iniciam um novo ciclo no hospedeiro através da saliva do mosquito, em um ciclo que dura de 12 a 18 dias, sendo mais longo para *P. falciparum* e mais curto para *P. vivax* (BLUT; KRANKHEITSERREGER, 2009).

2.2. Histórico da doença

A malária é um problema para a humanidade desde a antiguidade. Existem referências de literaturas antigas que relatam febres malignas intermitentes e calafrios, consistentes com os sintomas de malária. Relatos de Nei Ching (2.700 a. C.) da China, manuscritos do século VI a. C. em Nieve (atual Iraque), assim como escritos de vários filósofos como Homero, Aristóteles, Platão, Sócrates, Horácio e outros mencionam febres que são relacionadas à malária (FRANÇA; SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008).

Hipócrates foi o primeiro a fazer uma conexão com a proximidade de corpos d'água parados com a ocorrência de febres na população local. O nome da doença surgiu na Itália no século XIV justamente da associação das febres com miasmas deletérios de gases venenoso oriundos de pântanos, brejos e água parada, descrevendo a doença como *mal'aria*, que traduz-se como "ar ruim". De forma semelhante, na França, utilizou-se o termo

“paludismo”, que significa pântano (FRANÇA; SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008; RAWAL, 2020).

Em 1880, Charles Louis Alphonse Laveran, foi o primeiro a observar um parasita na corrente sanguínea, ganhando o Prêmio Nobel em 1907. Após descobrir-se que existiam mais formas da doença que variavam a febre em tercã e febre quartã, entre 1897 e 1922 foram identificados os parasitos infectantes: *P. vivax*, *P. malariae*, *P. falciparum* e *P. ovale*. Ainda em 1897, Ronald Ross descobriu que mosquitos eram os vetores dos parasitos e descreu o ciclo de vida do parasito (RAWAL, 2020).

A malária impacta diretamente a saúde, além de exercer influência em diversas áreas da vida humana. Fatores ambientais, tanto naturais como antrópicos, desempenham papel importante no risco de transmissão de malária. Seu impacto depende muito ainda do contexto socioeconômico (CASTRO; SINGER, 2007).

Estima-se que gastos globais com malária tenham chegado a 4,3 bilhões de dólares em 2016. Os impactos econômicos da doença são sentidos tanto a nível governamental, nos custos de prevenção e tratamento da doença, como no nível familiar, com custos de deslocamento e absenteísmo (ANDRADE et al., 2022).

Os altos custos de transporte em locais de alta transmissão da doença, que frequentemente são de difícil acesso, impactam negativamente na renda das famílias. Já o absenteísmo, em áreas de baixa renda endêmicas de malária, com condições precárias de trabalho, onde a agricultura familiar é uma das principais fontes de renda, o número de dias de trabalho perdidos varia de 1,4 a 11 dias, traduzindo-se numa alta perda de renda (ANDRADE et al., 2022).

Outro determinante de risco para a malária é a migração. Populações migrantes podem ter maior risco de malária devido a marginalização, condições precárias de trabalho e habitação, bem como acesso limitado aos serviços de saúde. Além disso, o risco é potencializado devido à baixa imunidade às cepas parasitárias locais (ONU, 2019)

No Brasil, até a década de 1940, a transmissão ocorria de forma intensa, até a criação da Campanha Global de Erradicação da Malária proposta pela OMS na década de 1950, que no Brasil, a partir da intensificação das ações de controle da doença, atingiram a interrupção da transmissão nas regiões sul e nordeste do país, sendo esta campanha considerada uma das mais bem-sucedidas na saúde pública brasileira (OLIVEIRA-FERREIRA et al., 2010; SIQUEIRA et al., 2016). A Campanha de Erradicação da Malária do Brasil foi criada em 1965 e tinha autonomia financeira, administrativa e pessoal próprio para atuar em todo o território nacional. Era organizada dentro dos princípios rígidos da disciplina e hierarquia, executando verticalmente as ações nas áreas de transmissão da doença.

À época, o controle da doença no país era baseado na pulverização de inseticidas, principalmente o dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), nas paredes internas das residências, buscando o controle dos vetores da região: *Anopheles albitarsis*, *Anopheles aquasalis*, *Anopheles cruzii* e *Anopheles bellator*. Além disso, os casos febris eram tratados com cloroquina (OLIVEIRA-FERREIRA et al., 2010; LOIOLA; SILVA; TAUIL, 2002).

O mesmo sucesso não pode ser observado na região amazônica. Entre as décadas de 60 e 70, o intenso fluxo migratório para aquela região e as transformações ecológicas ocorridas (assentamentos, desmatamento, construção de estradas e hidrelétricas), levou a um crescimento da população que foi de 7,2 milhões em 1970 para 21,1 milhões em 2000. De pouco mais de 50 mil casos de malária em 1970 passou para mais de meio milhão em 1988 (CASTRO; SINGER, 2007; OLIVEIRA-FERREIRA et al., 2010).

Em 1999 foi registrado o maior número de casos desde o início dos registros das notificações de malária, em 1960, chegando a mais de 637 mil casos, onde a maior parte deles ocorriam na região amazônica. Apesar das ações implementadas à época pelo Ministério da Saúde e a redução dos casos em algumas áreas, o número de casos voltou a crescer de 2003 a 2005, voltando a patamares próximos ao registrado em 1999 (OLIVEIRA-FERREIRA et al., 2010).

A região amazônica brasileira é local bastante propício para a transmissão da doença, com a combinação de diversos fatores, incluindo a presença abundante do principal mosquito vetor, o *Anopheles darlingi*, a proximidade das casas e habitações, muitas vezes precárias e impróprias para aplicação de inseticidas, aos criadouros do mosquito, dentre outros fatores ambientais, pluviais e de condições de vida e de trabalho (OLIVEIRA-FERREIRA et al., 2010; LOIOLA; SILVA; TAUIL, 2002).

2.3. Contexto atual

Observando a persistência de problemas de saúde do século passado, mesmo com amplo conhecimento científico, tecnológico e terapêuticas disponíveis, e corroborando com a necessidade de superação dos mesmos em vista a um futuro de desenvolvimento, os Estados membros da Organização das Nações Unidas (ONU), em 2015, em conjunto com membros da sociedade civil, acadêmicos e do setor privado, entrou em um processo participativo de negociação que resultou na proclamação da Agenda 2030 para o desenvolvimento sustentável (ONU, 2018).

A agenda 2030 para o desenvolvimento sustentável inclui 17 objetivos com 169 metas, estabelecendo uma visão ambiciosa para o desenvolvimento sustentável integrando aspectos econômicos, sociais e ambientais. Dentre os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) está incluso o objetivo 3 de Saúde e Bem-estar, que procura garantir uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades. Para isso, é necessário o aumento da expectativa de vida, a redução das causas de morte comuns associadas à mortalidade infantil e materna, avanços no acesso à água potável e ao saneamento, reduzir a malária, a tuberculose, a poliomielite e a propagação do HIV/AIDS (Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), sendo necessários ainda esforços para erradicar completamente uma vasta gama de doenças e abordar muitos problemas de saúde persistentes e emergentes (Organização das Nações Unidas, 2018).

O enfrentamento da malária, está presente no objetivo 3, meta 3.3, que procura até 2030 acabar com as epidemias de AIDS, tuberculose, malária e doenças tropicais negligenciadas, e combater a hepatite, doenças transmitidas pela água, e outras doenças transmissíveis. Alinhados aos ODS, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou em 2015 o documento Estratégia Técnica Mundial para o Paludismo 2016–2030, elaborado com a finalidade de ajudar os países a aliviarem o sofrimento humano causado pela doença mais mortal do mundo transmitida por mosquitos. O documento apresenta orientações técnicas para o período de 2016 a 2030 para o controle e eliminação da malária, partindo de uma visão de um mundo livre da malária, com meta de redução global da carga da doença de 90% até 2030 (OPAS/OMS, 2015).

Baseado nas metas dos ODS e na Estratégia Técnica Mundial para o Paludismo (OPAS/OMS, 2015; ONU, 2018), o Brasil publicou em 2022 o Plano Nacional de Eliminação da Malária, o Elimina Malária Brasil. O plano conta com metas de redução da doença até 2030 e eliminação até 2035, pautados em três pilares principais: garantia do acesso universal à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento de malária; acelerar os esforços rumo à eliminação e à obtenção do status de País livre de malária; e tornar a vigilância da malária uma intervenção núcleo, evitando o restabelecimento da transmissão da doença onde ela já foi eliminada (BRASIL, 2022b).

Em um contexto de mudanças globais, as mudanças climáticas podem produzir impactos na saúde humana e na transmissão da malária, de forma direta ou indireta (CARVALHO et al., 2020). Modelos preditivos de longo prazo sugerem que as mudanças climáticas terão grande impacto nos esforços para a erradicação da malária caso intervenções ambientais não cessem, aumentando ainda a população em risco para a doença (SAMARASEKERA, 2023). Além disso, seus impactos podem ser exacerbados por vulnerabilidade socioambiental, sendo eles associados, prioritariamente, à ocorrência de eventos extremos, como ondas de calor, de frio extremo, secas e períodos de chuva mais intensos. Outros impactos indiretos podem ocorrer devido a desequilíbrios nos ecossistemas, na biodiversidade e ciclos

hidrológicos/biogeoquímicos que influenciam os perfis de morbidade e mortalidade, levando a mudanças econômicas, desnutrição e migração de populações (CARVALHO et al., 2020).

A temperatura é um dos fatores capazes de influenciar, retardando ou acelerando o desenvolvimento e a sobrevivência dos insetos vetores, assim como o período de incubação extrínseco de alguns patógenos. Portanto, conhecer as condições climáticas favoráveis ao desenvolvimento dos vetores permite prever ciclos anuais e épocas de maior ocorrência nas áreas de infestação (CARVALHO et al., 2020). Ademais, as alterações climáticas são capazes de impactar no alcance das metas propostas pelo Plano Nacional de Eliminação da Malária, principalmente óbitos decorrentes de casos graves e surtos da doença na região extra-amazônica.

2.4. Diagnóstico

O diagnóstico da malária é imprescindível ao tratamento, uma das principais estratégias para o controle da doença. É recomendado o tratamento de forma mais rápida possível a partir do início dos sintomas, a fim de evitar formas graves e óbitos e interromper a transmissão (BRASIL, 2022a).

O diagnóstico de malária no Brasil é feito pelo exame microscópico do sangue, através das técnicas de esfregaço delgado ou espesso (gota espessa). Cada técnica usa corantes específicos. São técnicas de baixo custo e que permitem identificar com facilidade e precisão a espécie do plasmódio, a quantidade de parasitos no sangue (parasitemia). Além dos reagentes e equipamentos adequados, é necessário técnico microscopista bem treinado para realização da leitura da lâmina (BRASIL, 2009).

Apesar das vantagens da microscopia, diversos fatores podem influenciar nos resultados, dentre eles a habilidade de preparação da lâmina, manuseio e coloração, qualidade ótica e iluminação do microscópio, competência e cuidado do microscopista e o grau de parasitemia. Além do diagnóstico por microscopia, são utilizados para diagnóstico da doença os Testes de Diagnóstico Rápido (TDR). Em instalações com capacidade

ampliada de diagnóstico, é possível diagnosticar a doença de forma altamente sensível utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR). Porém, a restrição desta técnica se dá em virtude do custo elevado e alta complexidade técnica (BRASIL, 2009).

Segundo as recomendações do Ministério da Saúde, a sorologia não deve ser realizada em caso de suspeita de malária para orientar o tratamento da doença. O resultado deste tipo de exame é relacionado a exposição prévia, devendo ser restrito a inquéritos soroepidemiológicos ou estudos científicos (BRASIL, 2022a).

O Ministério da Saúde recomenda ainda o controle de cura da doença, com a realização de exames de Lâmina de Verificação de Cura (LVC) para verificar a redução da parasitemia (densidade parasitária) e observar a efetividade do tratamento para cura radical, eliminando as formas parasitárias latentes do fígado. Ainda, a LVC é capaz de identificar de forma oportuna possíveis recorrências, sendo elas recrudescências (onde o tratamento não foi capaz de eliminar completamente a carga parasitária do corpo do paciente) ou recaídas (onde o paciente já sem parasitemia sanguínea acabou apresentando novamente a doença devido a formas latentes do fígado) (BRASIL, 2022a).

2.5. Aspectos clínicos

A duração do período de incubação é influenciada por diversos fatores como a espécie, a forma de transmissão, o grau de imunidade prévia e provavelmente a quantidade de parasitas inoculados. A incubação, que é o período anterior à manifestação dos sintomas, em geral, vai de 9 a 30 dias, tendendo a infecção por *P. falciparum* a ser mais curta, e por *P. malariae* mais prolongada. Na maioria dos casos, considerando *P. falciparum* e *P. vivax*, o período é de aproximadamente 2 semanas (BARTOLONI; ZAMMARCHI, 2012).

Sabe-se que imunidade prévia aumenta o tempo de incubação da doença e reduz o nível de parasitemia e manifestações clínicas. Gravidez e

presença de infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana têm sido associadas com apresentação de malária tardia por *Plasmodium falciparum*. O uso de medicamento antimaláricos, quando incapazes de eliminar completamente os parasitos da corrente sanguínea, também podem prolongar o período de incubação, pois afetam a taxa de multiplicação do parasito (BARTOLONI; ZAMMARCHI, 2012).

Os sintomas mais comuns são náuseas, vômitos, fadiga, calafrios, febre e sudorese. O quadro clínico depende da quantidade de parasitos circulantes, do tempo da doença e do nível de imunidade adquirida pelo paciente (BRASIL, 2022a; FLEGEL, 1976). Os sintomas clínicos são principalmente causados pela ruptura e destruição dos eritrócitos (hemácias) (TRAMPUZ et al., 2003).

Os primeiros sintomas costumam ser comuns em todas as malárias, sendo não específicos e semelhantes a uma doença viral. Cerca de dois dias antes do aparecimento de febre, sintomas como mal-estar, anorexia, lassidão, tontura, com vontade de esticar os membros e bocejar, dor de cabeça, dor nas costas na região lombar e sacroilíaca, mialgias, náuseas, vômitos e sensação de calafrios podem ser experimentados. A febre no início é irregular e surge com tremores e calafrios. Com alguns dias a febre fica sincronizada com o rompimento de eritrócitos resultante da esquizogonia, que fica sincronizada por razões ainda desconhecidas (BARTOLONI; ZAMMARCHI, 2012).

A manifestação clínica grave da doença, por depender de *status* imune prévio, em locais com alta endemicidade de malária por *P. falciparum*, é mais comum em crianças de até 5 anos de idade, sendo menos comum em crianças mais velhas e adultos, devido a imunidade parcial (BARTOLONI; ZAMMARCHI, 2012).

Embora o sujeito possa não ter muitos sintomas, complicações podem ocorrer em qualquer estágio. Em pessoas não imunes, malária falciparum pode progredir muito rapidamente para grave, a menos que o tratamento adequado seja iniciado. O tratamento tem resposta rápida com a resolução da

febre e da maioria dos sintomas em até 3 dias (BARTOLONI; ZAMMARCHI, 2012).

2.6. Malária grave

A maioria dos casos graves e óbitos são causados pelo *P. falciparum*, apesar de existirem relatos de infecções graves pelo *Plasmodium vivax* e *Knowlesi*. O risco aumenta caso o tratamento seja tardio (WHO, 2012). As altas parasitemias provocadas por esta espécie parasitária, onde cerca de 5% ou mais das hemácias são infectadas, são relacionadas com quadros clínicos mais graves, acometendo a microcirculação e com a presença de efeitos metabólicos deletérios, como hipoglicemia. Em muitas situações, casos graves de malária necessitam de internação e podem levar ao óbito (FRANÇA; SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008; GOMES et al., 2011).

A doença pode ter uma evolução gradual ou fulminante, com sintomas muitas vezes inespecíficos. Os sintomas lembram infecções virais comuns, que podem levar a uma demora no diagnóstico. A maior parte dos pacientes graves relatam febre, calafrios, dor de cabeça (cefaleia) e suor excessivo. Outros sintomas comuns incluem tontura, mal-estar, dor no corpo (mialgia), dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia leve, tosse seca. Sinais físicos incluem febre, taquicardia, icterícia, palidez, hipotensão ortostática, hepatomegalia (fígado aumentado) e esplenomegalia (baço aumentado) (TRAMPUZ et al., 2003).

Em 1990 a Organização Mundial da Saúde estabeleceu critérios para malária grave, tendo revisado os critérios em 2000, para inclusão de novas manifestações clínicas e valores laboratoriais (WHO, 2012).

As principais complicações da malária descritas são malária cerebral, edema pulmonar (líquido nos pulmões), insuficiência renal aguda, anemia grave, sangramento, acidose (variação do PH sanguíneo para menor que 7,40, tornando-o mais ácido) e hipoglicemia, sendo a malária cerebral a que, com maior frequência, leva ao óbito (TRAMPUZ et al., 2003; WHO, 2012). Apesar disso, qualquer uma das complicações apresentadas pode evoluir

para óbito rapidamente, levando dias ou até mesmo horas. Em muitos pacientes, essas complicações coexistem ou evoluem em sucessão em algumas horas. Os pacientes devem ser avaliados para esses sinais e sintomas, que sugerem aumento do risco de complicações, e tratados imediatamente (TRAMPUZ et al., 2003).

É importante, para evitar o óbito, identificar os sintomas associados à gravidade da doença para que os pacientes recebam cuidados médicos, possivelmente a internação, e evite-se o óbito (D'ABRAMO et al., 2019). Em alguns casos, especialmente em crianças, a malária grave por *P. falciparum* pode se desenvolver tão rápido que o tratamento oportuno da malária não complicada é impraticável (WHO, 2012).

Em vários estudos, fatores de risco para malária grave e morte incluem idade >65 anos, ser do sexo feminino (especialmente quando associado a gravidez), status não imune, condições médicas coexistentes, não uso de profilaxia antimalárica, atraso no tratamento e gravidade do quadro no momento da admissão (coma, falha aguda dos rins, choque, edema pulmonar e distúrbios de coagulação) (TRAMPUZ et al., 2003).

De acordo com a OMS (WHO, 2012), pacientes com malária grave deveriam ser tratados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI). A deterioração severa do estado do paciente ocorre de 3 a 7 dias após a ocorrência da febre, embora haja relatos de pacientes não imunes que morreram em 24h do início dos sintomas. Malária grave pode se desenvolver inclusive após o tratamento inicial e clareamento da parasitemia devido a liberação retardada de citocinas (WHO, 2012).

Em países tropicais, malária grave ocorre de forma mais predominante em crianças (1 mês a 5 anos). Em países industrializados os maiores riscos de complicações estão em viajantes não imunes que retornam de áreas endêmicas. A taxa de letalidade em viajantes que retornam com malária falciparum varia de 0,6% a 3,8%, e para malária grave pode ultrapassar 20%, mesmo quando administrados em UTI. Quando não tratada, a taxa chega a quase 100%. Pacientes que não possuem imunidade podem evoluir

rapidamente para altas densidades parasitárias (D'ABRAMO et al., 2019; TRAMPUZ et al., 2003).

Além das complicações da própria doença, segundo Peixoto (PEIXOTO et al., 2017), o tratamento da doença, com o uso de fármacos 8-aminoquinolina, como a primaquina e a tafenoquina, são um desafio em relação à segurança de pacientes portadores de deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). Nesses pacientes, esses fármacos podem causar hemólise, gerando internações. Neste sentido, a identificação de pacientes que, além das complicações da doença, foram internados por motivo de complicações do tratamento, se fazem importantes para o controle da doença no país.

Algumas hipóteses de fatores associados à internação por malária são: baixa oportunidade de diagnóstico, baixa oportunidade de tratamento, faixa etária, sexo, atividade nos últimos 15 dias anteriores à notificação, tratamento inadequado para a espécie parasitária identificada, reincidência da doença, espécie de plasmódio e origem da infecção. Além disso, também se destaca como possível fator de risco a demora na suspeição da doença, principalmente em áreas não endêmicas (LORENZ et al., 2015).

2.7. Cenário epidemiológico

A malária é considerada grave problema de saúde pública no mundo. É uma das doenças que historicamente tem maior impacto na morbidade e na mortalidade em países de regiões tropicais e subtropicais. Em 2022, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, 249 milhões de casos novos da doença foram notificados em 85 países, sendo aproximadamente 97,0% deles causados pelo *P. falciparum*. Ocorreram ainda, no total, mais de 608 mil óbitos (WHO, 2023). A malária é endêmica em 21 países da região das américas, com o Brasil contribuindo com 42% de todos os casos notificados na América Latina e no Caribe (FERREIRA; CASTRO, 2016).

Em 2022 o Brasil notificou um total de 131.224 casos novos de malária. Do total de casos autóctones, ou seja, com transmissão local (128.957),

20.325 foram de malária por *P. falciparum* e malária mista, quando há infecção de *P. falciparum* e outra espécie de plasmódio. Ao contrário da realidade em outros países endêmicos para a doença, principalmente no continente africano, no Brasil, a maior frequência dos casos de malária é por *P. vivax*, representando, no ano de 2022, 84,2% do total de casos de malária (BRASIL, 2024b).

No Brasil, a transmissão de malária predomina na região amazônica, composta pelos estados do Norte (Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins), Maranhão e Mato Grosso. Nesta região, são notificados mais de 99% dos casos de malária do país. Na região extra-amazônica, composta pelos demais estados, mais de 90% dos casos notificados foram importados da região amazônica ou outros países endêmicos. Esta região é considerada área não endêmica (BRASIL, 2021).

A Incidência Parasitária Anual (IPA) é utilizada pelo Programa Nacional de Controle e Prevenção da Malária (PNCM) no Brasil para estimar o risco de ocorrência anual de malária no território. O valor da IPA é classificado em: muito baixo risco (IPA <1 caso/1.000 habitantes); baixo risco (IPA entre 1 e <10 casos/1.000 habitantes); médio risco (IPA entre 10 e <50 casos/1.000 habitantes); alto risco (IPA ≥50 casos/1.000 habitantes). Em 2022, considerando a região amazônica, dos 808 municípios, 532 (65,8%) não registraram transmissão autóctone de malária, outros 159 (19,7%) foram classificados como muito baixo risco para transmissão de malária, 51 municípios como baixo risco (6,3%), 40 (5,0%) como médio risco e outros 26 (3,2%) como alto risco (BRASIL, 2024b).

A baixa transmissão nos estados da região extra-amazônica traz um desafio para a vigilância da doença nessa região do país. A baixa ocorrência de casos cria um efeito de perda de sensibilidade, fazendo com que cidadãos e mesmo profissionais de saúde não associem os sintomas à doença. Com a presença do quadro febril, frequentemente suspeita-se de uma série de outras doenças como por exemplo dengue, não se levando em conta o histórico epidemiológico e possível trânsito do paciente em áreas endêmicas para malária, mesmo dentro do país (LORENZ et al., 2015).

Na região extra-amazônica, dos 4.761 municípios, 66 (1,4%) registraram um ou mais casos autóctones, sendo todos classificados como municípios de muito baixo risco de acordo com a IPA, frequentemente associados à ocorrência de surtos localizados e originados em casos importados de áreas endêmicas (BRASIL, 2024b).

Dos casos de malária diagnosticados na região extra-amazônica, apenas 19% são tratados em tempo oportuno, ou seja, dentro de 48 horas após o início dos sintomas. Já na região amazônica, onde a suspeita de malária, com o quadro clínico do paciente, é mais frequente, esse valor chega a 60% dos casos notificados. A demora na suspeição, e por consequência do tratamento, pode explicar a alta proporção de casos graves de malária em áreas não endêmicas. O que se observa é que nessas regiões, o coeficiente de mortalidade e a letalidade são mais elevados que nas áreas endêmicas, onde a transmissão já ocorre (LORENZ et al., 2015).

Em 2022, de acordo com dados do Ministério da Saúde, foram registradas 2.114 internações por malária no Brasil. Isso representou aproximadamente 1,6% dos casos de malária notificados no país naquele ano. Cerca de 10,5% (223) dessas internações ocorreram na região extra-amazônica (BRASIL, 2024b). No mesmo ano foram registrados 62 óbitos, sendo 48 na região amazônica e 14 na região extra-amazônica, tendo um aumento na letalidade pela doença nessa região de 180,0% em relação ao ano anterior, chegando a 2,7 óbitos a cada 100 casos (BRASIL, 2024b).

Apesar dos avanços em direção à eliminação da doença no País, têm-se observado uma diminuição da velocidade de seu progresso. Após tendência de queda do número de casos de 2011 a 2016, em 2017 o Brasil passou por aumento de 50% no número de casos, sem variação em 2018. Nos anos seguintes, enquanto se observou redução em determinadas partes do país, aumentos expressivos também ocorreram, muito ligados a expansão de atividades de mineração de ouro e desmatamento. Esta atividade é bastante ligada ao trânsito de pessoas, influenciando em áreas em que a transmissão já está controlada, e ocorre com frequência em áreas indígenas,

o que reflete no aumento da transmissão nessa população (GARCIA et al., 2024).

Em relação a malária por *P. falciparum*, o que se observa é uma tendência de aumento desde 2019, ao contrário das metas preconizadas pelo Programa Nacional de Controle da Malária que prevê a eliminação desta espécie parasitária até 2030 (GARCIA et al., 2024).

2.8. Descrição dos sistemas de informação

A notificação de casos de malária no Brasil, atualmente, é feita em dois sistemas diferentes. Estados da região amazônica notificam no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica - Malária (Sivep-Malária) (BRASIL, 2024c) e estados da região extra-amazônica notificam no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) (BRASIL, 2024d).

O Sinan é um sistema de informação que foi desenvolvido com o objetivo de padronizar a coleta e o processamento de dados sobre doenças e agravos que constam da Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória em todo o território nacional. Ele fornece informações para análise do perfil de morbidade dos residentes do país, a fim de contribuir para a tomada de decisões nos níveis municipal, estadual e nível federal (ROCHA et al., 2020). Seu uso possibilita o acesso dos profissionais de saúde à informação e seu objetivo principal é coletar, transmitir e disseminar dados gerados pela vigilância epidemiológica nas três esferas de governo (BRASIL, 2007). Trata-se de um sistema instalado no computador que envia os dados aos níveis superiores do sistema.

O Sinan é responsável pela notificação, investigação e, no caso de doenças transmissíveis, também pelo acompanhamento e tratamento. A notificação neste sistema geralmente é feita por cidadãos ou profissionais de saúde que atuam em diferentes níveis do sistema de saúde, unidades de saúde, secretarias municipais e estaduais de saúde. O sistema permite monitorar as características do evento de interesse e verificar sua distribuição e tendências no espaço e no tempo (ROCHA et al., 2020).

As internações por malária são registradas no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) (BRASIL, 2024e). O sistema foi criado na década de 70, com o objetivo de sistematizar o pagamento das internações e para instrumentalizar ações de controle e auditoria. À época era chamado de Sistema Nacional de Controle de Pagamentos de Contas Hospitalares (SNCPCH). A partir de 1991, com a implantação do Sistema Único de Saúde (SUS), o sistema passou a ser denominado SIH (LESSA et al., 2000). O SIH/SUS abarca exclusivamente internações realizadas na rede de serviços financiadas pelo governo (SUS), tendo uma cobertura nacional estimada de 70 a 80%. As informações que alimentam o sistema são provenientes da Autorização de Internação Hospitalar (AIH), documento que é alimentado a partir de informações de prontuários e documentos médicos. Na AIH é possível encontrar informações referentes ao paciente, internação, alta e procedimentos realizados, como tratamento de malária e diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica médica (ORLANDI; JUNIOR; ALMEIDA, 2016).

Para que seja emitida uma AIH, é necessário o preenchimento do laudo para solicitação de AIH. Trata-se de um formulário que, além de informações de identificação do estabelecimento e do paciente, possui informações sobre a justificativa da internação, como os sinais e sintomas clínicos e exames realizados, diagnóstico inicial e CID-10 principal, CID-10 secundário e CID-10 de causas associadas. Deve ser preenchido ainda o procedimento solicitado, profissional solicitante ou assistente e, em caso de causas externas, campos específicos sobre acidente de trabalho ou trânsito e a autorização da AIH propriamente dita (BRASIL, 2012).

Para internação eletiva, este laudo deve ser autorizado antes da realização da internação, havendo um prazo de até 15 dias entre a autorização e a internação. Já para a internação de urgência, o laudo emitido deve ser apresentado para autorização em no máximo 2 dias úteis a contar da internação (BRASIL, 2012).

Desde que corretamente preenchidas, a morbidade/mortalidade hospitalar do município ou do estado está refletida nas AIH, servindo como importante fonte de indicadores da assistência ambulatorial (BRASIL, 2012).

2.9. Vinculação de dados

Os sistemas de notificação de malária, Sinan, e de internações, SIH/SUS, não são integrados. Isso dificulta uma vigilância integrada para levantamento do perfil epidemiológico das internações por malária no país. Não existe um identificador único que permita identificar o paciente com 100% de certeza nos dois bancos de dados. Por este motivo, utilizam-se vinculações entre diferentes bases de dados utilizando técnicas probabilísticas.

O *record linkage* consiste em fazer a vinculação de dois ou mais bancos de dados independentes e que possuem variáveis comuns, sendo possível identificar registros de um mesmo paciente em ambos os bancos de dados vinculados. São consideradas um conjunto de regras de combinação que analisam a probabilidade de registros distintos pertencerem ao mesmo indivíduo, calculando medidas de similaridade entre variáveis (GARCIA et al., 2023; GARCIA; MIRANDA; SOUSA, 2022; SILVA; LEITE; ALMEIDA, 2009).

A vinculação de dados de forma probabilística tem sido amplamente utilizada e vem fornecendo evidências importantes na saúde pública. Dada a necessidade de integrar informações de diferentes Sistemas de Informação em Saúde (SIS) e as limitações relacionadas à qualidade dos dados, os métodos probabilísticos têm se provado uma alternativa viável (GARCIA et al., 2023).

3. JUSTIFICATIVA

A malária é uma doença que possui grande magnitude no Brasil, sendo responsável por um impacto importante na rede hospitalar. Apesar de tratável e curável, hospitalizações por esta doença podem evoluir a óbito se não manejadas em tempo oportuno. Neste sentido, é importante compreender a dinâmica das internações pela doença no país, especialmente na região extra-amazônica, onde a letalidade por malária foi 72,2 vezes maior que na região amazônica no ano de 2022 (BRASIL, 2024b).

Além disso, avaliações sobre o contexto dos fatores associados à internação por malária especificamente nesta região, que não é endêmica para a doença, podem aprimorar políticas públicas e propiciar intervenções que previnam casos graves e auxiliem na redução dos óbitos pela doença no país, indo ao encontro da proposta do plano de eliminação de malária (BRASIL, 2022b), que tem como meta zero óbitos por malária até 2030, e aos ODS, com a redução da morbidade pela doença.

Considerando a falta de interoperabilidade entre os sistemas Sinan e SIH/SUS, torna-se necessária a realização de vinculação de bancos de dados para que sejam identificados os pacientes que tiveram malária e que posteriormente foram internados por complicações da doença na região extra-amazônica.

4. OBJETIVOS

4.1. Geral:

Compreender a dinâmica das internações por malária na região extra-amazônica brasileira de 2011 a 2019.

4.2. Específicos:

- Descrever o perfil epidemiológico das notificações de malária na região extra-amazônica, de 2011 a 2019;
- Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes hospitalizados por malária e óbitos do SIH/SUS na região extra-amazônica, de 2011 a 2019;
- Analisar fatores associados à internação hospitalar na região extra-amazônica, de 2011 a 2019.

5. MÉTODOS

5.1. Desenho, local, período e população do estudo

Foi realizado um estudo do tipo caso-controle para analisar fatores associados à internação por malária na região extra-amazônica do Brasil (estados do 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 e Sergipe), de 2011 a 2019, analisando ainda as principais características e perfil das hospitalizações por malária na mesma região. A população do estudo foram as notificações de malária e as internações por malária na região no período do estudo.



Fonte: IBGE.

Figura 1 – Região amazônica e extra-amazônica brasileira.

No período do estudo, a média da população residente nesta região era de aproximadamente 175,5 milhões habitantes, cerca de 86,4% da população total do país. Em termos territoriais, constitui uma área de 3.426.941,62km², abarcando 40,3% de todo o território do país.

5.2. Fonte dos dados

O estudo foi realizado com dados secundários provenientes dos sistemas de informação: Sinan e SIH/SUS, dos anos de 2011 a 2019. Foram incluídos no estudo todas as notificações de malária da região extra-amazônica, de 2011 a 2019. Da mesma forma, no SIH/SUS, foram consideradas todas as internações no mesmo período, cujo local de internação foram os estados da mesma região. Assim, para inclusão dos dados, foram filtrados no banco de dados do SIH/SUS apenas as Unidades Federativas (UF) de internação da região extra-amazônica.

Nos estudos de caso-controle, os controles são uma amostra dos indivíduos que permanecem na coorte (hipotética), no mesmo tempo em que o caso ocorre (SZKLO; NIETO, 2019). Neste desenho de estudo é possível garantir a temporalidade de que a ocorrência da doença (controle) precedeu o desfecho de internação (caso), ocorrendo no mesmo paciente. Assim, o risco de um controle virar caso em determinado momento do período do estudo não é desconsiderado.

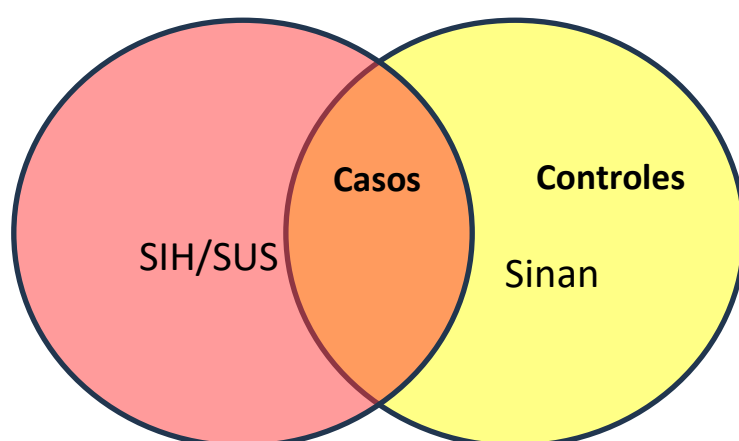
É parte de um projeto de pesquisa que avalia os fatores de risco associados aos óbitos por malária no Brasil (GARCIA et al., 2023), e foi utilizado um recorte de 10 anos, dos anos de 2011 a 2020. O banco do ano de 2020 foi incluído devido o SIH/SUS considerar a data de emissão da AIH, que pode ocorrer até dois dias úteis após a internação (BRASIL, 2012). Assim, no banco de 2020 ainda podem existir registros de internações ocorridas em 2019 e, buscando-se englobar todas as internações do ano de 2019, foi avaliado também o banco do ano de 2020 deste sistema, sendo considerada para as análises a data efetiva de internação até o ano de 2019.

A disponibilidade das informações de uma base de dados secundária, permitiu a utilização de todas as informações disponíveis nos bancos de dados Sinan e SIH/SUS, não sendo utilizadas de técnicas de amostragem.

5.3. Vinculação de dados entre os Sistemas de Informação em Saúde

Para identificação dos casos e dos controles, foram realizadas técnicas de vinculação de bancos de dados (*record linkage*). Assumindo que os dados são digitados nos sistemas de informação de forma manual, estando, portanto, sujeitos a erros de digitação ou mesmo falhas na investigação do caso e/ou entendimento (comunicação) entre paciente e profissional de saúde, o *linkage* probabilístico foi considerado mais adequado (GARCIA; MIRANDA; SOUSA, 2022; SAYERS et al., 2016; SILVA; LEITE; ALMEIDA, 2009). O diagrama do *linkage* realizado no estudo encontra-se na Figura 2.

Considerando apenas as notificações do Sinan e as internações por malária registradas nos estados da região extra-amazônica, internações por malária em que o caso possa ter sido notificado no Sivep-Malária não foram incluídas como casos. Da mesma forma, notificações do Sinan em que o paciente pode ter sido internado em estado da região amazônica não foram incluídos como casos.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 2 – Diagrama do processo de *linkage* com a distribuição dos casos e controles do estudo.

Para o processo de *linkage* dos dados foram utilizadas as seguintes variáveis: primeiro nome do paciente, sobrenome do paciente, primeiro nome da mãe, sobrenome da mãe e data de nascimento, presentes nos dois sistemas (Sinan e SIH/SUS). O *record linkage* probabilístico une dois bancos utilizando múltiplas chaves (SAYERS et al., 2016), realizando um cálculo para obter a probabilidade de os registros se referem a um mesmo indivíduo. As técnicas de *record linkage* probabilístico empregam medidas de similaridade entre os registros, usando as variáveis selecionadas (GARCIA et al., 2023).

O processo de *record linkage* probabilístico foi feito utilizando *software* de análises estatísticas R e RStudio (R CORE TEAM, 2023) e os parâmetros a serem utilizados na vinculação foram desenvolvidos pela equipe de pesquisadores, sendo descritos abaixo e com mais detalhes por Garcia et. al (GARCIA et al., 2023). Antes do início do processo de *linkage*, foi feita limpeza dos campos de nome e sobrenome, removendo acentos, espaços e caracteres especiais (pontos, vírgulas, cedilhas e números), de modo a padronizar o máximo possível as informações, facilitando a aplicação do *linkage* pelo *software*.

No *software* RStudio foi utilizado o pacote “fuzzyjoin” do R, que une tabelas baseado na comparação entre duas *strings* (cadeias de caracteres) que não possuam valores 100% iguais, utilizando determinado critério (ROBINSON; BRYAN; ELIAS, 2020). O critério utilizado foi aplicado a partir do pacote “stringdist” do R. O pacote implementa um pareamento aproximado de *strings*, calculando distâncias entre os caracteres com o propósito de fazer um pareamento aproximado. Em síntese são contados o número de deleções, inserções e substituições necessárias para transformar o valor “b” no valor “a” e criar o par perfeito (LOO et al., 2022). Foi utilizado o valor *Levenshtein* menor que 3 para primeiro nome e para sobrenome, o método *cosine* menor que 0,5. O *script* utilizado encontra-se no Apêndice B.

Foi feita revisão manual dos registros vinculados pelos pesquisadores envolvidos. Todos os pares revisados manualmente foram considerados pares verdadeiros, portanto, incluídos na pesquisa. Os dados, após vinculados e revisados, foram anonimizados nas dependências do Ministério

da Saúde (MS), sendo atribuída uma chave única a cada registro de cada sistema para identificar o registro vinculado nos sistemas, não sendo, portanto, possível a consulta direta posterior aos dados nominais individualizados.

Foi feita ainda a revisão de pares duplicados, onde a internação do paciente foi vinculada a duas ou mais notificações de malária. Após a verificação, foram excluídos os pares cujo episódio de malária foi mais distante (em dias), de modo a obter os dados epidemiológicos mais próximos à internação do paciente. As Lâminas de Verificação de Cura, foram consideradas duplicatas, independentemente da data de notificação e removidas.

5.4. Critérios de inclusão e exclusão

Para inclusão dos casos, foram consideradas as internações que tiveram como diagnóstico principal ou diagnóstico secundário a malária, códigos B50 a B54 da décima revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Os códigos P373 e P374 também classificam malária, porém na sua forma congênita, não foram incluídos neste estudo. Para o grupo de casos, foi considerado o intervalo entre a notificação de malária no Sinan e a internação, de modo que a internação do paciente seja em decorrência da última notificação de caso. De acordo com Llanos-Chea F. et al. (2015), em estudo realizado no Peru com casos de malária por *P. vivax* e *P. falciparum*, a mediana de dias entre sintomas e a internação foi de 5 a 52,5 dias (LLANOS-CHEA et al., 2015). Considerando este achado, e ainda as notificações em que o registro do caso relatou a ocorrência de sintomas ainda dentro do período de internação, foi considerado o intervalo de -53 a 4 dias entre o início dos sintomas e a internação para este estudo. Por exemplo: o paciente que foi internado e registrado no SIH/SUS, o registro de notificação do Sinan ao qual o mesmo foi vinculado deveria ter a data de início dos sintomas entre 53 dias antes da data de internação até 4 dias após a data de internação. Utilizando este recorte, garante-se uma temporalidade entre o

último episódio da doença notificado no sistema de informação oficial e o desencadeamento da internação, sendo possível assim medir de forma mais apurada seus fatores associados. Não foram considerados casos as internações não pareadas devido a ausência de grande parte dos campos de investigação epidemiológica.

Para controles foram considerados todas as notificações de malária do Sinan, ou seja, todas as notificações de malária da região extra-amazônica, que não foram considerados casos na mesma janela de intervalo de tempo em dias.

Para efeitos de inclusão, foi realizado tratamento do banco do Sinan antes do procedimento de *linkage*, com a remoção manual de duplicatas, tendo sido considerados duplicados os registros que possuíam a data de notificação, o nome do paciente, nome da mãe e a data de nascimento iguais em um ou mais registros. Em caso de registros que possuíam informações diferentes nas notificações consideradas duplicadas, como por exemplo a raça, escolaridade, local provável de infecção e parasitemia em mm³, foi mantido o registro mais completo. Foram consideradas duplicatas ainda notificações de encaminhamento em que o paciente foi notificado em um dia e novamente no dia seguinte, em unidades diferentes, sendo identificado que não houve tratamento no primeiro atendimento. Nesses casos, o primeiro atendimento foi excluído, por ter sido notificado novamente e devidamente tratado apenas no segundo serviço de saúde.

Por se tratar de um estudo exploratório, buscando identificar todos os fatores de risco associados possíveis, não foi realizado pareamento de casos e controles.

5.5. Variáveis de interesse

As variáveis que foram utilizadas nos bancos de dados dos sistemas Sinan e SIH/SUS, sua descrição e categorização estão descritas no Apêndice C. Do banco de dados do Sinan foram incluídas apenas as variáveis consideradas relevantes para o estudo. Do SIH/SUS, foram excluídas

variáveis referentes à administração da internação e procedimentos qualitativos, que não foram avaliados no escopo deste trabalho.

Para identificação da espécie parasitária na análise descritiva do SIH, foi considerado válido o primeiro campo de CID classificado como malária, por exemplo o campo CID secundário 2, caso nos campos CID secundário 1, CID secundário e CID principal não constassem a malária. Para identificar as internações que foram a óbito, foi utilizada a variável “Motivo da saída”, que descreve o motivo da saída do paciente, sendo considerado óbito todas as internações que tiveram motivo de saída como óbito (Óbito com declaração fornecida pelo Instituto Médico Legal - IML; Óbito com declaração fornecida pelo médico assistente e; Óbito com declaração fornecida pelo Serviço de Verificação de Óbito - SVO). Não foram classificados os CIDs de óbitos devido ao baixo preenchimento do campo (42,3% do total de óbitos).

Foram calculadas as taxas de internação considerando o número de internações dividido pelo número de habitantes residentes do referido ano a partir dos dados divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (BRASIL, 2024a). As taxas foram calculadas a partir da população residente no período.

$$\frac{\text{Internações}}{\text{População residente}} \times 100.000$$

Foram calculadas as proporções de internações considerando o número de internações, dividido pelo número total de notificações de malária, excluindo Lâminas de Verificação de Cura positivas. Não foram calculadas as proporções de internações específicas para *Plasmodium* de macaco e de malária por Plasmódio não especificado, devido à ausência da existência de denominador para o cálculo.

$$\frac{\text{Internações}}{\text{Casos de malária}} \times 100$$

Para análises descritivas considerando os CIDs, foram agrupados os CIDs B53.8 (outras formas de malária com confirmação parasitológica não constantes em outra parte) e B54 (malária não especificada), que não especificam a espécie parasitária.

Os mapas quantitativos foram construídos a partir da distribuição dos dados em quartis e os de volume (círculos) a partir das quebras naturais. Mapas de fluxos foram construídos definindo como origem o município de residência e como destino o município de internação, gerando os fluxos/trânsito.

Para realização das análises estatísticas, foram agrupadas as variáveis de resultado de exame e CID nas espécies: *P. vivax*, *P. falciparum* e malária mista (com *P. falciparum* e outra espécie) e outras (englobando *P. malariae* e *P. ovale*). O campo atividade nos últimos 15 dias foi agrupado em: atividades rurais (agricultura, pecuária, exploração vegetal e caça/pesca), doméstica, atividades de viagem/transporte (turismo, viajante e motorista), garimpagem/mineração (garimpagem e mineração), construção de estradas e barragens e outros. Para os dados de raça/cor, a classificação preta foi agrupada com a parda. Para a variável de escolaridade, foi considerado o nível escolar atingido, estando este completo ou incompleto. Por exemplo: ensino fundamental incompleto e ensino fundamental completo foram analisados como uma única variável: ensino fundamental. Para densidade parasitária (parasitemia em cruces), foram agrupadas as parasitemias de até 100 parasitos por mm³ de sangue (menor que meia cruz, meia cruz e uma cruz), conforme o manual de diagnóstico de malária (BRASIL, 2009). As categorias da variável zona de residência foram agrupadas em urbana (urbana e periurbana) e rural.

Para cálculo do intervalo entre o início dos sintomas e o tratamento (a), intervalo entre o início dos sintomas e a internação (b) e tempo total de internação (c), foi realizada subtração entre as duas datas. Para tempo total de internação em UTI, foi considerada a variável quantidade de dias de internação em UTI.

a) *Data do início do tratamento – data do início dos sintomas*

b) *Data do início dos sintomas – data da internação*

c) *Data da internação – data de saída (alta)*

Para identificação da natureza jurídica do estabelecimento (se público ou privado) foi utilizado o código do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) constante do SIH/SUS e, a partir da tabela do CNES, obtida a natureza jurídica do estabelecimento.

5.6. Análises estatísticas

As variáveis foram analisadas de forma quantitativa, com medidas de estatística descritiva e analítica. As análises descritivas foram feitas segundo características de tempo, pessoa e lugar. A de tempo, segundo os anos de análise, buscando identificar possível variação das internações e seu perfil ao longo do tempo, a de pessoa, segundo as características dos casos e controles como sexo, raça, faixa etária, atividade profissional e situação gestacional e a de lugar, segundo local de ocorrência da internação e de residência, hospital de internação, se de gestão pública ou privada, bem como origem do caso, buscando identificar diferenças entre as regiões do país (amazônica e extra-amazônica) ou mesmo importados de outros países.

Para as análises estatísticas, foi avaliado o desfecho de internação. Foram desconsideradas as categorias de variáveis com preenchimento “Ignorado”, entrando na regressão logística apenas os registros com preenchimento válido.

As exposições para fatores associados a internações foram: sexo; se gestante; cor/raça; escolaridade; faixa etária; zona de residência; tipo de lâmina (se busca ativa ou busca passiva); local de infecção (se região amazônica, extra-amazônica ou outro país); atividade nos últimos 15 dias; espécie parasitária; densidade parasitária e intervalo entre o início dos sintomas e o tratamento.

Para análise dos fatores associados às interações, foi utilizada a medida de associação *Odds Ratio* (OR) com 95% de intervalo de confiança (IC). Foram feitos testes de qui-quadrado em conjunto ao OR e posteriormente realizada análise de regressão logística univariada e múltipla. Foi adotado nível de significância de 5% ($p < 0,05$). As análises estatísticas foram feitas utilizando *software* RStudio (2023.03.0+386) e Jamovi (2.3.28). O modelo final foi construído incluindo todas as variáveis e removendo, uma a uma, as variáveis que não foram estatisticamente significativas, sendo mantidas assim no modelo ajustado (final) apenas as variáveis estatisticamente significativas. Foram utilizados ainda os *softwares* QGIS 3.16 para elaboração de mapas e Excel 365 e *Tableau* 2024.1 para elaboração de gráficos e tabelas.

5.7. Considerações éticas

Considerando a Resolução CNS Nº 510, de 7 de abril de 2016, visto que embora não sejam dados obtidos diretamente com os participantes, são dados identificáveis que foram manuseados para o processo de *record linkage*, foi feita submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília (CEP/UnB). A aprovação para manuseio dos dados para o *linkage* da pesquisa consta do parecer consubstanciado do CEP/UnB de número 5.008.210. O parecer do comitê pode ser consultado na íntegra no Anexo I.

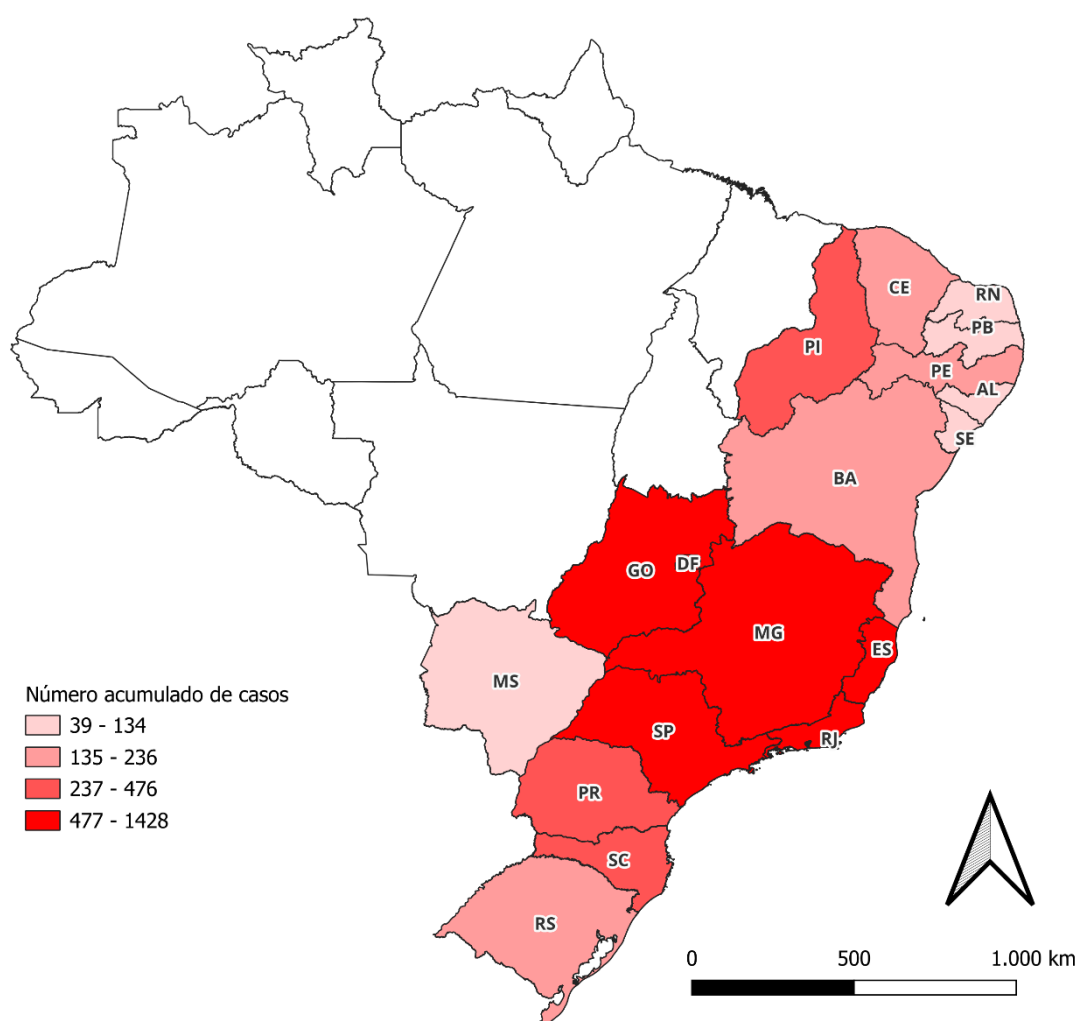
Antes, durante e após o tratamento dos dados, foram tomadas medidas para mitigação de risco de exposição dos dados pessoais com proteção da confidencialidade das informações, em conformidade com as disposições da Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD) – Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2018.

6. RESULTADOS

6.1. Descrição do cenário epidemiológico de notificações e internações

De 2011 a 2019 foram registradas 6.195 notificações de malária na região extra-amazônica. O ano que registrou mais notificações foi 2011, no início da série. Desde 2011 foram registradas reduções ano após ano, com exceção de 2017 e 2018, em que ocorreram sucessivos aumentos, com nova redução em 2019 (Figura 5).

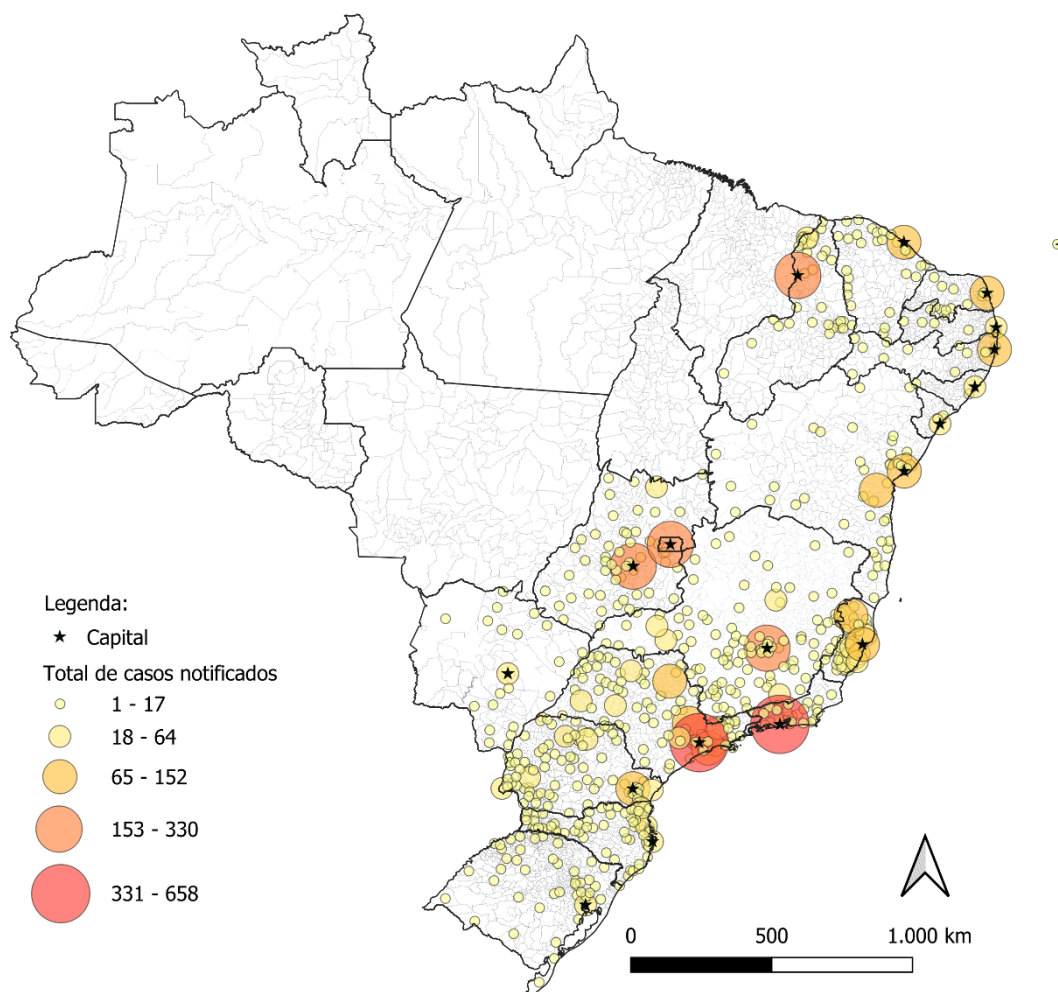
Considerando a distribuição das notificações de malária, os estados que mais notificaram foram São Paulo (23,1%), Rio de Janeiro (11,4%), Minas Gerais (9,8%), Espírito Santo (9,0%) e Goiás (8,0%) (Figura 3). Em todos os anos da série o estado de São Paulo liderou em quantidade de notificações, com exceção de 2018, em que o estado do Espírito Santo registrou 156 e São Paulo registrou 140.



Fonte: Sinan.

Figura 3 – Notificações de malária na região extra-amazônica de acordo com a UF de notificação, Brasil, 2011 a 2019.

Em relação aos municípios, as notificações são bastante distribuídas. Apesar disso, observa-se uma concentração maior em capitais como São Paulo (10,6%), Rio de Janeiro (9,8%), Goiânia (5,3%), Brasília (3,9%) e Belo Horizonte (3,7%), como se observa na figura 4.



Fonte: Sinan.

Figura 4 – Notificações de malária na região extra-amazônica de acordo com o município de notificação, Brasil, 2011 a 2019.

O perfil predominante nas notificações foi de pessoas do sexo masculino (78,2%), de raça/cor preta ou parda (47,0%), com idade entre 20 e 39 anos (47,9%). A maioria era residente da região extra-amazônica (87,8%) e, em relação ao local de infecção, a maior parte relatou provável infecção na região amazônica (47,4%). A atividade mais relatada foi de atividades de viagem/transporte, com 35,9%, sendo a espécie mais prevalente a *P. vivax* (63,0%) e com densidade parasitária de até uma cruz (43,7%). Observou-se que a maioria das notificações (38,3%) levaram de 3 a 7 dias a partir do início

dos sintomas para iniciar o tratamento. Mais detalhes podem ser conferidos na Tabela 1.

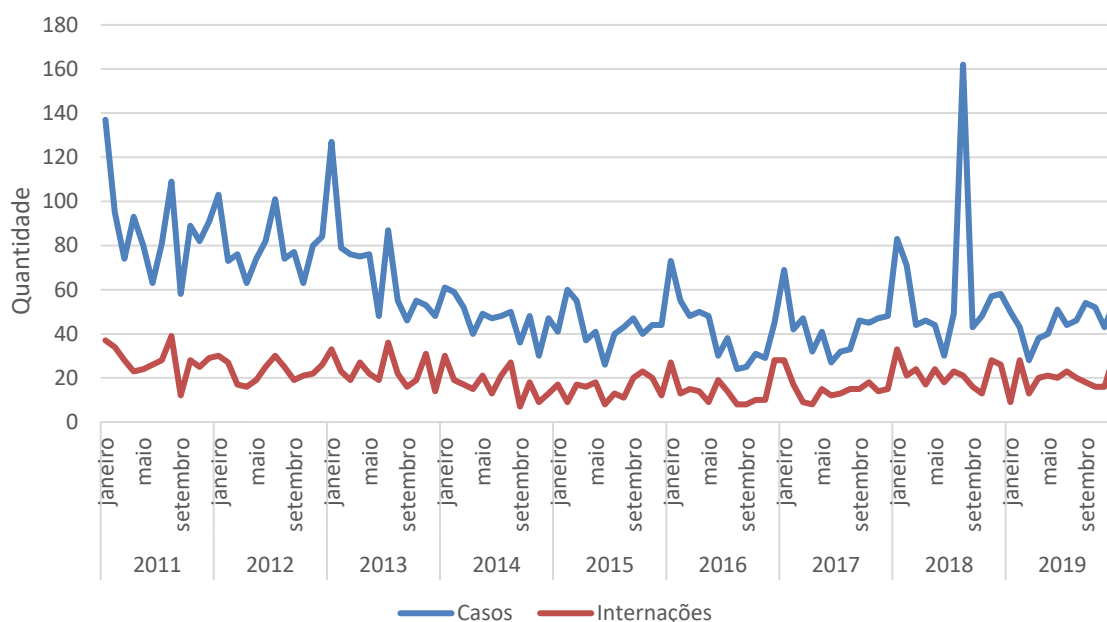
Tabela 1 – Descrição das notificações de malária no Sinan, Brasil, 2011 a 2019.

Variável	Notificações de malária N = 6.195	Distribuição proporcional %
Ano		
2011	1.052	17,0%
2012	950	15,3%
2013	825	13,3%
2014	567	9,2%
2015	518	8,4%
2016	496	8,0%
2017	509	8,2%
2018	735	11,9%
2019	543	8,8%
Sexo		
Feminino	1.349	21,8%
Masculino	4.846	78,2%
Raça/Cor		
Preta ou parda	2.914	47,0%
Branca	2.614	42,2%
Amarela	61	1,0%
Indígena	32	0,5%
Ignorado	574	9,3%
Faixa etária		
Menor que 1	47	0,8%
1 a 9	130	2,1%
10 a 19	348	5,6%
20 a 39	2.965	47,9%
40 a 59	2.168	35,0%
60 ou mais	537	8,7%
Escolaridade		
Analfabeto	52	0,8%
Ensino fundamental	1.532	24,7%
Ensino médio	1.334	21,5%
Educação superior	1.118	18,0%
Ignorado	2.159	34,9%
Gestante		
Não	5.981	96,5%
Sim	48	0,8%
Ignorado	166	2,7%
Região de notificação		
Centro-oeste	866	14,0%

Variável	Notificações de malária N = 6.195	Distribuição proporcional %
Nordeste	1.201	19,4%
Sudeste	3.305	53,3%
Sul	823	13,3%
Zona de residência		
Rural	780	12,6%
Urbana	4.960	80,1%
Ignorado	455	7,3%
Região de residência		
Região amazônica	503	8,1%
Região extra-amazônica	5.439	87,8%
Outro país	253	4,1%
Região de infecção		
Infecção na região amazônica	2.934	47,4%
Infecção na região extra-amazônica	896	14,5%
Importado de outros países	2.365	38,2%
Atividade nos últimos 15 dias		
Atividades de viagem/transporte	2.224	35,9%
Atividades rurais	682	11,0%
Construção de Estradas e Barragens	239	3,9%
Doméstica	198	3,2%
Garimpagem/Mineração	607	9,8%
Outros	1.635	26,4%
Ignorado	610	9,8%
Tipo de detecção		
Busca ativa (BA)	1.702	27,5%
Busca passiva (BP)	4.493	72,5%
Ocorrência de sintomas		
Com sintomas	5.949	96,0%
Sem sintomas	246	4,0%
Espécie parasitária		
<i>P. falciparum</i> + mista	2.208	35,6%
<i>P. vivax</i>	3.904	63,0%
Outros (<i>P. malariae</i> e <i>P. ovale</i>)	83	1,3%
Densidade parasitária		
Até uma cruz (1 a 500 parasitos por mm ³)	2.706	43,7%
Duas cruzes (501 a 10.000 parasitos por mm ³)	2.433	39,3%
Três cruzes (10.001 a 100.000 parasitos por mm ³)	763	12,3%
Quatro cruzes (>100.000 parasitos por mm ³)	293	4,7%
Intervalo entre início dos sintomas e o tratamento		
Até 48h (2d)	1.109	17,9%
3 a 7 dias	2.375	38,3%
8 a 14 dias	1.343	21,7%
Mais de 15 dias	1.233	19,9%
Ignorado	135	2,2%

Fonte: Sinan. *P. falciparum* + mista inclui infecções por *P. falciparum*, *P. falciparum* + *P. vivax* e *P. falciparum* + *P. malariae*.

De 2011 a 2019, foram registradas 2.137 internações, considerando todas as internações que registraram como CID principal ou secundário a malária e cuja internação ocorreu na região extra-amazônica. O primeiro ano da série analisada foi o que registrou mais internações, chegando a 333. A sequência é de redução, com leve aumento em 2013 e 2017, com novo aumento mais acentuado em 2018, seguido de nova redução em 2019.



Fonte: Sinan e SIH/SUS.

Figura 5 – Série histórica das notificações e internações de malária na região extra-amazônica, 2011 a 2019.

Foram registradas internações em todos os estados da região não-endêmica do país (Figura 6). A distribuição detalhada de acordo com o local de internação pode ser observada na Tabela 3.

A maior parte das internações foram em pacientes do sexo masculino (77,0%), de raça/cor preta ou parda (45,6%), de 20 a 39 anos (45,1%). A espécie parasitária mais notificada foi malária não especificada (46,0%). As internações ocorreram principalmente na região sudeste (45,2%), na rede pública (71,8%) e em pacientes residentes da região extra-amazônica (94,2%).

Ao verificar o motivo da saída dos pacientes internados, 91,4% (1.953) tiveram alta, 0,4% (9) tiveram encerramento administrativo, 0,8% (17) foram informados como permanência, 5,0% (106) como transferência para outro estabelecimento e 2,4% (52) tiveram como motivo da saída o óbito.

O ano que registrou mais óbitos foi 2016, ano em que foram registrados menos casos. A maior parte dos óbitos foi do sexo masculino (57,7%), de raça/cor branca (38,5%) de 40 a 59 anos (44,2%) e com malária diagnosticada como não especificada (42,3%) seguido de malária por *P. falciparum* (32,7%).

Considerando a letalidade específica, observou-se maior letalidade em pacientes mulheres, com 60 anos ou mais (6,7%), diagnosticados com *P. malariae* (4,1%) seguido de *P. falciparum* (3,4%), com zero dias de internação (14,3%) ou com 1 a 3 dias (23,2%) ou 8 dias ou mais (22,2%) de internação em UTI. A descrição do perfil das internações e óbitos no período analisado consta na Tabela 2.

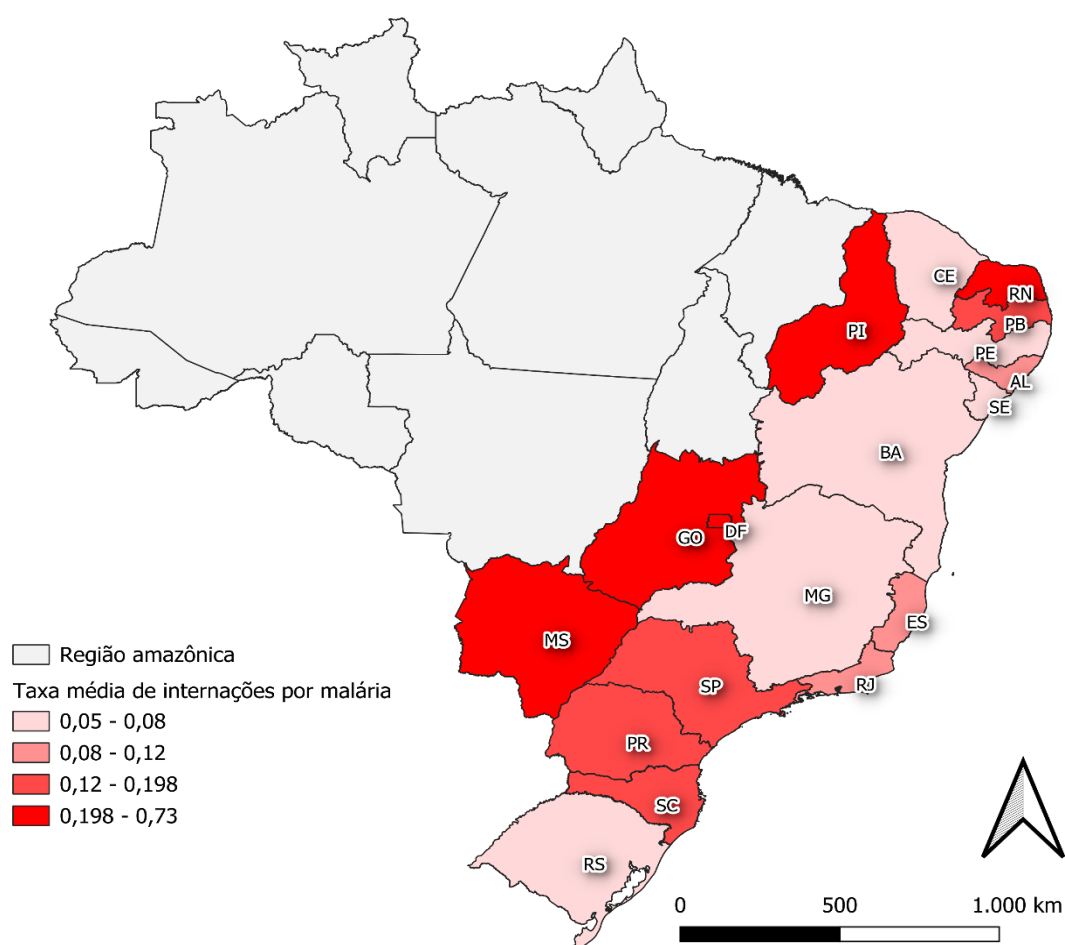
Tabela 2 – Descrição das internações e óbitos por malária notificados no SIH/SUS em estados da região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.

Variável	Notificações N = 6.195	Internações N = 2.137	% de casos internados	Óbitos N = 52	Letalidade hospitalar (%) N = 52
Ano					
2011	1.052	333 (15,6%)	31,7%	8 (15,4%)	2,4%
2012	950	277 (13%)	29,2%	1 (1,9%)	0,4%
2013	825	281 (13,1%)	34,1%	6 (11,5%)	2,1%
2014	567	210 (9,8%)	37,0%	7 (13,5%)	3,3%
2015	518	184 (8,6%)	35,5%	5 (9,6%)	2,7%
2016	496	175 (8,2%)	35,3%	9 (17,3%)	5,1%
2017	509	179 (8,4%)	35,2%	2 (3,8%)	1,1%
2018	735	264 (12,4%)	35,9%	7 (13,5%)	2,7%
2019	543	234 (10,9%)	43,1%	7 (13,5%)	3,0%
Sexo					
Feminino	1.349	491 (23%)	36,4%	22 (42,3%)	4,5%
Masculino	4.846	1.646 (77%)	34,0%	30 (57,7%)	1,8%
Raça/cor					
Preta ou parda	2.914	974 (45,6%)	33,4%	19 (36,5%)	2,0%
Branca	2.614	722 (33,8%)	27,6%	20 (38,5%)	2,8%
Amarela	61	33 (1,5%)	54,1%	2 (3,8%)	6,1%
Indígena	32	1 (0%)	3,1%	0 (0%)	0,0%

Variável	Notificações N = 6.195	Internações N = 2.137	% de casos internados	Óbitos N = 52	Letalidade hospitalar (%) N = 52
Ignorado	574	407 (19%)	70,9%	11 (21,2%)	2,7%
Faixa etária					
Menor que 1	47	29 (1,4%)	61,7%	0 (0%)	0,0%
1 a 9	130	92 (4,3%)	70,8%	1 (1,9%)	1,1%
10 a 19	348	136 (6,4%)	39,1%	1 (1,9%)	0,7%
20 a 39	2.965	965 (45,2%)	32,5%	15 (28,8%)	1,6%
40 a 59	2.168	737 (34,5%)	34,0%	23 (44,2%)	3,1%
60 ou mais	537	178 (8,3%)	33,1%	12 (23,1%)	6,7%
Espécie parasitária					
Malaria NE	-	983 (46%)	-	22 (42,3%)	2,2%
<i>P. vivax</i>	3.904	518 (24,2%)	13,3%	8 (15,4%)	1,5%
<i>P. falciparum</i>	1.924	497 (23,3%)	25,8%	17 (32,7%)	3,4%
<i>P. malariae</i>	36	123 (5,8%)	341,7%	5 (9,6%)	4,1%
<i>P. ovale</i>	47	14 (0,7%)	29,8%	0 (0%)	0,0%
<i>P. de macacos</i>	-	2 (0,1%)	-	0 (0%)	0,0%
Região de notificação/internação					
Centro-oeste	866	282 (13,2%)	32,6%	7 (13,5%)	2,5%
Nordeste	1.201	582 (27,2%)	48,5%	7 (13,5%)	1,2%
Sudeste	3.305	966 (45,2%)	29,2%	33 (63,5%)	3,4%
Sul	823	307 (14,4%)	37,3%	5 (9,6%)	1,6%
Natureza jurídica do hospital					
Serviço Público	-	1.534 (71,8%)	-	37 (71,2%)	2,4%
Serviço Privado	-	601 (28,1%)	-	15 (28,8%)	2,5%
Região de residência					
Região amazônica	503	123 (5,8%)	24,5%	2 (3,8%)	1,6%
Região extra-amazônica	5.439	2.014 (94,2%)	37,0%	50 (96,2%)	2,5%
Tempo de internação					
0 dias	-	28 (1,3%)	-	4 (7,7%)	14,3%
1 a 3 dias	-	777 (36,4%)	-	25 (48,1%)	3,2%
4 a 7 dias	-	892 (41,7%)	-	8 (15,4%)	0,9%
8 dias ou mais	-	440 (20,6%)	-	15 (28,8%)	3,4%
Tempo de internação em UTI					
0 dias	-	1.971 (92,2%)	-	20 (38,5%)	1,0%
1 a 3 dias	-	82 (3,8%)	-	19 (36,5%)	23,2%
4 a 7 dias	-	48 (2,2%)	-	5 (9,6%)	10,4%
8 dias ou mais	-	36 (1,7%)	-	8 (15,4%)	22,2%

Fonte: SIH/SUS. Variáveis não contabilizadas em "Notificações" e "% de casos internados" não constam no banco de dados do Sinan e não puderam ser calculadas. Não contabilizados os casos de malária mista por não existir CID-10 respectivo no SIH/SUS.

Considerando toda a série analisada, a maior parte das internações ocorreram em São Paulo (30,2%), seguido do Piauí (9,9%) e Goiás (8,0%). O estado de São Paulo liderou em todos os anos da série, sendo o estado com mais internações (Figura 6). Entretanto, quando se considera as taxas de internação, o estado do Piauí lidera, com 0,74 internações por malária a cada 100.000 habitantes, seguido de Goiás, com 0,29 e Distrito Federal, com 0,22. A taxa de internações na região extra-amazônica no período foi de 0,14 internações para cada 100 mil habitantes (Tabela 3).

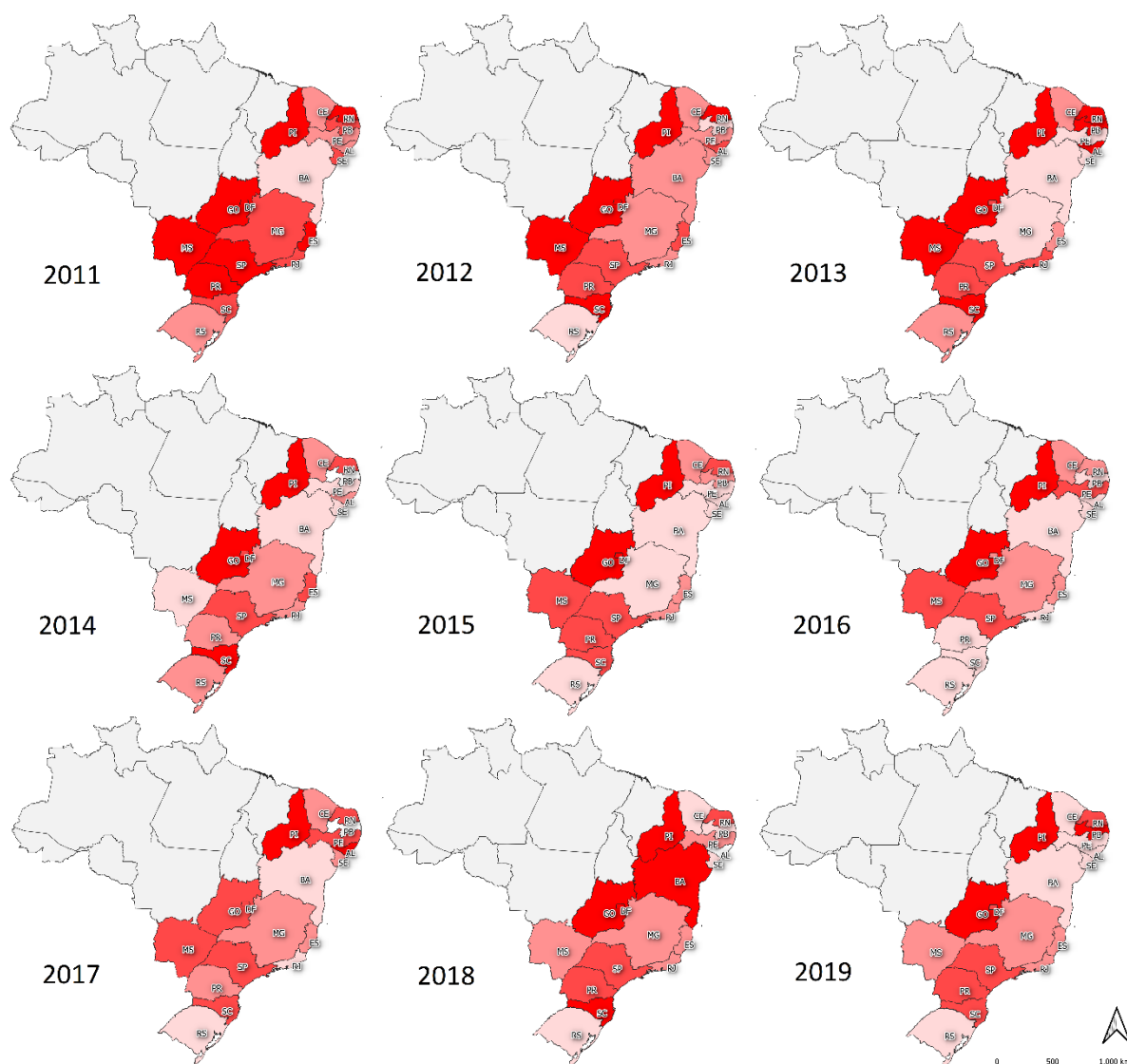


Fonte: SIH/SUS e IBGE.

Figura 6 – Taxa de internações por malária na região extra-amazônica de acordo com a UF de internação, Brasil, 2011 a 2019.

Ao longo do tempo, observa-se que o estado do Piauí manteve altas taxas de internação por malária em todos os anos analisados. Os estados de

Goiás e Distrito Federal apresentaram altas taxas e internação em 6 ou mais anos da série analisada (Figura 7).



Taxa de internação por malária

Região amazônica 0.00 0,00 - 0,06 0,06 - 0,11 0,11 - 0,20 0,20 - 1,80

Fonte: SIH/SUS e IBGE.

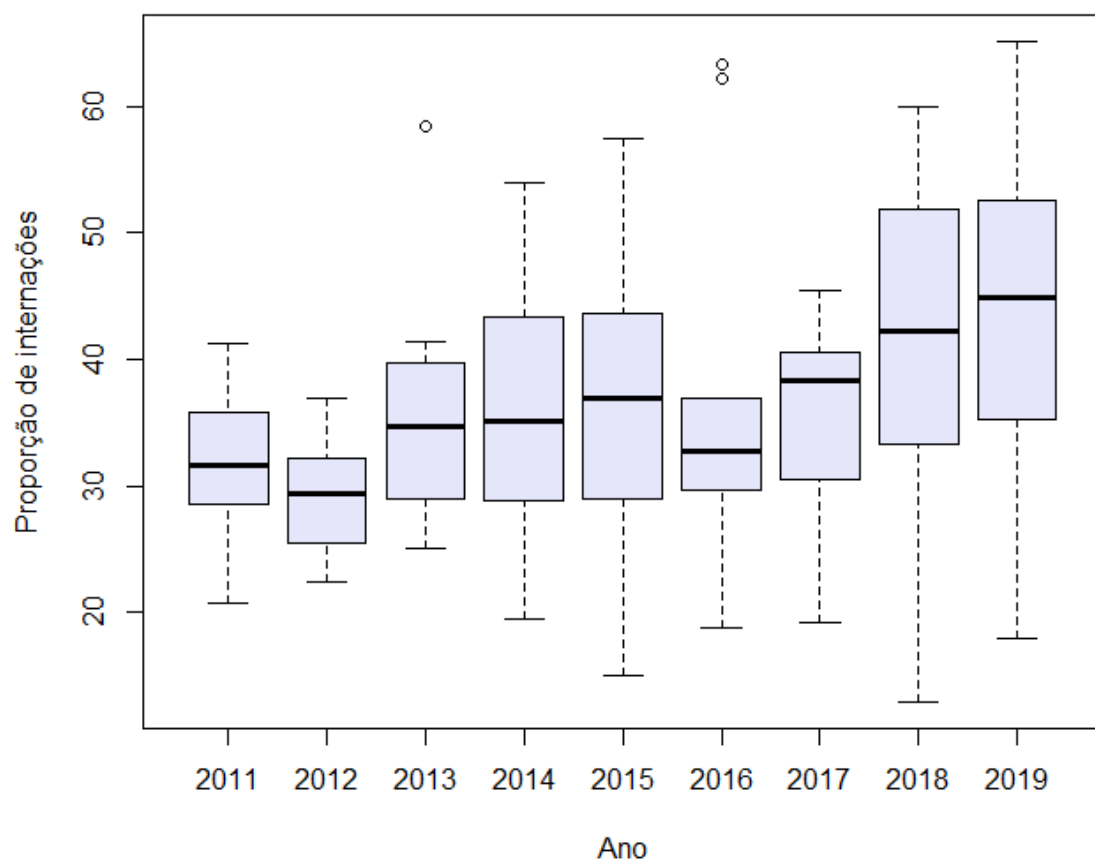
Figura 7 – Série histórica das taxas de internação por malária na região extra-amazônica de acordo com a UF, Brasil, 2011 a 2019.

Tabela 3 – Internações por malária, taxa anual e no período, por UF da região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.

Ano	2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		Período	
UF	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa
AL	2	0,06	5	0,16	7	0,21	2	0,06	2	0,06	1	0,03	7	0,21	0	0,00	1	0,03	3	0,09
BA	6	0,04	10	0,07	7	0,05	5	0,03	6	0,04	5	0,03	2	0,01	59	0,40	7	0,05	12	0,08
CE	6	0,07	8	0,09	6	0,07	6	0,07	6	0,07	8	0,09	7	0,08	5	0,06	2	0,02	6	0,07
DF	9	0,34	10	0,38	4	0,14	5	0,18	7	0,24	3	0,10	6	0,20	10	0,34	5	0,17	7	0,23
ES	9	0,25	6	0,17	3	0,08	5	0,13	4	0,10	3	0,08	3	0,07	3	0,08	3	0,07	4	0,11
GO	18	0,30	28	0,45	14	0,22	17	0,26	16	0,24	18	0,27	9	0,13	23	0,33	28	0,40	19	0,29
MG	23	0,12	19	0,10	12	0,06	16	0,08	5	0,02	17	0,08	22	0,10	21	0,10	15	0,07	17	0,08
MS	13	0,52	11	0,44	9	0,35	1	0,04	3	0,11	5	0,19	5	0,18	2	0,07	3	0,11	6	0,22
PB	7	0,18	1	0,03	8	0,20	0	0,00	3	0,08	1	0,03	0	0,00	2	0,05	24	0,60	5	0,13
PE	8	0,09	7	0,08	2	0,02	2	0,02	3	0,03	12	0,13	15	0,16	8	0,08	5	0,05	7	0,07
PI	55	1,75	40	1,27	44	1,38	17	0,53	8	0,25	17	0,53	8	0,25	7	0,21	15	0,46	23	0,73
PR	36	0,34	18	0,17	19	0,17	9	0,08	14	0,13	4	0,04	12	0,11	14	0,12	15	0,13	16	0,14
RJ	20	0,12	10	0,06	27	0,16	11	0,07	15	0,09	6	0,04	10	0,06	16	0,09	17	0,10	15	0,09
RN	12	0,38	11	0,34	7	0,21	6	0,18	5	0,15	3	0,09	7	0,20	6	0,17	5	0,14	7	0,20
RS	9	0,08	6	0,06	7	0,06	9	0,08	5	0,04	4	0,04	1	0,01	5	0,04	4	0,04	6	0,05
SC	9	0,14	18	0,28	20	0,30	14	0,21	10	0,15	2	0,03	11	0,16	20	0,28	12	0,17	13	0,19
SE	3	0,14	2	0,09	1	0,05	1	0,05	1	0,04	1	0,04	2	0,09	1	0,04	1	0,04	1	0,07
SP	88	0,21	67	0,16	84	0,19	84	0,19	71	0,16	65	0,15	52	0,12	62	0,14	72	0,16	72	0,16
Total	333	0,20	277	0,17	281	0,16	210	0,12	184	0,10	175	0,10	179	0,10	264	0,15	234	0,13	237	0,14

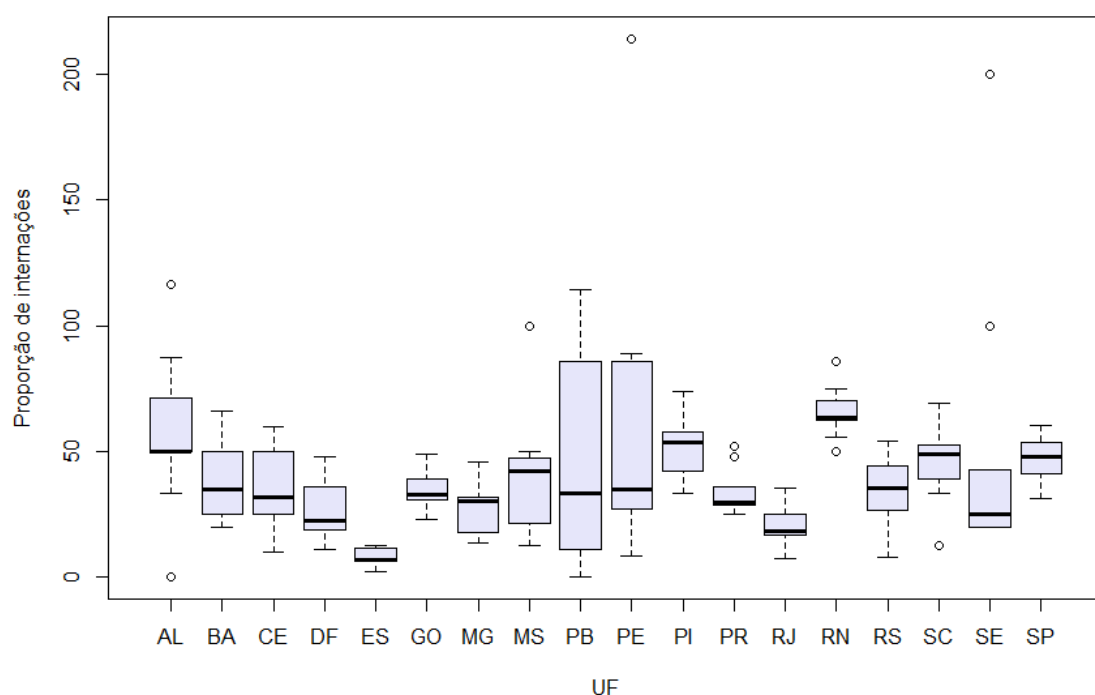
Fonte: SIH/SUS e IBGE. Taxas por UF de internação. Total refere-se a região extra-amazônica.

No gráfico abaixo (Figura 8), são exibidas as variações anuais de acordo com o mês da proporção de internações, onde se observa que a maior mediana foi no ano de 2019. Considerando a proporção anual de internações em relação aos casos notificados na região extra-amazônica, a mediana foi de 35,3%, variando de 292%, registrado em 2012, a 35,9%, registrado em 2019. Na figura 9 são exibidas as variações anuais das proporções de internações por malária de acordo com a UF. Nota-se que o estado que mais variou foi Paraíba, seguido de Pernambuco. Ademais, o estado do Rio Grande do Norte registrou a maior mediana no período.



Fonte: SIH/SUS e Sinan.

Figura 8 – Distribuição das proporções de internações mensais por ano, região extra-amazônica, 2011 a 2019.



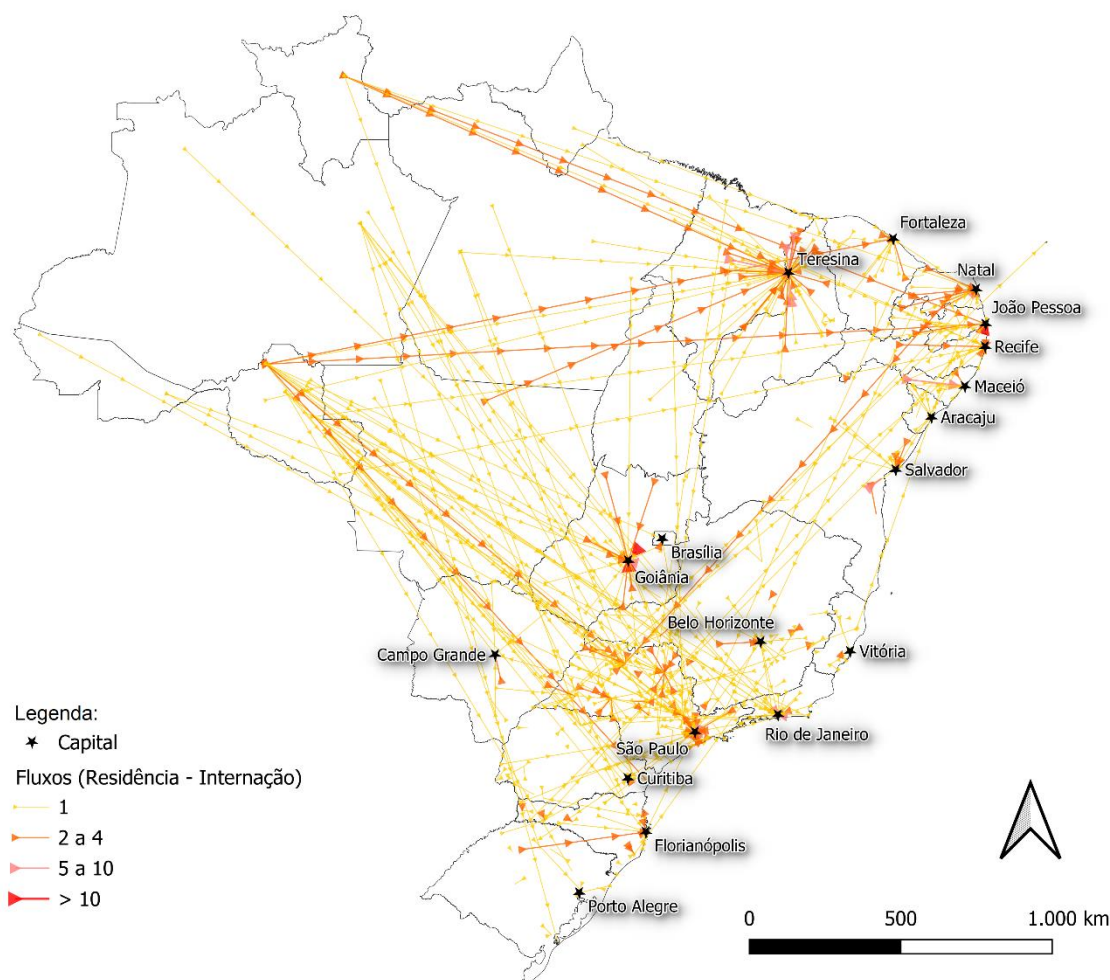
Fonte: SIH/SUS e Sinan.

Figura 9 – Distribuição da proporção de internações por ano de acordo com a UF, região extra-amazônica, 2011 a 2019.

Observa-se um grande fluxo das internações para as capitais da região extra-amazônica (Figura 10). Do total de internações na região extra-amazônica, de acordo com dados do SIH/SUS, 91,6% (1.958) ocorreram na UF de residência do paciente e, considerando o município, 58,2% (893) das internações ocorreram no município de residência do paciente. Das internações que não ocorreram no município de residência, 56,1% (501) se deram em capitais. Embora também haja fluxos vindos da região amazônica, esses ocorrem em menor número.

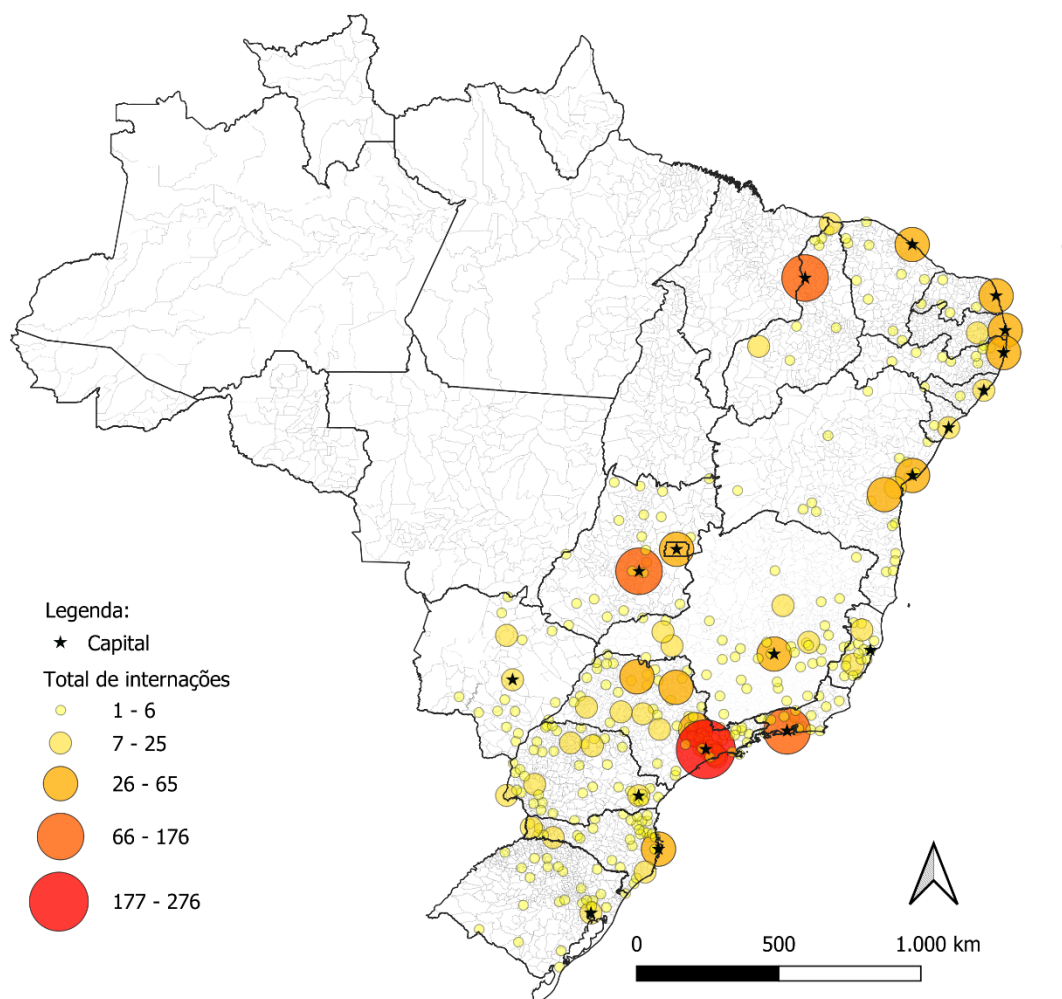
Considerando a distribuição das internações por malária por município de internação no período analisado, na maioria dos estados, as maiores proporções ocorreram em capitais (Figura 11), totalizando 52,7% das internações. As exceções foram os estados da Bahia, em que o município que registrou mais internações foi Wenceslau Guimarães, e Espírito Santo, em que a maioria das internações ocorreram no município de Domingos Martins. No total, apenas 10 municípios não-capitais da região extra-amazônica

registraram mais que 10% das internações de seu estado. Além dos dois citados, foram: São Gabriel da Palha (ES), Diamantina (MG), São Gabriel do Oeste (MS), Cascavel (PR), Foz do Iguaçu (PR), Londrina (PR), Passo Fundo (RS) e Campinas (SP).



Fonte: SIH/SUS.

Figura 10 – Fluxo das internações por malária na região extra-amazônica a partir do município de residência, Brasil, 2011 a 2019.

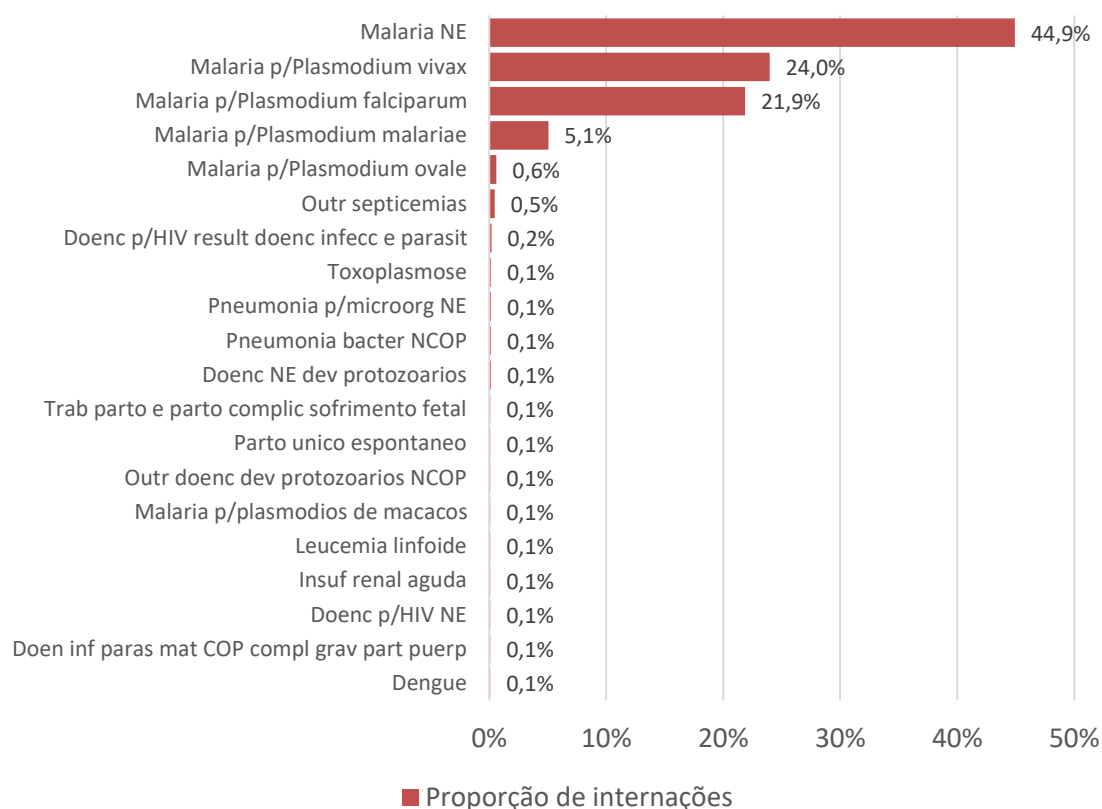


Fonte: SIH/SUS.

Figura 11 – Quantidade de internações por malária na região extra-amazônica de acordo com o município de internação, Brasil, 2011 a 2019.

Do total de internações por malária (2.137), 2.062 (96,5%) tiveram malária como CID principal. Observando as categorias, por CID principal, na maior parte (44,9%, 960) não foi especificada a espécie parasitária, seguido de malária por *P. vivax* (24,0%, 512), malária por *P. falciparum* (21,9%, 467), malária por *P. malariae* (5,1%, 108) e malária por *P. ovale* (0,6%, 13). Ainda foram registradas 0,1% (2) internações por malária com CID principal de malária por plasmódios de macacos. Também foram encontrados outros CID principais, porém com menor frequência (Figura 12), que possuem semelhança com a classificação da doença, seu quadro clínico, leve ou

avançado, ou de seu tratamento, sendo eles: pneumonia por microorganismo NE (3), doença não especificada devido a protozoários (3), outras doenças devido a protozoários (2), insuficiência renal aguda (2), doença infecciosa parasitária materna (2), urticária (1), transtornos falciformes (1), outras doenças do fígado (1), outras anemias (1), icterícia neonatal devido outras causas (1), febre de origem desconhecida (1) e colelitíase (1).



Fonte: SIH/SUS. Não são apresentados no gráfico as categorias que apresentaram menos que 0,1% dos registros, que equivale a 1 registro.

Figura 12 – Internações com malária mencionada da região extra-amazônica de acordo com o CID principal, Brasil, 2011 a 2019.

Os registros de internações do SIH/SUS possuem, além do CID principal, outros dez campos de CIDs secundários. Estratificando todos os CIDs em suas categorias, é possível identificar sintomas associados e agravamento clínico do quadro além de outras possíveis causas para a internação do paciente. As que mais se destacaram foram: febre, que inclui febre de origem desconhecida (R50), febres recorrentes (A68) e outras febres

virais transmitidas por mosquitos (A92); alterações hematológicas, que inclui Púrpura (D69), outros transtornos do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico (E87), transtornos falciformes (D57), anormalidades dos níveis de enzimas séricas (R74), depleção de volume (E86), distúrbios metabólicos (E78), outros defeitos de coagulação (D68), outros transtornos dos glóbulos brancos (D72) e outros achados anormais em exames de sangue (R79); sintomas gastrointestinais, que inclui diarreia e gastroenterite de origem infecciosa presumida (A09), gastrite e duodenite (K29), infecções intestinais virais outras e as não especificadas (A08), náusea e vômitos (R11), outras doenças do aparelho digestivo (K92) e sintomas e sinais relativos à ingestão de alimentos líquidos (R63); anemia, que inclui outras anemias, aplásticas e nutricionais (D64, D61 e D53), anemia hemolítica adquirida (D59), anemia por deficiência de ferro (D50), transtornos nutricionais e metabólicos em doenças classificadas em outra parte (E90), anemia em doenças crônicas classificadas em outra parte (D63) e desnutrição proteico-calórica de grau moderado ou leve (E44); sintomas renais, que inclui insuficiência renal aguda (N17) e nefrite túbulo-intersticial aguda (N10); e mal estar/fadiga ou dor no corpo, que inclui outros transtornos dos tecidos moles não classificados em outra parte (M79), mal estar ou fadiga (R53), dor não classificada em outra parte (R52) e dor abdominal e pélvica (R10). Dentre as comorbidades identificadas, a que mais se destaca foi comorbidade com o Vírus da Imunodeficiência Humana – HIV (B20, B22, B23 e B24), seguido de diabetes (E11 e E14). Foram identificados ainda, 4 CIDs relacionados à gestação (O98, P39, O80 e O68). Os dados detalhados podem ser conferidos na Tabela 4.

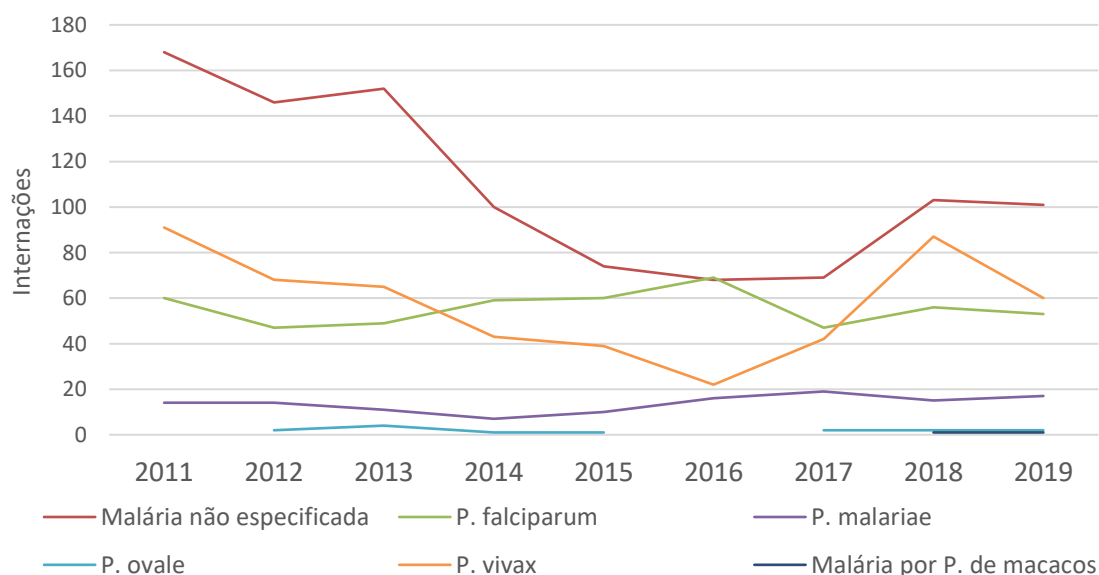
Tabela 4 – Detalhamento dos CIDs principais e secundários registrados nas internações por malária na região extra-amazônica, 2011 a 2019.

CID Registrado	Frequência	Proporção
Diagnóstico de malária	2.137	
Primário (CID Principal)	2.062	96,5%
Secundário (CID Secundário)	75	3,5%
Espécie diagnosticada	2.154	
Malária não especificada	987	45,8%

CID Registrado	Frequência	Proporção
Malária por <i>P. vivax</i>	520	24,1%
Malária por <i>P. falciparum</i>	506	23,5%
Malária por <i>P. malariae</i>	124	5,8%
Malária por <i>P. ovale</i>	15	0,7%
Malária por <i>P. de macacos</i>	2	0,1%
CIDs relacionadas a sinais e sintomas/agravamento clínico ou tratamento	230	
Febre	56	24,3%
Alterações hematológicas	23	10,0%
Sintomas gastrointestinais	23	10,0%
Anemia	20	8,7%
Sintomas renais	19	8,3%
Mal-estar/fadiga ou dor no corpo	18	7,8%
Sintomas respiratórios	15	6,5%
Septicemia	13	5,7%
Sintomas hepáticos ou biliares	11	4,8%
Hipertensão	10	4,3%
Cefaleia	9	3,9%
Infarto ou parada cardíaca	3	1,3%
Alterações da função cognitiva e consciência	3	1,3%
Sintomas cardíacos	2	0,9%
Sintomas urinários	2	0,9%
Comorbidades	61	
HIV	16	26,2%
Diabetes	9	14,8%
Dengue	6	9,8%
Herpes	5	8,2%
Neoplasia	5	8,2%
Leptospirose	3	4,9%
Toxoplasmose	3	4,9%
Febre amarela	2	3,3%
Hepatite	2	3,3%
Influenza	2	3,3%
Obesidade	2	3,3%
Ligados à gestação	9	
Doenças infecciosas e parasitárias maternas que compliquem a gravidez, parto ou puerpério	3	33,3%
Trabalho de parto e parto com sofrimento fetal	3	33,3%
Parto espontâneo	2	22,2%
Infecções específicas do período perinatal	1	11,1%
Outros CIDs	27	
Outros	27	100,0%
Total	2.481	

Fonte: SIH/SUS. Outros CIDs relacionadas a sinais e sintomas/agravamento clínico ou tratamento: convulsões, hipotensão, urticária. Outras comorbidades: asma, Alzheimer, faringite, gota, meningite, sífilis. Outros CIDs: Celulite, Circunst relat condicoes do modo de vida, Complic de proced NCOP, Doenc infecc outr e as NE, Doenc NE dev protozoarios, Doenc p/virus de localiz NE, Drogas que atuam prim s/sist nerv auton, Exposicao outr fatores ambient artif e NE, História pessoal de algumas outr doenc, Ileo paralitico e obstr intestinal s/hernia, Infarto agudo do miocardio, Infecc diretas artic doenc infec parasit COP, Motociclista traum colis pedestre animal, Movimentos involuntarios anormais, Observ avaliacao med doenc afecç suspeitas, Orgaos e tec transplantados, Otalgia e secrecao auditiva, Outr achados anormais exames quimicos sangue, Outr cuidados medicos, Outr defeitos da coagulacao, Outr doenc dev protozoarios NCOP, Outr doenc extrapiramidais transt movimentos, Outr sint sinais relat func cognit e consc, Outr transt articulares NCOP, Pediculose e ftiriasi, Problemas relacionados c/o estilo de vida, Queda em ou de escadas de mao, Reac anorm compl tard interv cirurg s/acid, Transt ment comp mult drog out subst psicoat, Transt mentais comport dev uso álcool.

Para os dados de internação por espécie parasitária ao longo dos anos, considerando os CIDs principal e secundários, observa-se uma redução das internações por malária não especificada nos anos de 2014 a 2017, com novo aumento em 2018 (Figura 13). Foram identificadas internações na região extra-amazônica por *Plasmodium malariae* em todos os anos, por *P. ovale* nos anos de 2012 a 2015 e 2017 a 2019 e *Plasmodium* de macacos em 2018 e 2019.

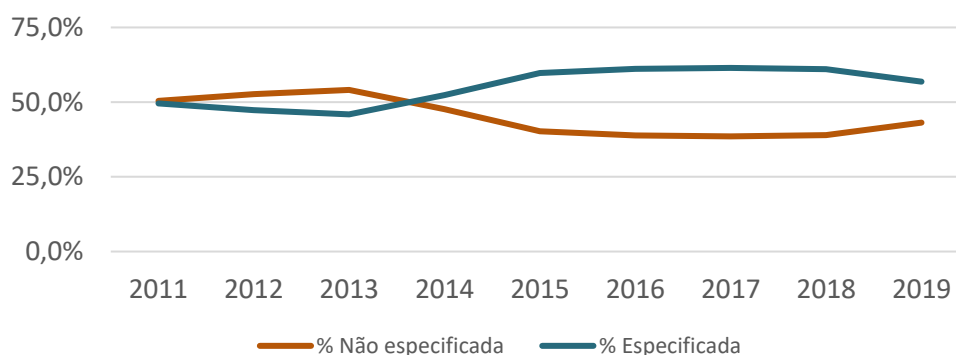


Fonte: SIH/SUS.

Figura 13 – Série de internações por malária de acordo com a espécie parasitária relatada nos CIDs principal e secundários, 2011 a 2019.

Nas internações anuais de malária por espécie, de 2011 a 2013 o número de internações por malária não especificada foi superior às

internações que tiveram a espécie parasitária especificada. Cenário este que se inverteu em 2014 e se manteve até 2019 (Figura 14).



Fonte: SIH/SUS.

Figura 14 – Percentual de internações por malária na região extra-amazônica que tiveram identificação da espécie parasitária de acordo com os CIDs principal e secundários, 2011 a 2019.

O percentual de internações por espécie varia consideravelmente ao longo do tempo. Considerando *P. falciparum* e *P. ovale*, o percentual de internações ao longo dos anos da série é semelhante, com mediana de 25,6% e 26,7%, respectivamente. O percentual de internações por *P. vivax* é menor, apresentando uma mediana de 11,4% no período de 2011 a 2019. Destaca-se ainda o percentual de internações por *P. malariae* que, pelo número de internações superar o número de casos notificados no Sinan, a proporção nos anos chegou a ser maior que 100,0%.

Sobre o caráter da internação, considerando os CIDs principal e secundário, das 2.137 internações, 8,1% (173) foram por caráter eletivo, 91,9% (1.963) foram por caráter de urgência e menos de 0,1% (1) foi registrado como internação por outros tipos de lesões e envenenamentos.

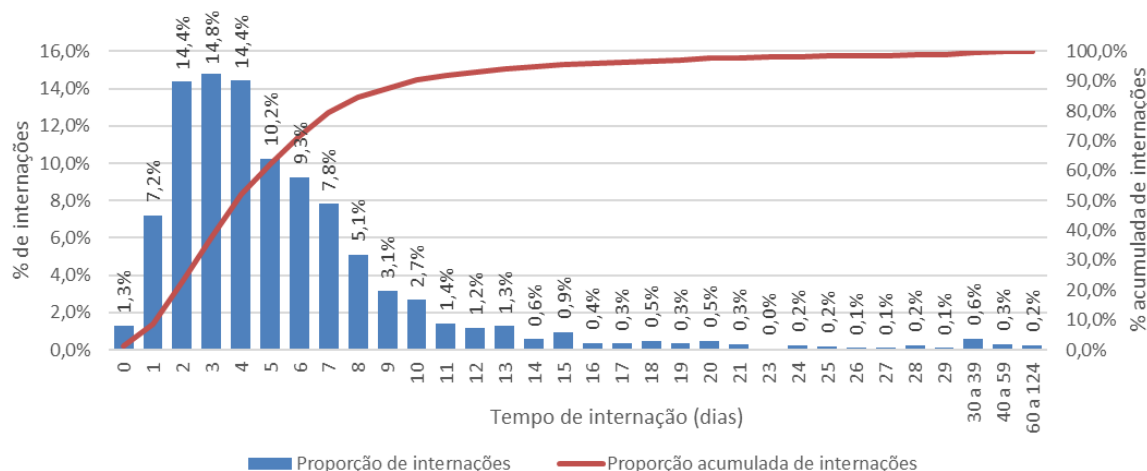
Os pacientes internados por malária passaram de 0 a 124 dias internados. Em alguns casos, o paciente necessitou de internação em UTI. O resumo descritivo das internações gerais com e sem uso de UTI são relatados na Tabela 5.

Tabela 5 – Tempo de internação por malária no SIH/SUS na região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.

Dias de internação	Internações	% de internações	Internações sem UTI	% internações sem UTI	Internações em UTI	% internações em UTI
<1 dia	28	1,3%	27	1,4%	1	0,6%
1 dia	154	7,2%	145	7,4%	9	5,4%
2 a 4 dias	931	43,6%	902	45,8%	29	17,5%
5 a 7 dias	584	27,3%	552	28,0%	32	19,3%
8 a 10 dias	233	10,9%	201	10,2%	32	19,3%
11 a 15 dias	114	5,3%	79	4,0%	35	21,1%
16 a 30	72	3,4%	52	2,6%	20	12,0%
31 a 60	17	0,8%	10	0,5%	7	4,2%
61 a 124	4	0,2%	3	0,2%	1	0,6%
Total	2.137	100%	1.971	100%	166	100%

Fonte: SIH/SUS.

Observa-se que, a maioria das internações que tiveram CID principal ou secundário a malária, a internação durou 7 ou menos dias (79,4%, 1.697), sendo a maior parte (15,5%, 316) de 3 dias (Figura 15) e a mediana de 4 dias. Na grande maioria das internações (68,6%, 1.466) o paciente teve alta por melhora, seguido de alta com previsão de acompanhamento (17,8%, 380).



Fonte: SIH/SUS.

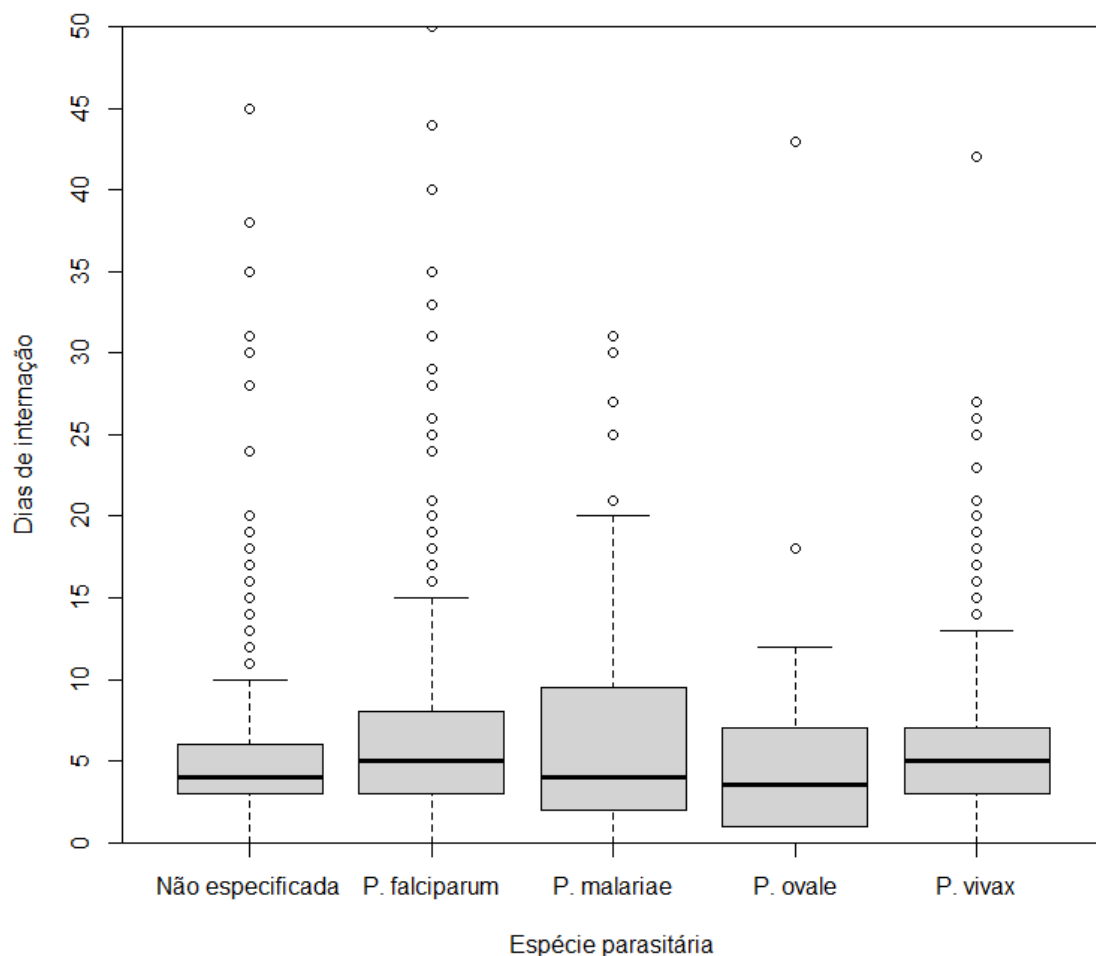
Figura 15 – Distribuição do tempo de internação por malária em dias de pacientes internados na região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.

Apesar da malária não especificada ter representado a maior parte das internações (45,9%, 981) as maiores medianas, de 5 dias de internação, foram registradas nas internações por *P. falciparum* e *P. vivax* (Tabela 6). As distribuições em formato de boxplot são apresentadas na Figura 16.

Tabela 6 – Quantidade e tempo em dias de internação de pacientes na região extra-amazônica de acordo com a espécie, mínimo, mediana, média e máximo, Brasil, 2011 a 2019.

Espécie parasitária	Internações	Mínimo	Mediana	Média	Máximo
Malaria não especificada	981	0	4	5,2	124
Malaria por <i>P. vivax</i>	517	0	5	5,8	60
Malaria por <i>P. falciparum</i>	500	0	5	6,7	87
Malaria por <i>P. malariae</i>	123	0	4	7,3	78
Malaria por <i>P. ovale</i>	14	1	3,5	7,5	43
Total	2.137	0	4	5,8	124

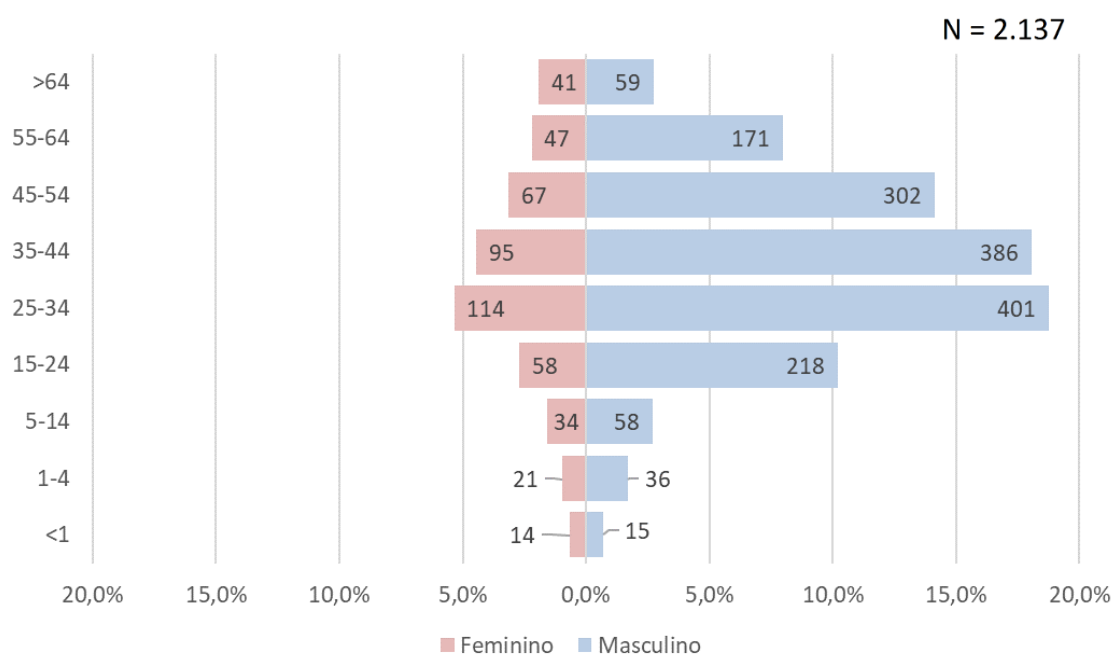
Fonte: SIH/SUS. Excluído malária por *P. de macacos* por conter N = 2.



Fonte: SIH/SUS. Excluído malária por P. de macacos por conter N = 2 e os *outliers* de 124, 87, 78, 72 e 60 dias de internação.

Figura 16 – Distribuição do tempo de internação por malária em dias de acordo com a espécie parasitária em pacientes internados na região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.

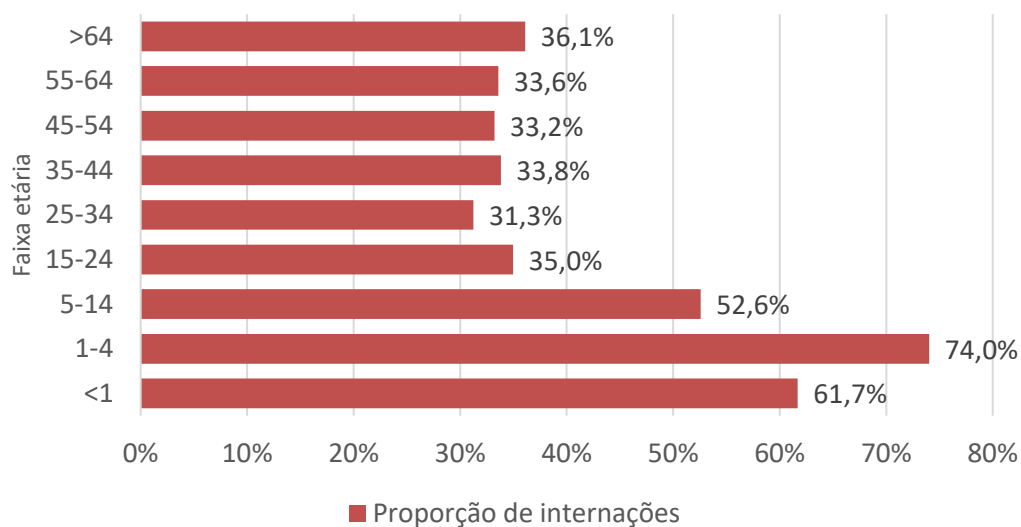
Considerando a distribuição dos pacientes internados na região extra-amazônica, em relação à idade, a distribuição é mais predominante na faixa etária de 25 a 54 anos (Figura 17). Observa-se ainda nas internações um perfil semelhante à distribuição dos casos por sexo, sendo mais prevalente no sexo masculino (77,0%). Apesar de mais frequente no sexo masculino, a proporção de internações dentre o total de casos é semelhante para os dois sexos, sendo de 34,6% para o sexo masculino e, pouco maior, de 38,5% para o sexo feminino.



Fonte: SIH/SUS.

Figura 17 – Distribuição das internações por malária em pacientes internados na região extra-amazônica, de acordo com a faixa etária e sexo, Brasil, 2011 a 2019.

Notou-se, considerando a proporção de internações dentre o total de notificações, que pacientes com idade de 0 a 14 anos tiveram uma proporção expressivamente maior de internações. Enquanto as proporções de internações em faixas etárias de 15 a maiores que 64 anos variam entre 31,3% e 36,1%, as faixas de <1 ano, 1 a 4 anos e 5 a 14 anos registram proporções maiores, de 61,7%, 74,0% e 52,6% respectivamente (Figura 18).



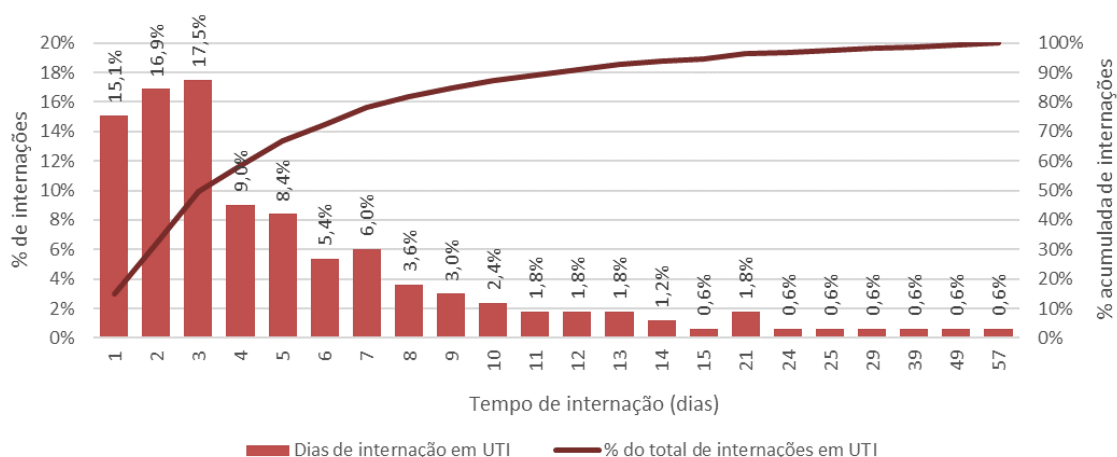
Fonte: SIH/SUS.

Figura 18 – Proporção de internações por malária na região extra-amazônica, de acordo com a faixa etária, Brasil, 2011 a 2019.

Em relação a distribuição percentual dos pacientes internados de acordo com a raça/cor, 38,2% (816) foram em pacientes de raça/cor parda, 33,8% (722) branca, 7,4% (158) preta, 1,5% (33) amarela e menos de 0,1% (1) indígena. Outros 19,0% (407) das internações não possuem informação referente a raça/cor.

Considerando o perfil das internações em relação ao sexo e faixa etária, a distribuição foi semelhante considerando as espécies parasitárias diagnosticadas. Quanto a raça/cor dos pacientes internados, as internações por *P. vivax* e *P. malariae* foram maiores em brancos, com 44,9% e 30,9% das internações, respectivamente.

Nas internações do SIH, são contabilizadas além do total de diárias em enfermaria, as diárias em Unidades Intermediárias (UI) e diárias em Unidades de Terapia Intensiva. Das 2.137 internações, 92,2% (1.969) não fizeram uso de UI ou UTI. Apenas uma internação fez uso de UI e outros 7,8% (166) fizeram uso de UTI. A maioria das internações que fizeram uso de UTI (66,9%, 111) tiveram 5 ou menos dias de internação (Figura 19), tendo uma mediana de 4 e uma média de 6 dias de internação em UTI.



Fonte: SIH/SUS.

Figura 19 – Distribuição do tempo de internação por malária em Unidade de Terapia Intensiva em dias de pacientes internados na região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.

Não se observou diferenças importantes em relação a idade, sexo ou raça e a proporção de pacientes que fizeram ou não uso de UTI, assim como o tempo de internação.

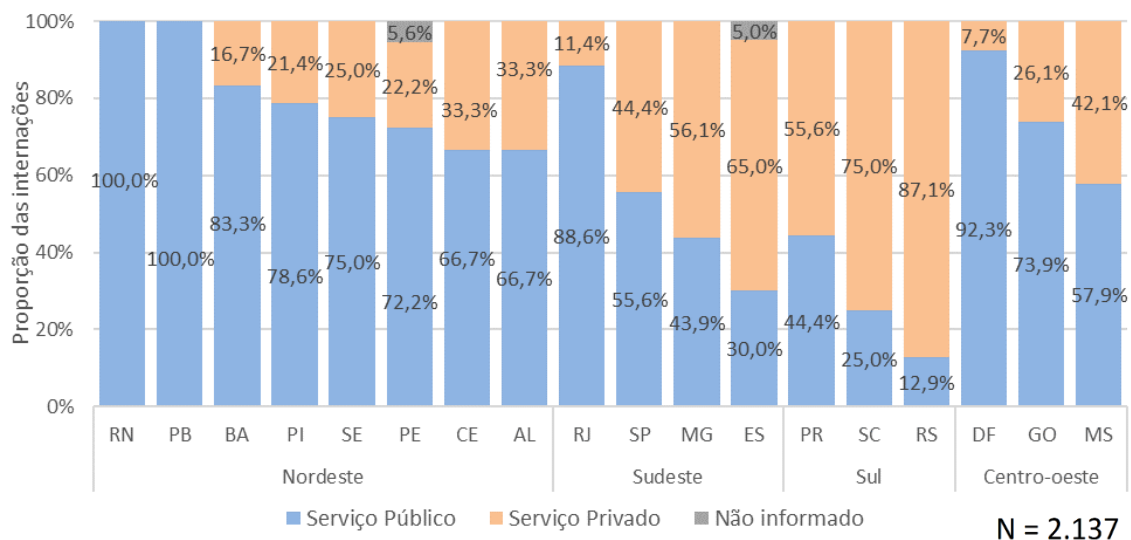
Considerando a espécie parasitária, os pacientes que foram internados por *P. falciparum* e *P. malariae* tiveram, proporcionalmente em relação ao total de internações de cada espécie, maior uso de UTIs, com 14,6% e 11,4% das internações fazendo uso de UTI respectivamente. Diferente deste cenário, as internações por malária não especificada e por *P. vivax* tiveram uma proporção menor de uso de UTI, de 5,7% e 4,4%, respectivamente. Embora tenha tido menos internações em UTI, internações por malária por *P. vivax* registraram maior tempo de internação, juntamente com malária não especificada, com uma mediana de tempo de internação de 4 dias e máxima de 57 e 49 dias, respectivamente (Tabela 7).

Tabela 7 – Quantidade de internações em Unidade de Terapia Intensiva de pacientes da região extra-amazônica de acordo com a espécie, mínimo, mediana, média e máximo, Brasil, 2011 a 2019.

Espécie parasitária	Total de internações	Internações em UTI	% de uso de UTI	Tempo de internação em UTI em dias			
				Mín.	Med.	Méd.	Máx.
Malaria por malária não especificada	981	56	5,7%	1	4	5,8	49
Malaria por <i>P. falciparum</i>	500	73	14,6%	1	3	5,4	29
Malaria por <i>P. malariae</i>	123	14	11,4%	1	3	5,3	21
Malária por <i>P. ovale</i>	14	0	0,0%	0	0	0	0
Malaria por <i>P. vivax</i>	517	23	4,4%	1	4	8,8	57
Total	2137	166	7,8%	1	4	6	57

Fonte: SIH/SUS. Excluído malária por *P. de macacos* que não teve internação em UTI.

Do total de internações da região extra-amazônica no período, 71,8% (1.534) ocorreram em instalações públicas de saúde e outras 28,1% (601) em instalações privadas. Em 0,1% (2) AIH, a informação de natureza jurídica hospital não estava disponível. Ocorreram internações em 516 unidades hospitalares, das quais 284 (55,0%) eram públicas, 230 (44,6%) eram privadas e 2 (0,4%) não foram informadas. Na figura 20 apresenta-se a distribuição das internações públicas e privadas por Unidade Federativa.



Fonte: SIH/SUS.

Figura 20 – Percentual das internações por malária da região extra-amazônica por UF de acordo com a natureza jurídica do hospital de internação, Brasil, 2011 a 2019.

Embora a maioria das internações ocorram em unidades do serviço público de saúde, proporcionalmente, o serviço privado notifica mais internações por malária não especificada, com 50,6% do total de internações ocorridas neste tipo de serviço, enquanto no setor público a proporção é de 44,1%. O percentual de internações por *P. vivax* e por *P. ovale* é bastante semelhante, em torno de 24,0% para *P. vivax* e 0,7% para *P. ovale*. No setor privado, 17,3% das internações foram por *P. falciparum*, enquanto no setor público foram 25,8%, e relativos a *P. malariae*, foram 7,5% e 5,0% respectivamente. Todas as duas internações de malária por *P. de macacos* ocorreram na rede pública.

Não se observou diferença expressiva entre a proporção de pacientes que fazem uso de UTI ou tempo de internação entre as unidades de saúde pública ou privadas.

Em relação aos óbitos por malária registrados no SIH/SUS no período analisado, foram 52 no total. O resumo descritivo dos óbitos com e sem uso

de UTI, de acordo com o tempo de internação, são relatados na tabela abaixo (Tabela 8).

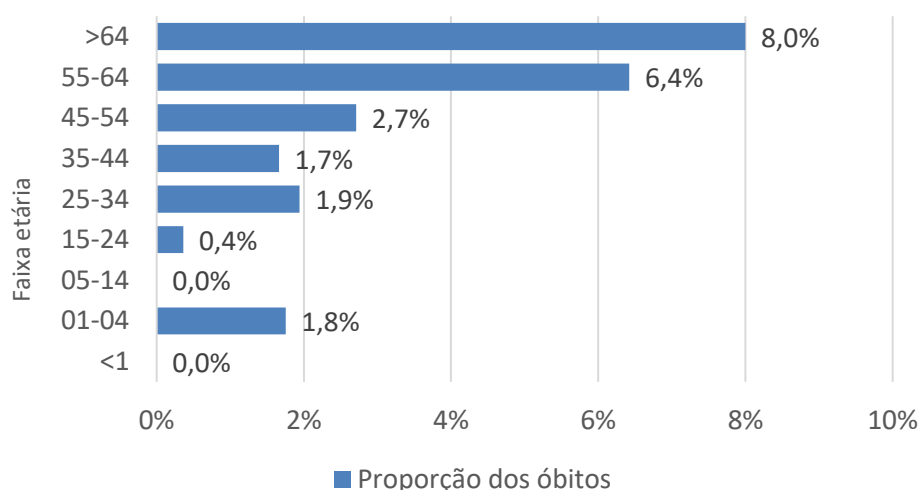
Tabela 8 – Tempo de internação dos óbitos por malária registrados no SIH/SUS em estados da região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.

Variável	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
Dias de internação	0	1	2	8,3	72
Dias de internação em UTI	1	2	3	6,75	57

Fonte: SIH/SUS.

Analisando os óbitos por espécie parasitária, de acordo com o CID principal e secundário, foram 22 (42,3%) por malária não especificada, 17 (32,7%) por malária *P. falciparum*, 8 (15,4%) por *P. vivax* e 5 (9,6%) por *P. malariae*. As proporções de óbitos em homens e mulheres foram semelhantes, ocorrendo 57,7% (30) no sexo masculino e 42,3% (22) no sexo feminino.

Considerando as letalidades específicas por faixas etárias, a maior foi em pacientes maiores de 64 anos, seguido de 55 a 64 anos (Figura 21).



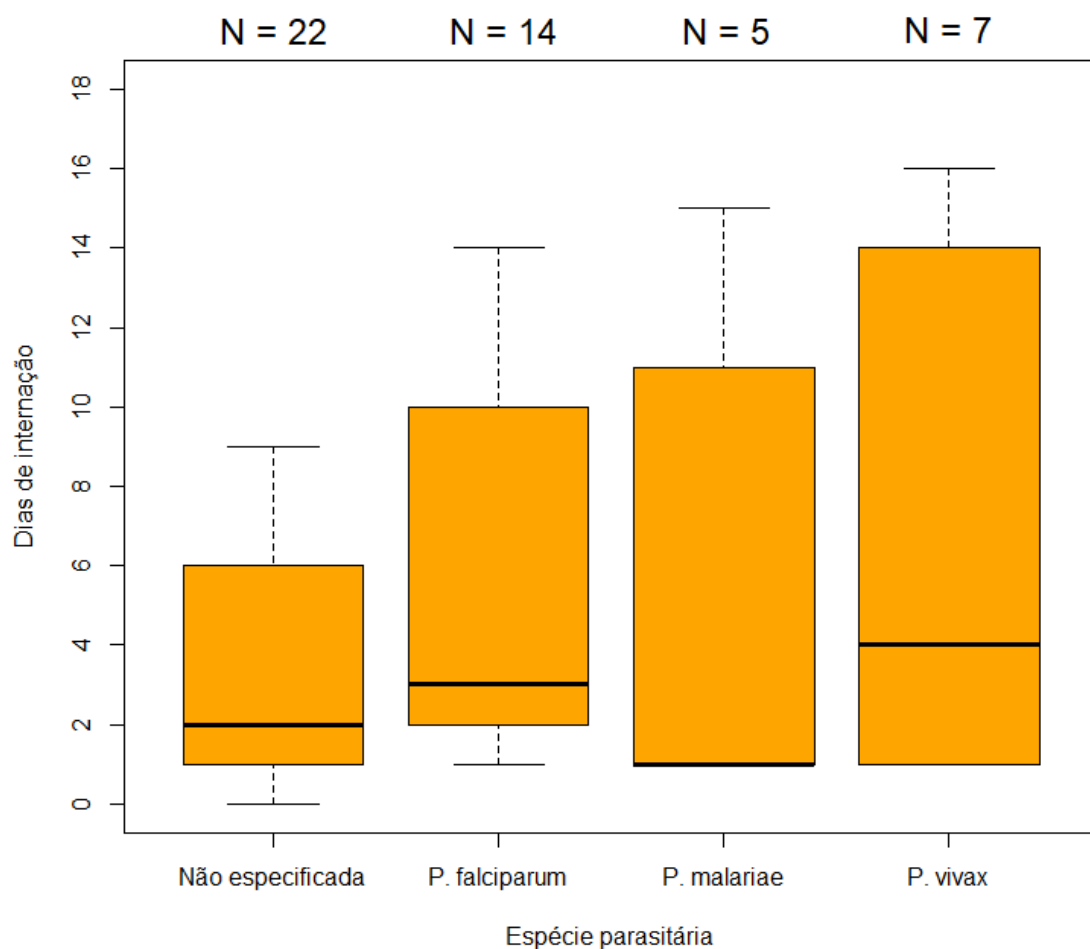
Fonte: SIH/SUS.

Figura 21 – Proporção dos óbitos (letalidade) por malária da região extra-amazônica de acordo com a faixa etária, Brasil, 2011 a 2019.

Na distribuição dos óbitos por UF, observa-se uma alta concentração em São Paulo, com 25 óbitos (48,1%), seguido de Minas Gerais com 5 óbitos (9,6%). Os demais estados registraram de 1 a 3 óbitos, com exceção de Alagoas, Paraíba e Pernambuco, que não registraram óbitos.

Considerando o tempo de internação dos pacientes internados que foram a óbito de acordo com a espécie parasitária, a menor mediana foi por *P. malariae* (1 dia), seguido de malária não especificada (2 dias) e *P. falciparum* (3 dias). Malária por *P. vivax* registrou a maior mediana, com 4 dias (Figura 22).

Cerca de 61,5% dos pacientes que foram a óbito fizeram uso de UTI. Ainda, 71,5% dos óbitos ocorreram em unidades públicas. Dos óbitos que ocorreram em unidades públicas, apenas 54,1% fizeram uso de UTI, contra 80% dos óbitos que ocorreram em unidades privadas.



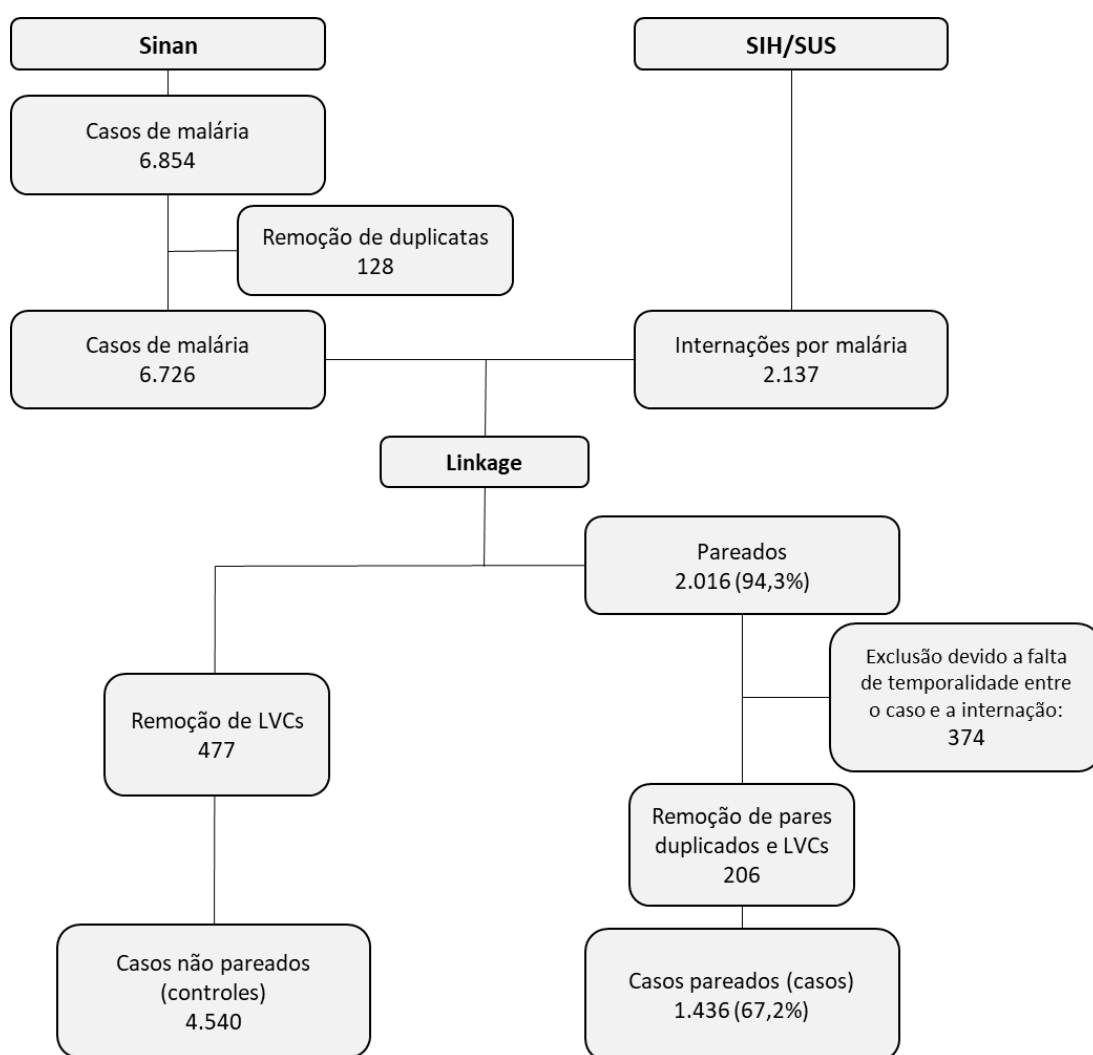
Fonte: SIH/SUS. Excluídos *outliers* de 72, 44 e 33 dias de internação por *P. falciparum* e 60 dias de internação por *P. vivax*.

Figura 22 – Distribuição do tempo de internação dos óbitos por malária em dias de acordo com a espécie parasitária em pacientes internados na região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.

6.2. Resultados da vinculação de dados (*record linkage*)

No *linkage* probabilístico foi recuperado um total de 2.016 internações registradas no SIH/SUS. Considerando os critérios de exclusão, foram removidas as que tinham intervalo entre a data da internação e o início dos sintomas menor que -53 ou maior que 4 dias, ou seja, sintomas até 4 dias posteriores à internação ou mais de 53 dias anteriores à internação (N = 374), restando 1.642 casos pareados. Foram revisados os pares e identificados 121 internações que foram pareadas com mais de um episódio de malária

(notificação) do mesmo paciente e outras 206 que foram pareadas com Lâminas de Verificação de Cura, sendo esses pares removidos. Restaram 1.436 casos (67,2% do total de internações). Foram removidas ainda 477 Lâminas de Verificação de Cura nos controles, restando 4.540 controles. Obteve-se uma relação de 3,2 controles para cada caso. O fluxograma detalhado consta na Figura 23.

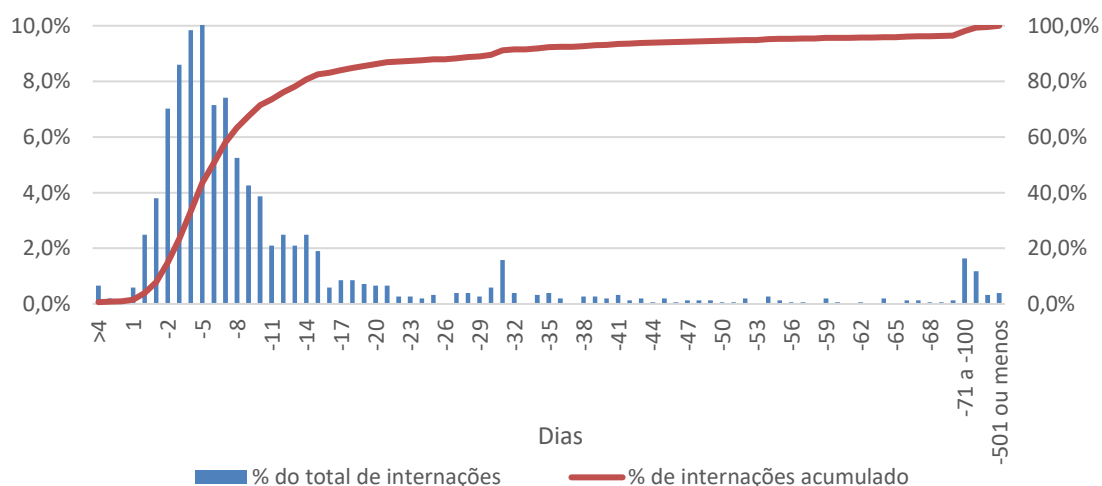


Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 23 – Fluxograma do *record linkage* realizado e seleção dos casos e controles do estudo.

Para a maioria dos casos (56,6%), o tempo entre o início dos sintomas até a internação levou de 0 a 7 dias. Considerando o intervalo utilizado no

estudo para atribuir o episódio de malária à internação por malária, de -53 a 4 dias anteriores à internação, cerca de 94,2% dos casos pareados encontraram-se nesse período de tempo (Figura 24).



Fonte: SIH/SUS e Sinan/SVSA/MS.

Figura 24 – Distribuição proporcional de acordo com o intervalo entre o início dos sintomas e a internação por malária dos casos, Brasil, 2011 a 2019.

6.3. Descrição do perfil de casos e controles e análise dos fatores associados

A análise do qui-quadrado mostrou que apenas as variáveis sexo e gestação tiveram distribuição similar entre casos e controles, tendo as variáveis raça/cor, escolaridade, faixa etária, zona de residência, tipo de lâmina, local de infecção, atividade nos últimos 15 dias, resultado do exame, parasitemia em cruzes e intervalo entre início dos sintomas e o tratamento distribuições estatisticamente diferentes (Tabela 9).

A maior parte dos casos e controles foi do sexo masculino (78,3% para casos e 77,8% para controles), não gestantes (96,9% e 96,4%), de raça/cor preta ou parda (55,0% e 44,5%), com ensino fundamental (30,4% e 22,6%) e de 20 a 39 anos (47,5% e 48,0%).

Considerando a zona de residência, a maior parte dos casos e controles residiam em áreas urbanas (84,5% e 78,5%, respectivamente). Considerando o local de infecção, a maior parte foi da região amazônica ou

de outros países (49,0% e 41,3% para casos; 46,7% e 37,0% para controles). A maior parte dos exames foram realizados por busca passiva (79,6% e 70,1%).

Ao verificar a espécie diagnosticada, 59,4% dos casos e 63,6% dos controles foram por *P. vivax*. A maior parte dos casos e controles levou 8 ou mais dias até o início do tratamento (44,9% e 40,6%). Em relação a densidade parasitária (parasitemia em cruzes), a maior parte dos casos (41,7%) foi diagnosticado com duas cruzes (501 a 10.000 parasitos por mm³), enquanto nos controles a maior parte (47,8%) foi diagnosticada com até uma cruz (1 a 500 parasitos por mm³).

Na variável atividade nos últimos 15 dias, embora tanto para casos quanto para controles as maiores proporções foram em atividades de viagem/turismo seguido de outros (38,0%, 27,7% e 35,4%, 26,1% respectivamente), garimpagem/mineração foi a terceira mais frequente nos casos (11,2%), enquanto atividades rurais foi a terceira mais frequente nos controles (11,5%).

Tabela 9 – Perfil dos casos e controles do estudo e qui-quadrado, região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.

Variável	Casos		Controles		Total		X ²
	1.436	24,0%	4.540	76,0%	5.976	%	
Sexo							0.7
Masculino	1.125	78,3%	3.531	77,8%	4.656	77,9%	
Feminino	311	21,7%	1.009	22,2%	1.320	22,1%	
Gestante							0.093
Não	1.392	96,9%	4.378	96,4%	5.770	96,6%	
Sim	16	1,1%	30	0,7%	46	0,8%	
Cor/raça							<0.001*
Amarela	12	0,8%	49	1,1%	61	1,0%	
Branca	571	39,8%	1.956	43,1%	2.527	42,3%	
Indígena	5	0,3%	23	0,5%	28	0,5%	
Preta ou parda	790	55,0%	2.020	44,5%	2.810	47,0%	
Escolaridade							<0.001*
Analfabeto	13	0,9%	38	0,8%	51	0,9%	
Ensino fundamental	436	30,4%	1.026	22,6%	1.462	24,5%	
Ensino médio	351	24,4%	934	20,6%	1.285	21,5%	

Variável	Casos		Controles		Total		X ²
	1.436	24,0%	4.540	76,0%	5.976	%	
Educação superior	203	14,1%	886	19,5%	1.089	18,2%	
Faixa etária							0.028*
0 a 9	55	3,8%	115	2,5%	170	2,8%	
10 a 19	92	6,4%	238	5,2%	330	5,5%	
20 a 39	682	47,5%	2.178	48,0%	2.860	47,9%	
40 a 59	493	34,3%	1.600	35,2%	2.093	35,0%	
60 ou mais	114	7,9%	409	9,0%	523	8,8%	
Zona de residência							<0.001*
Rural	146	10,2%	603	13,3%	749	12,5%	
Urbana	1.214	84,5%	3.564	78,5%	4.778	80,0%	
Tipo de lâmina							<0.001*
Busca Ativa (BA)	293	20,4%	1.356	29,9%	1.649	27,6%	
Busca Passiva (BP)	1.143	79,6%	3.184	70,1%	4.327	72,4%	
Local de infecção							<0.001*
Infecção na região extra-amazônica	140	9,7%	741	16,3%	881	14,7%	
Infecção na região amazônica	703	49,0%	2.119	46,7%	2.822	47,2%	
Importado de outros países	593	41,3%	1.680	37,0%	2.273	38,0%	
Atividade nos últimos 15 dias							0.006*
Atividades de viagem/transporte	546	38,0%	1.607	35,4%	2.153	36,0%	
Atividades rurais	137	9,5%	523	11,5%	660	11,0%	
Construção de Estradas e Barragens	43	3,0%	190	4,2%	233	3,9%	
Doméstica	40	2,8%	149	3,3%	189	3,2%	
Garimpagem/Mineração	161	11,2%	407	9,0%	568	9,5%	
Outros	398	27,7%	1.186	26,1%	1.584	26,5%	
Espécie parasitária							<0.001*
<i>P. vivax</i>	853	59,4%	2.889	63,6%	3.742	62,6%	
<i>P. falciparum</i> e malária mista	574	40,0%	1.582	34,8%	2.156	36,1%	
Outros (<i>P. malariae</i> e <i>P. ovale</i>)	9	0,6%	69	1,5%	78	1,3%	
Densidade parasitária							<0.001*
Até uma cruz (1 a 500 parasitos por mm ³)	440	30,6%	2.172	47,8%	2.612	43,7%	
Duas cruzes (501 a 10.000 parasitos por mm ³)	599	41,7%	1.732	38,1%	2.331	39,0%	
Três cruzes (10.001 a 100.000 parasitos por mm ³)	279	19,4%	470	10,4%	749	12,5%	
Quatro cruzes (>100.000 parasitos por mm ³)	118	8,2%	166	3,7%	284	4,8%	
Intervalo entre o início dos sintomas e o tratamento							<0.001*
Até 48h	157	10,9%	908	20,0%	1.065	17,8%	

Variável	Casos		Controles		Total		X ²
	1.436	24,0%	4.540	76,0%	5.976	%	
3 a 7 dias	612	42,6%	1.682	37,0%	2.294	38,4%	
8 dias ou mais	645	44,9%	1.844	40,6%	2.489	41,6%	

Fonte: SIH/SUS e Sinan. Registros ignorados não foram contabilizados. *Valores de p <0,05 são considerados estatisticamente significativos.

Na análise univariada (variável dependente e uma variável independente), observa-se que as variáveis que tiveram categorias estatisticamente significativas foram cor/raça, escolaridade, zona de residência, tipo de lâmina, local de infecção, atividade nos últimos 15 dias, espécie parasitária, faixa etária, densidade parasitária e intervalo entre o início dos sintomas e o tratamento (Tabela 10).

Tabela 10 – Regressão logística univariada, 2011 a 2019.

Variável	Odds Ratio	IC 95%		p-valor
		LI	LS	
Sexo				
Masculino	1,03	0,90	1,19	0,65
Feminino (REF)				
Gestante				
Sim	1,68	0,91	3,09	0,10
Não (REF)				
Raça/cor				
Amarela	0,84	0,44	1,59	0,59
Branca (REF)				
Indígena	0,75	0,28	1,97	0,55
Preta ou parda	1,34	1,18	1,52	<,001
Escolaridade				
Analfabeto	1,49	0,78	2,85	0,23
Ensino fundamental	1,86	1,54	2,24	<,001
Ensino médio	1,64	1,35	2,00	<,001
Educação superior (REF)				
Zona de residência				
Urbana	1,41	1,16	1,71	<,001
Rural (REF)				
Tipo de lâmina				
Busca Ativa (BA)	0,60	0,52	0,70	<,001
Busca passiva (BP) (REF)				

Local de infecção				
Região extra-amazônica (REF)				
Região amazônica	1,76	1,44	2,14	<,001
Importado de outros países	1,87	1,52	2,29	<,001
Atividade nos últimos 15 dias				
Atividades rurais (REF)				
Atividades de viagem/transporte	1,30	1,05	1,60	0,02
Construção de Estradas e Barragens	0,86	0,59	1,26	0,45
Doméstica	1,03	0,69	1,52	0,90
Garimpagem/Mineração	1,51	1,16	1,96	0,00
Outros	1,28	1,03	1,60	0,03
Espécie parasitária				
<i>P. vivax</i> (REF)				
<i>P. falciparum</i> e malária mista	1,23	1,09	1,39	<,001
Outros (<i>P. ovale</i> e <i>P. malariae</i>)	0,44	0,22	0,89	0,02
Faixa etária				
0 a 9	1,53	1,10	2,13	0,01
10 a 19	1,23	0,96	1,59	0,11
20 a 39 (REF)				
40 a 59	0,98	0,86	1,12	0,81
60 ou mais	0,89	0,71	1,11	0,31
Densidade parasitária				
Até uma cruz (1 a 500 parasitos por mm ³) (REF)				
Dois cruzeiros (501 a 10.000 parasitos por mm ³)	1,71	1,49	1,96	<,001
Três cruzeiros (10.001 a 100.000 parasitos por mm ³)	2,93	2,45	3,51	<,001
Quatro cruzeiros (>100.000 parasitos por mm ³)	3,51	2,71	4,54	<,001
Intervalo entre o início dos sintomas e o tratamento				
Até 48h (2d) (REF)				
3 a 7 dias	2,10	1,74	2,55	<,001
8 dias ou mais	2,02	1,67	2,45	<,001

Registros ignorados não foram contabilizados. *Valores de $p < 0,05$ são considerados estatisticamente significativos. IC – Intervalo de Confiança; LI – Limite Inferior; LS – Limite Superior.

No modelo final da análise multivariada, os fatores associados à internação estatisticamente significativos foram: raça/cor preta ou parda (OR = 1,22; 1,04 – 1,43); ter escolaridade até o ensino fundamental (OR = 2,21; 1,78 – 2,75) ou até o ensino médio (OR = 1,72; 1,39 – 2,13); tipo de lâmina feita por busca ativa (OR = 0,65; 0,54 – 0,78); ser infectado na região amazônica (OR = 1,50; 1,15 – 1,96) ou em outros países (OR = 1,72; 1,28 – 2,32); ser diagnosticado com *P. falciparum* e malária mista (OR = 1,38; 1,13 – 1,68); ter parasitemia de duas cruzeiros (OR = 1,51; 1,27 – 1,80), três cruzeiros

(OR = 2,25; 1,77 – 2,87) ou quatro cruzeiros (OR = 3,15; 2,20 – 4,50); e intervalo entre o início dos sintomas entre 3 a 7 dias (OR = 1,74; 1,36 – 2,24), e de 8 dias ou mais (OR = 2,08; 1,62 – 2,66). Toda a regressão pode ser verificada na Tabela 11. O modelo inicial composto por todas as variáveis pode ser consultado no Apêndice A.

Tabela 11 – Regressão logística ajustada, 2011 a 2019.

Variável	Odds ratio	IC 95%		p-valor
		LI	LS	
Raça/cor				
Amarela	1,40	0,61	3,20	0,43
Branca (REF)				
Indígena	0,96	0,25	3,69	0,96
Preta ou parda	1,22	1,04	1,43	0,02
Escolaridade				
Analfabeto	1,77	0,89	3,51	0,10
Ensino fundamental	2,21	1,78	2,75	< ,001
Ensino médio	1,7372	1,39	2,13	< ,001
Ensino superior (REF)				
Tipo de lâmina				
Busca Ativa (BA)	0,65	0,54	0,78	< ,001
Busca Passiva (BP) (REF)				
Local de infecção				
Região extra-amazônica (REF)				
Região amazônica	1,50	1,15	1,96	0,00
Importado de outros países	1,5772	1,28	2,32	< ,001
Espécie parasitária				
<i>P. vivax</i> (REF)				
<i>P. falciparum</i> e malária mista	1,38	1,13	1,68	0,00
Outros (<i>P. ovale</i> e <i>P. malariae</i>)	0,52	0,21	1,25	0,14
Densidade parasitária				
Até uma cruz (1 a 500 parasitos por mm³) (REF)				
Duas cruzeiros (501 a 10.000 parasitos por mm³)	1,51	1,27	1,80	< ,001
Três cruzeiros (10.001 a 100.000 parasitos por mm³)	2,25	1,77	2,87	< ,001
Quatro cruzeiros (>100.000 parasitos por mm³)	3,1215	2,20	4,50	< ,001
Intervalo entre o início dos sintomas e o tratamento				
Até 48h (2d) (REF)				
3 a 7 dias	1,74	1,36	2,24	< ,001
8 dias ou mais	2,08	1,62	2,66	< ,001

Registros ignorados não foram contabilizados. Pseudo-R²: 0.0611. AIC: 4027. *Valores de p <0,05 são considerados estatisticamente significativos. IC – Intervalo de Confiança; LI – Limite Inferior; LS – Limite Superior.

7. DISCUSSÃO

As internações por malária ocorreram em todas as Unidades Federadas da região extra-amazônica. Com exceção de São Paulo, que registrou maior número de notificações e internações durante o período de análise do estudo, Piauí e Goiás chamam atenção pela alta proporção de internações. O Distrito Federal também registrou alta taxa de internação no período. A região sudeste lidera tanto em notificações como em internações. As taxas do estado do Piauí lideram em praticamente todos os anos, com exceção de 2018 e 2019, quando os estados da Bahia e Paraíba, respectivamente, registraram as maiores taxas.

De acordo com Nascimento et al. (2016), aproximadamente metade das notificações do estado do Piauí no período de 2002 a 2013 foi autóctone. Enquanto notificações de casos importados ocorrem no estado durante todo o ano, a maior parte das notificações de casos autóctones são registrados ao fim do período chuvoso, principalmente, em municípios na fronteira com o estado do Maranhão, próximo ao Rio Parnaíba, que separa os dois estados. Além disto, o estado recebe um fluxo importante de casos importados de malária dos estados do Pará, Maranhão, Amapá e Amazonas (NASCIMENTO; GUIMARÃES; CARVALHO-COSTA, 2016). Este cenário pôde ser observado nas internações advindas, principalmente, de municípios próximos à fronteira com o Maranhão e do próprio estado do Maranhão. Tais dados reforçam que há transmissão ativa no estado.

No atual cenário de mudanças climáticas, a necessidade de enfrentamento à doença tem se mostrado evidente, sendo observado o aumento da disseminação do mosquito vetor com o aumento do risco de transmissão (SAMARASEKERA, 2023). Exemplos recentes são os picos da doença após inundações no Paquistão e Moçambique em 2022 e o primeiro registro de transmissão autóctone nos Estados Unidos da América (EUA) em 20 anos, registrado em 2023 (SAMARASEKERA, 2023). É preciso considerar ainda que o aumento da temperatura e as mudanças nas estações e nos

padrões de chuvas são capazes de alterar o comportamento e o alcance dos vetores que transmitem a malária, sendo este um cenário que atinge não apenas a região amazônica, mas também a região extra-amazônica (CARVALHO et al., 2020). De acordo com MARQUES et al., (2021), em modelos de efeitos prováveis causados pelas mudanças climáticas, foi observado um aumento da área propícia para espécies de mosquitos vetores em São Paulo e Rio de Janeiro, incluindo áreas densamente povoadas. Estas mudanças aumentam a possibilidade de reintrodução da transmissão da doença nessas áreas, que recebem alto fluxo de casos importados, e representa um risco para o aumento de casos graves, gerando internações e até óbitos, caso a vigilância não esteja preparada para suspeitar e realizar o manejo adequado dos casos.

Em relação ao estado da Bahia, no ano de 2018 foi registrado surto de malária no estado. De acordo com boletim epidemiológico divulgado pela Secretaria de Estado da Saúde da Bahia (GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA, 2018), foram confirmados 50 casos no município Wenceslau Guimarães em residentes de um assentamento da região logo no início do ano. Já no estado da Paraíba, de acordo com Alves et al. (2021), no ano de 2019 ocorreu surto da doença no município de Conde, registrando número significativo de casos autóctones. Dos 47 casos registrados, cerca de 63,8% foram internados. De acordo com o autor, pacientes do município de Conde foram internados na capital João Pessoa ou na cidade de Campina Grande, devido a presença de maior estrutura de saúde.

No Distrito Federal, boletim epidemiológico publicado pela Secretaria de Saúde relata a ocorrência de casos importados da doença todos os anos, principalmente em meses de férias, recebendo a maior parte dos casos da região amazônica e parte considerável de outros países (SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL, 2018). No Goiás, Junqueira e Mathias (2024) relatam que a subnotificação é uma realidade e o acesso ao diagnóstico é limitado.

Em relação ao perfil das notificações e internações na região extra-amazônica, são bastante semelhantes, ocorrendo principalmente em homens, de raça/cor preta ou parda e na faixa etária dos 20 aos 39 anos. Em estudo sobre a região extra-amazônica brasileira, Garcia et al. (2022) encontrou perfil semelhante. De acordo com os autores, este perfil está bastante ligado a questões socioeconômicas como escolaridade, atividade econômica e renda, estando, portanto, intrinsecamente relacionado às desigualdades sociais. De acordo com os achados do presente estudo, pacientes com baixa escolaridade, com ensino fundamental ou médio, tiveram maior chance de serem internados, em relação a pacientes com nível superior. Perfil semelhante foi encontrado ainda por Forero-Peña et al. (2021) na Venezuela. De acordo com os autores, a mobilidade é fator crítico para o aumento de casos de malária, muitas vezes também relacionada às atividades econômicas desenvolvidas.

Observou-se uma associação entre o risco de internação e ser da raça/cor preta ou parda. De acordo com Silva et al. (2020), a maioria da população negra ocupa posições menos qualificadas, com pior remuneração no mercado de trabalho, reside em áreas com baixa disponibilidade de serviços de infraestrutura e sofrem maiores restrições no acesso aos serviços de saúde. De acordo com os autores ainda, esta população, quando tem acesso aos serviços de saúde, acabam tendo pior qualidade e menor resolutividade. Esses fatores contribuem para o aumento do risco de caso grave de malária nessa população.

Apesar da baixa transmissão na região extra-amazônica e de pouco menos de 15% das notificações terem adquirido a infecção nesta região, na maior parte das notificações e internações, o paciente relatou residir na área não endêmica do país, sendo este um fator de risco para internação relatado na literatura. Na análise de regressão logística com dados da região extra-amazônica, pacientes infectados em outros países e na região amazônica tiveram maior chance de serem internados, o que pode estar ligado à demora no tratamento pela demora na suspeição pela doença.

Observa-se que a maior parte dos fluxos das internações ocorrem dentro dos próprios estados, principalmente para as capitais, onde pacientes que necessitam de internação por malária são encaminhados a referências mais próximas e hospitais mais equipados. Este tipo de comportamento ocorre com outros agravos no SUS. Botega et al. (2022) observou que existe um fluxo de internações em todos os estados do país. Os autores sugeriram que a organização espacial de serviços de internações em uma rede de saúde a nível regional é capaz de atenuar desigualdades no acesso aos serviços de internação de forma mais eficiente e equitativa, o que parece ocorrer em relação a malária.

A malária, quando tratada de forma adequada e oportuna, possui menor risco de internação e agravamento. De acordo com Pina-Costa et al. (2014) devido à baixa incidência da doença, o diagnóstico da malária na região extra-amazônica é um desafio por não ser parte da experiência de rotina dos médicos locais, necessitando de pessoal treinado no reconhecimento e diagnóstico da doença, o que restringe o diagnóstico às referências e dificulta a identificação precisa dos casos em tempo oportuno. De acordo com os autores, estima-se que no município do Rio de Janeiro a probabilidade de um profissional de saúde em um pronto-socorro identificar um caso de malária é 26 vezes menor do que a probabilidade de diagnosticar um caso de leucemia aguda e 466 vezes menor que a probabilidade de identificação de um caso de dengue. Destaca-se que, 55% dos casos de malária atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-Fundação Oswaldo Cruz, referência no Rio de Janeiro, foram clinicamente confundidos com dengue no primeiro atendimento do serviço de saúde do estado (PINA-COSTA et al., 2014).

Pina-Costa et al. (2014) destacam que, na área não endêmica, apenas 19% dos casos são tratados nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas. No modelo de regressão ajustado, observou-se que pacientes tratados após 48 horas do início dos sintomas possuem maior chance de serem internados, sendo a probabilidade de internação crescente entre 3 a 7 dias e 8 dias ou mais em relação a categoria de referência (até 48 horas). Isso

muito se relaciona à biologia do parasito, que aumenta a quantidade de parasitos no sangue ao decorrer dos ciclos parasitários. O que se observou foi de acordo com a literatura, de que altas parasitemias são associadas a maiores chances de internação do paciente (BRASIL, 2020). Ressalta-se que, ao se considerar a espécie parasitária, na malária por *P. falciparum* foi observado maior risco associado a altas densidades parasitárias, em relação a malária por *P. vivax*.

Na série analisada, observou-se um aumento importante no número de notificações registradas em agosto de 2018, o que parece não ter tido reflexo no número de internações. Isso se deve a ocorrência de um surto no estado do Espírito Santo que não levou a um aumento de internações no estado. De acordo com Boletim Epidemiológico da Malária divulgado pela Superintendência da Regional de Saúde Metropolitana do Espírito Santo (GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO, 2021), foram confirmados 155 casos de malária no estado no ano de 2018, sendo 90,9% de malária por *P. falciparum*. Embora não conste no boletim, de acordo com matéria publicada pelo Governo do Espírito Santo (GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO, 2018) informando o fim do surto, foi registrado um óbito pela doença durante o surto no estado. O mesmo não foi registrado como óbito no SIH/SUS.

De acordo com Oliveira et al. (2023), o estado do Espírito Santo possui alta ocorrência de malária devido suas características topográficas e climáticas, que favorecem a presença e reprodução do vetor. Apesar das ações preventivas, regiões urbanas que têm a presença do mosquito facilitam a ocorrência de surtos no estado. Esta região de Mata Atlântica, que é rica em bromélias, acaba fornecendo um ambiente propício à manutenção da transmissão local.

Pina-Costa et al. (2014) defendem que a transmissão de malária na região extra-amazônica ocorre, essencialmente, em situações de surto em planícies, terras baixas e planaltos, anteriormente endêmicas para a doença e que, após ações de bloqueio cessam a transmissão, ou surtos a partir de casos autóctones em vales de montanhas causados por um *Plasmodium*

semelhante a *P. vivax* ou *P. malariae*. No primeiro cenário, Pina-Costa et al. (2014) relatam que a transmissão ocorre devido a introdução a partir de casos importados. Já no segundo, a transmissão do parasito não depende de nenhum caso humano índice importado detectado anteriormente, tendo um padrão cíclico de baixa transmissão, tendência de aumento de casos no verão e a transmissão resiste às ações de bloqueio executadas pelos programas de vigilância.

Quanto aos óbitos registrados no SIH/SUS, o perfil é semelhante ao das notificações, com exceção da raça/cor em que a maior proporção nas notificações foi de raça/cor preta ou parda, enquanto nos óbitos foi de brancos, e a faixa etária, em que na maioria das notificações os pacientes tinham de 20 a 39 anos e nos óbitos, onde a maioria dos pacientes tinham idade entre 40 e 59 anos. Em análise dos óbitos por malária a partir do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), Garcia et al. (2023) encontrou perfil semelhante apenas em relação ao sexo, sendo diferente em relação as outras variáveis, o que dá força a hipótese de baixa representatividade dos óbitos registrados neste sistema. Considerando a faixa etária, dados do SIM trazem a maior proporção de óbitos entre 31 e 40 anos e de raça/cor parda. Chama atenção a proporção de óbitos com malária não especificada, que chega a 30,8%, logo atrás de malária por *P. vivax*, com 37,3%.

De acordo com Trampuz et al. (2003), quase todas as formas de malária grave e mortes são causadas por *P. falciparum*. Raramente *P. vivax* e *P. malariae* produzem complicações graves ou mortes. Não parece ser o cenário do Brasil, em que internações e óbitos por estas espécies ocorrem. Garcia et al. (2023) encontraram mais registros de óbitos por *P. vivax* do que por *P. falciparum* no Brasil. Apesar disto, de acordo com dados do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2021), a letalidade de malária por *P. falciparum* e malária mista no Brasil é 1,8 vezes a letalidade de malária por *P. vivax*. Corroborando estes dados, a chance de um paciente diagnosticado com malária por *P. falciparum* ou malária mista ser internado na região extra-amazônica foi maior do que pacientes diagnosticados com malária por *P. vivax*.

Internações por *P. malariae* também foram expressivas, registrando inclusive óbitos. De acordo com Bartoloni e Zammarchi (2012), *P. malariae* causa a forma mais branda da doença. Raramente apresenta leucopenia e, se não tratado, tem ataque agudo autolimitado, podendo durar meses e levando a recaídas após décadas de infecção assintomática e de baixa parasitemia, sendo raras as complicações por este plasmódio. Há de se considerar que, conforme relatado por Pina-Costa et al. (2014), em determinadas regiões, a morfologia do *P. vivax* pode se assemelhar ao *P. malariae*, o que pode levar a identificação (diagnóstico) equivocada desta espécie ao invés do *P. vivax*. Isso pode explicar a alta proporção de internações por malária por *P. malariae* em relação as notificações.

Nas infecções por *P. vivax*, o paciente pode apresentar esplenomegalia (aumento do baço), que em casos raros pode levar a sua ruptura, bem como fígado aumentado. De acordo com os autores Bartoloni e Zammarchi (2012), há evidências crescentes de complicações graves e fatais devido à *P. vivax*. Alexandre et al. (2010), em estudo na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, identificaram que em pacientes idosos e com comorbidades, pode haver descompensação clínica. Llanos-Chea et al. (2015) em estudo no Peru, usando a definição de malária grave da OMS, não identificaram diferenças significativas na gravidade entre os casos de malária por *P. vivax* e *P. falciparum*, com exceção da icterícia, que foi mais comum na segunda espécie. Price et al. (2007) defendem que exista uma subestimação da morbidade e mortalidade da malária por *P. vivax* devido à escassez de literatura desta espécie, embora haja evidências de que ela pode causar com frequência anemia grave, mesmo que por causas multifatoriais como desnutrição, dificuldade respiratória e até o coma.

Além das espécies mais comuns, foram notificadas duas internações por Plasmódio de macacos na região extra-amazônica. De acordo com Alvarenga et al. (2015), no Brasil ocorrem infecções humanas de duas espécies de plasmódio mais comuns em primatas: *P. simium* e *P. brasilianum*. Considerando a décima revisão da CID, ambas as espécies poderiam ser consideradas como plasmódios transmitidos por macacos. Apesar da

eliminação da transmissão autóctone da malária em vastas áreas da região, casos e mesmo surtos autóctones ainda são relatados nas áreas de Mata Atlântica, o que sugere que esta poderia ser uma zoonose com reservatório em primatas não humanos. Esta mesma suspeita foi confirmada após análise molecular do sangue de 30 primatas, obtendo positividade em 30% dos indivíduos, com uma possível baixa parasitemia indetectável por microscopia. Em estudo realizado em humanos por Brasil et al. (2017), com análises realizadas em 2015 e 2016, de 33 infecções por malária em um surto ocorrido no Rio de Janeiro, 28 positivaram para *P. simium*. No estudo, nenhum paciente foi internado, havendo melhora após o tratamento. Este foi o mesmo desfecho dos dois pacientes internados com registro no SIH/SUS.

O SIH/SUS é considerado representativo, das internações do SUS, tendo uma alta cobertura nacional (LESSA et al., 2000). Apesar da melhora na especificidade do diagnóstico registrado no SIH ao longo dos anos, ainda se percebe uma baixa qualidade nas informações referentes ao diagnóstico laboratorial de malária registradas neste sistema. Orlandi et al. (2016), em um estudo de revisão sistemática que avaliou a qualidade do SIH/SUS, avaliando a confiabilidade (confiabilidade entre aferições distintas) e consistência (grau em que variáveis relacionadas possuem valores coerentes e não contraditórios), identificou que de 22 pesquisas selecionadas, apenas metade tiveram resultado satisfatório. Ainda, malária no Sinan é identificada como CID-10 B54, que na classificação refere-se a malária não especificada. Por desconhecimento dos CIDs específicos, é possível que profissionais de saúde insiram de forma arbitrária este CID para casos de malária, o que também poderia levar a alta proporção de internações sem a identificação da espécie parasitária.

Após o *record linkage*, observou-se que dos casos de malária não especificada recuperados, 35,1% eram de malária por *P. falciparum* ou malária mista, 0,4% de malária por *P. malariae*, 0,3% de malária por *P. ovale* e outros 64,2% de malária por *P. vivax*.

Os sintomas que foram mais frequentes nos pacientes internados foram condizentes com a literatura, sendo o principal deles a febre

(BARTOLONI; ZAMMARCHI, 2012; BRASIL, 2022a; LLANOS-CHEA et al., 2015). Ainda assim, os sintomas são muito diversos. Considerando malária grave, são frequentes os relatos de alterações do sangue como acidose metabólica, sintomas gastrointestinais anemia, alterações renais ou mesmo respiratórios (BARTOLONI; ZAMMARCHI, 2012; BRASIL, 2022a; LLANOS-CHEA et al., 2015; WHO, 2012).

Comorbidades também são fatores que contribuem para a internação. De acordo com Berkley et al. (2009), pacientes com HIV, em estudo realizado com crianças no Quênia possuem maior risco de morte e mais altas parasitemias. Esta comorbidade foi a mais detectada nas internações na região extra-amazônica, podendo ter influência no desfecho de internação do paciente.

Os exames realizados por busca ativa, em relação aos realizados por busca passiva, foram protetores para internações na região. Isso está bastante relacionado a ações da vigilância frente a surtos da doença. De acordo com Garcia et al. (2022), a notificação de casos autóctones, representando risco de reintrodução e aumento expressivo do número de casos em curto espaço de tempo, é um alerta aos serviços de saúde. A partir deste alerta, ocorre sensibilização momentânea da vigilância local, o que aumenta a detecção de pacientes que não tinham diagnóstico e de pacientes buscados pela vigilância a partir de um caso índice. Essas ações melhoram a oportunidade do diagnóstico e, por consequência, reduzem a chance de internação.

Ainda que seja internado, em muitos casos a melhora é rápida após administração de antimaláricos. A maior parte das internações tiveram menos de 7 dias de internação. Outros pacientes, com malária considerada grave, foram tratados em UTIs. De acordo com Trampuz et al. (2003), a deterioração do paciente com malária grave ocorre de 3 a 7 dias após a instalação da febre, podendo ocorrer até mesmo após o tratamento e clareamento da parasitemia, sendo necessário nesses pacientes o tratamento intravenoso.

Em estudo realizado por D'Abramo et al. (2019), a média do tempo de internação em UTI em pacientes com malária grave foi de 25,6 dias e para os

casos que não fizeram uso de UTI, a média foi de 7,1 dias. Na análise do SIH/SUS, não foi o que se observou. A média de tempo de internação foi bastante semelhante entre pacientes que fizeram uso de UTI e pacientes que não fizeram uso de UTI. Além disso, o tempo máximo de internação em pacientes que fizeram uso de UTI foi maior. Isso pode demonstrar que pacientes, mesmo internados, podem ter apresentado rápida deterioração da situação clínica, sobretudo, considerando que dos pacientes que foram a óbito, apenas pouco mais que a metade fez uso de UTI, levando a crer que pode ter havido dificuldade de acesso à leitos de UTI ou demora no encaminhamento. A maior letalidade hospitalar específica foi registrada em pacientes com zero dias de internação, o que reforça a tese de que a malária, se não tratada, pode levar ao óbito rapidamente. Considerando os pacientes que foram a óbito e tiveram internação em UTI, a maior letalidade foi observada em pacientes entre 1 a 3 dias de internação.

Considerando as espécies parasitárias, as medianas dos tempos de internação foram semelhantes, porém mais altas para malária por *P. falciparum* e malária por *P. vivax*. Já em relação ao uso de UTI, a maior proporção foi de malária por *P. falciparum* e o maior tempo de internação em UTI foi por malária causada por *P. vivax*.

De acordo com a OMS (WHO, 2012), o risco de malária por *P. falciparum* é maior em crianças (<3 anos) e viajantes sem imunidade. De acordo com Trampuz et al. (2003), pacientes maiores de 65 anos também possuem risco aumentado para malária grave, inclusive óbito. Ao se observar as internações, nota-se uma alta proporção de internações na faixa etária de 1 a 4 anos, seguida por menores de 1 ano, o que reforça essa afirmação. Quanto aos óbitos, a maior letalidade ocorreu em maiores de 64 anos, seguido de pacientes com 55 a 64 anos. De acordo com D'Abramo et al. (2019), pacientes mais velhos possuem maior risco de morte por malária, o que reforça que este é um perfil de risco para óbitos pela doença.

Importante ressaltar que as proporções de internações consideram que todas as internações foram também notificadas no Sinan, ignorando subnotificações, que podem superestimar ou subestimar o resultado a

depende de em qual sistema ocorre a subnotificação. Ainda, os dados representam internações exclusivamente financiadas pelo Sistema Único de Saúde, não contemplando as internações privadas. Já as notificações não incluem os pacientes que porventura tenham sido notificados na região amazônica e internados na região extra-amazônica, o que pode ter impactado na quantidade de pares obtidos no *record linkage* reduzindo os casos do estudo caso-controle. Da mesma forma, casos notificados na região extra-amazônica podem ter sido internados na região amazônica, reduzindo os casos do estudo caso-controle. Quanto aos fluxos dos pacientes, considera-se como possível limitação a informação obtida sobre o local de residência do paciente, que pode ter informado a residência de parente, amigo ou local de hospedagem na própria cidade ou estado de internação, enviesando o dado. Considera-se ainda uma limitação a impossibilidade de verificar a qualidade do tratamento de acordo com as diretrizes de tratamento de malária do Brasil, devido a desatualização do campo de tratamento da ficha de notificação de casos de malária do Sinan. Ademais, a letalidade específica, apesar de trazer informações importantes e que puderam ser verificadas na literatura, pode não ser representativa devido a diferença observada entre os registros de óbitos por malária no SIM e no SIH. Fatores limitantes relacionados ao *linkage* probabilístico foram considerados e utilizadas técnicas para maximizar a fidelidade e quantidade de pares.

Ainda dentre as limitações deste trabalho, deve-se levar em consideração que a internação pode não ter ocorrido em decorrência da malária, mas sim de seu tratamento ou mesmo outras coinfeções ou comorbidades. Por se tratarem de dados secundários, existem limitações acerca da memória do paciente, da veracidade das informações passadas e da qualidade do dado registrado e digitado nos sistemas de informação. Ademais, a inexistência do tipo de teste na ficha do Sinan e do SIH impossibilitam analisar de forma mais criteriosa o diagnóstico nas unidades da região extra-amazônica sem o uso de outros SIS. Ainda, a alta proporção de casos de malária notificados com o campo atividade nos últimos 15 dias como outros, reduziu a especificidade da variável, possivelmente removendo

a significância estatística de suas classes. Considera-se também que a análise dos dados em um período longo como o proposto no estudo não é capaz de demonstrar variações nos riscos ao longo do tempo, trazendo uma síntese do cenário encontrado no período do estudo. Entretanto, considera-se que as limitações citadas não comprometem os resultados deste trabalho.

8. CONCLUSÕES

Apesar da maior parte dos casos no país ocorrerem na área endêmica, proporcionalmente, muitas internações ocorrem na área não endêmica. A alta relação da doença com viagens a áreas endêmicas e as atividades econômicas decorrentes delas mantém o risco de reintrodução da transmissão na região e aumenta de forma significativa a gravidade dos casos, seja pela não imunidade a cepas da doença, seja pela demora no diagnóstico e tratamento, que permanece um desafio para a vigilância nessa região ao longo de décadas, mantendo uma proporção muito baixa de casos tratados em tempo oportuno.

A falta de acesso ao diagnóstico leva a rápida deterioração da situação clínica do paciente. Para evitar os óbitos por malária na região extra-amazônica, é necessário sensibilizar a vigilância e pacientes em áreas de trânsito para áreas endêmicas. Pacientes advindos de países endêmicos e da região amazônica brasileira devem ser orientados a suspeitar de malária e procurar diagnóstico no menor tempo possível, visto a possibilidade de rápido agravamento da doença.

A alta letalidade de pacientes com idade mais avançada deve ser levada em consideração no atendimento e monitoramento do paciente internado, principalmente nos casos em que existam comorbidades que possam ser descompensadas pela infecção parasitária.

Neste sentido, estados como Piauí, Goiás, Distrito Federal e Rio Grande do Norte, devem ser prioritários na implantação de uma estratégia de comunicação em saúde e saúde/medicina do viajante, para identificar de forma oportuna os doentes e evitar o agravamento dos casos, principalmente considerando os fatores de risco levantados neste trabalho. Recomenda-se ainda, expandir a rede de diagnóstico de malária em toda a região extra-amazônica, visando melhorar a oportunidade de detecção e tratamento dos casos, bem como manejo adequado dos pacientes para evitar a ocorrência de

óbitos. Uma estratégia possível para essa expansão é a utilização de canais de telessaúde para orientação de pacientes e profissionais.

Em locais na área não endêmica onde a presença de transmissão é sustentada a baixa proporção de internação pode ser explicada pela atividade da vigilância local, que é capaz de diagnosticar e tratar antes do agravamento do caso. Em locais antes endêmicos para a doença, mudanças climáticas podem alterar rapidamente este cenário, aumentando a atividade e o alcance do vetor, possibilitando a ocorrência de novos surtos e a reintrodução da transmissão autóctone doença.

A qualidade das informações registradas no SIH/SUS demonstrou necessidade de melhoria. A alta proporção de internações por malária não especificada dificulta a identificação das espécies mais frequentemente internadas de forma confiável. Observa-se uma falta de padronização também no preenchimento das informações de óbitos. Recomenda-se, a orientação dos profissionais e padronização dos fluxos de vigilância e dos exames laboratoriais para diagnóstico confirmatório da doença como uma possível estratégia para dirimir estes problemas, qualificando o dado da vigilância. Recomenda-se ainda o monitoramento sistemático da qualidade dos dados dos SIS, com o investimento de recursos em atividades de capacitação periódica dos profissionais envolvidos com a produção e análise dos dados e monitoramento regular dos dados disponibilizados pelos sistemas. Ainda, a defasagem da ficha do Sinan atualmente impede a avaliação da influência da qualidade do tratamento na internação dos pacientes. Neste sentido, a atualização da ficha é fundamental.

Ter essas informações claras no sistema de informação possibilita também o fortalecimento da vigilância de plasmódios com baixa presença no país, como *P. malariae*. A proporção maior do que a esperada de internações por esta espécie demonstra que pode haver erro de diagnóstico ou uma maior prevalência do que se conhece atualmente deste *Plasmodium*, levantando a necessidade de técnicas mais sensíveis para detecção de infecções subpatentes/assintomáticas que nesta espécie podem levar décadas e serem detectadas apenas em bolsas de sangue para doação (hemovigilância).

Recomenda-se, por fim, a realização de novos estudos para identificação dos fatores associados na área endêmica do país e a utilização de outras fontes de dados para identificação dos diagnósticos de malária realizados na região extra-amazônica, principalmente considerando a rede hospitalar, que notifica e trata os casos graves e internações.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDRE, M. A. et al. Severe Plasmodium vivax Malaria, Brazilian Amazon. **Emerging Infectious Diseases**, v. 16, n. 10, p. 1611–1614, out. 2010.

ALVARENGA, D. A. M. et al. Simian malaria in the Brazilian Atlantic forest: first description of natural infection of capuchin monkeys (Cebinae subfamily) by Plasmodium simium. **Malaria Journal**, v. 14, p. 81, 18 fev. 2015.

ALVES, D.; DA SILVA, A.; BARBOSA, V. Surto de malária na Paraíba: uma análise dos dados clínico-epidemiológicos. Em: **Saúde: os desafios da pesquisa na atualidade 3**. 2021 p. 329–347.

ANDRADE, M. V. et al. The economic burden of malaria: a systematic review. **Malaria Journal**, v. 21, n. 1, p. 283, 5 out. 2022.

AUTINO, B. et al. Epidemiology of Malaria in Endemic Areas. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 4, n. 1, p. e2012060, 4 out. 2012.

BARTOLONI, A.; ZAMMARCI, L. Clinical Aspects of Uncomplicated and Severe Malaria. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 4, n. 1, 4 maio 2012.

BERKLEY, J. A. et al. HIV, Malnutrition and Invasive Bacterial Infection among Children with Severe Malaria. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 49, n. 3, p. 336–343, 1 ago. 2009.

BLUT, A.; KRANKHEITSERREGER, U. BEWERTUNG B. Malaria. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v. 36, n. 1, p. 48, fev. 2009.

BOTEGA, L. DE A. et al. Spatial reorganization of the Brazilian Unified National Health System's inpatient care supply. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 38, 26 set. 2022.

BRASIL. **Estimativas da população residente para os municípios e para as unidades da federação | IBGE**. 2024a. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html>>. Acesso em: 14 mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sinan - Normas e rotinas**. 2007. Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Aplicativos/sinan_net/M anual_Normas_e_Rotinas_2_edicao.pdf>. Acesso em: 24 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Diagnóstico Laboratorial da Malária 2ª edição**. 2009. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/malaria/diagnostico-de-malaria/manual-de-diagnostico-laboratorial-da-malaria-2a-edicao/view>>. Acesso em: 19 maio. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico do Sistema de Informação Hospitalar**. 2012. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/07_0066_M.pdf>. Acesso em: 16 mar. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de tratamento da malária no Brasil - 2ª Edição**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/malaria/tratamento/guia_tratamento_malaria_2no v21_isbn_site.pdf/view>. Acesso em: 26 jan. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial - Malária 2021**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim_epidemiologico_especial_malaria_2021.pdf/view>. Acesso em: 28 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde - 5ª edição**. 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigilancia/guia-de-vigilancia-em-saude_5ed_21nov21_isbn5.pdf/view>. Acesso em: 28 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Elimina Malária Brasil: Plano Nacional de Eliminação da Malária**. 2022b. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/malaria/politicas-de-saude/elimina-malaria-brasil-plano-nacional-de-eliminacao-da-malaria/view>>. Acesso em: 28 ago. 2022.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico - Dia da Malária nas Américas – um panorama da malária no Brasil em 2022 e no primeiro semestre de 2023**. 2024b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim_epidemiologico_especial_malaria_2021.pdf/view>. Acesso em: 14 mar. 2024.

BRASIL. **Sivep-Malária Notificação de Casos**. 2023c. Disponível em: <http://sivepmalaria.saude.gov.br/sivep_malaria/>. Acesso em: 19 set. 2023.

BRASIL. **SINAN NET**. 2023d. Disponível em: <http://sinannet.saude.gov.br/sinan_net/>. Acesso em: 24 ago. 2023.

BRASIL. **Sistema de Informações Hospitalares**. 2023e. Disponível em: <<http://sihd.datasus.gov.br/principal/index.php>>. Acesso em: 24 ago. 2023.

BRASIL, P. et al. Outbreak of human malaria caused by *Plasmodium simium* in the Atlantic Forest in Rio de Janeiro: a molecular epidemiological investigation. **The Lancet Global Health**, v. 5, n. 10, p. e1038–e1046, 1 out. 2017.

CARVALHO, B. M. et al. Vector-borne diseases in Brazil: climate change and future warming scenarios. **Sustainability in Debate**, v. 11, n. 3, p. 361–404, 31 dez. 2020.

CASTRO, M. C. DE; SINGER, B. H. Meio ambiente e saúde: metodologia para análise espacial da ocorrência de malária em projetos de assentamento. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 24, p. 247–262, dez. 2007.

COSTA, E. et al. Detection of Plasmodium spp. in asymptomatic blood donors by the new Brazilian NAT PLUS HIV/HBV/HCV/Malaria Bio-Manguinhos kit. **Transfusion**, v. 64, n. 3, p. 501–509, 2024.

D'ABRAMO, A. et al. Imported severe malaria and risk factors for intensive care: A single-centre retrospective analysis. **PLoS ONE**, v. 14, n. 11, p. e0225135, 14 nov. 2019.

FERREIRA, M. U.; CASTRO, M. C. Challenges for malaria elimination in Brazil. **Malaria Journal**, v. 15, p. 284, 20 maio 2016.

FLEGEL, K. M. Symptoms and signs of malaria. **Canadian Medical Association Journal**, v. 115, n. 5, p. 409–410, 4 set. 1976.

FORERO-PEÑA, D. A. et al. The clinical–epidemiological profile of malaria patients from Southern Venezuela, a critical hotspot in Latin America. **Malaria Journal**, v. 20, p. 375, 20 set. 2021.

FRANÇA, T. C. C.; SANTOS, M. G.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. **Química Nova**, v. 31, p. 1271–1278, 2008.

GARCIA, K. K. S. et al. Malaria time series in the extra-Amazon region of Brazil: epidemiological scenario and a two-year prediction model. **Malaria Journal**, v. 21, n. 1, p. 157, 31 maio 2022.

GARCIA, K. K. S. et al. Record Linkage for Malaria Deaths Data Recovery and Surveillance in Brazil. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 8, n. 12, p. 519, 14 dez. 2023.

GARCIA, K. K. S. et al. Is Brazil reaching malaria elimination? A time series analysis of malaria cases from 2011 to 2023. **PLOS Global Public Health**, v. 4, n. 1, p. e0002845, 31 jan. 2024.

GARCIA, K. K. S.; MIRANDA, C. B.; SOUSA, F. N. F. Procedures for health data linkage: applications in health surveillance. **Epidemiologia e Serviços de Saúde: Revista do Sistema Unico de Saúde do Brasil**, v. 31, n. 3, p. e20211272, 2022.

GOMES, A. P. et al. Malária grave por Plasmodium falciparum. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 23, p. 358–369, set. 2011.

GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA. Secretaria de Estado de Saúde. **Boletim epidemiológico da malária - Bahia**. 2018. Disponível em: <<https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2017/11/2018-Boletim-epidemiol%C3%B3gico-da-Mal%C3%A1ria-n.-01.pdf>>. Acesso em: 20 maio. 2024.

GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO. **Sesa informa fim do surto de malária em Vila Pavão e Barra de São Francisco**. 2018. Disponível em: <<https://www.es.gov.br/Noticia/sesa-informa-fim-do-surto-de-malaria-em-vila-pavao-e-barra-de-sao-francisco>>. Acesso em: 21 maio. 2024.

GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO. Secretaria de Estado de Saúde. **Malária Boletim Epidemiológico regional ES**. 2021. Disponível em: <<https://saude.es.gov.br/Media/sesa/Regionais%20de%20Sa%C3%BAde/Metropolitana/Boletim%20Epidemiol%C3%B3gico%20Mal%C3%A1ria%202021.pdf>>. Acesso em: 20 maio. 2024.

JUNQUEIRA, B. B.; MATHIAS, A. S. CASOS DE MALÁRIA EM GOIÁS NO ANO DE 2023: UMA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, IV Congresso Goiano de Infectologia. v. 28, p. 103781, 1 jul. 2024.

LESSA, F. J. D. et al. Novas metodologias para vigilância epidemiológica: uso do Sistema de Informações Hospitalares - SIH/SUS. **Informe Epidemiológico do Sus**, v. 9, p. 3–19, 2000.

LLANOS-CHEA, F. et al. Characteristics of Travel-Related Severe Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum Malaria in Individuals Hospitalized at a Tertiary Referral Center in Lima, Peru. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 93, n. 6, p. 1249–1253, 9 dez. 2015.

LOIOLA, C. C. P.; SILVA, C. J. M. DA; TAUIL, P. L. Controle da malária no Brasil: 1965 a 2001. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 11, p. 235–244, abr. 2002.

LOO, M. VAN DER et al. **stringdist: Approximate String Matching, Fuzzy Text Search, and String Distance Functions**. 7 nov. 2022. Disponível em: <<https://cran.r-project.org/web/packages/stringdist/>>. Acesso em: 24 set. 2023

LORENZ, C. et al. Spatial and temporal epidemiology of malaria in extra-Amazonian regions of Brazil. **Malaria Journal**, v. 14, n. 1, p. 408, 15 out. 2015.

MARQUES, R. et al. Climate change impacts on Anopheles (K.) cruzii in urban areas of Atlantic Forest of Brazil: Challenges for malaria diseases. **Acta Tropica**, v. 224, p. 106123, 1 dez. 2021.

NASCIMENTO, J. A. A.; GUIMARÃES, L. M.; CARVALHO-COSTA, F. A. Malaria epidemiology in the State of Piauí, Northeastern Brazil: a retrospective study with secondary data. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, p. 99–103, fev. 2016.

OLIVEIRA, N. C. et al. An Epidemiological Survey of Malaria Infection in Espírito Santo State, Brazil, from 2007 to 2017. **Parasitologia**, v. 3, n. 3, p. 215–222, set. 2023.

OLIVEIRA-FERREIRA, J. et al. Malaria in Brazil: an overview. **Malaria Journal**, v. 9, p. 115, 30 abr. 2010.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. **The 2030 agenda and the sustainable developmet goals: An opportunity for Latin America and the Caribbean.** 2018. Disponível em:

<<https://repositorio.cepal.org/server/api/core/bitstreams/6321b2b2-71c3-4c88-b411-32dc215dac3b/content>>

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. **Malaria and mobility.** 2019. Disponível em:

<https://www.iom.int/sites/g/files/tmzbdl486/files/our_work/DMM/Migration-Health/mhd_infosheet_malaria_and_mobility_17.04.2019.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2024

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Estratégia Técnica Mundial para o Paludismo 2016–2030 - OPAS/OMS.** 2015. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/node/64503>>. Acesso em: 27 abr. 2024.

ORLANDI, D. P.; JUNIOR, T. P. C.; ALMEIDA, J. E. F. **Sistema de Informações Hospitalares (SIH-SUS): revisão sobre qualidade da informação e utilização do banco de dados em pesquisas.** 2016. Disponível em: <<http://consad.org.br/wp-content/uploads/2016/06/Painel-12-03.pdf>>. Acesso em: 28 ago. 2022.

PEIXOTO, H. M. et al. Rapid diagnostic test for G6PD deficiency in Plasmodium vivax-infected men: a budget impact analysis based in Brazilian Amazon. **Tropical Medicine & International Health**, v. 22, n. 1, p. 21–31, 2017.

PINA-COSTA, A. et al. Malaria in Brazil: what happens outside the Amazonian endemic region. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 109, p. 618–633, ago. 2014.

PRICE, R. N. et al. Vivax malaria. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 77, n. 6 Suppl, p. 79–87, dez. 2007.

R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2023. Disponível em: <<https://www.R-project.org/>>

RAMASAMY, R. Zoonotic Malaria – Global Overview and Research and Policy Needs. **Frontiers in Public Health**, v. 2, p. 123, 18 ago. 2014.

RAWAL, D. An overview of natural history of the human malaria. **International Journal of Mosquito Research**, v. 7, n. 2, p. 08–10, 2020.

ROBINSON, D.; BRYAN, J.; ELIAS, J. **fuzzyjoin: Join Tables Together on Inexact Matching**. 15 maio 2020. Disponível em: <<https://cran.r-project.org/web/packages/fuzzyjoin/index.html>>. Acesso em: 24 set. 2023

ROCHA, M. S. et al. Notifiable Diseases Information System (SINAN): main features of tuberculosis notification and data analysis. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 1, 2020.

SAYERS, A. et al. Probabilistic record linkage. **International Journal of Epidemiology**, v. 45, n. 3, p. 954–964, jun. 2016.

SILVA, C. F.; LEITE, Á. J. M.; ALMEIDA, N. M. G. S. Linkage entre bancos de dados de nascidos vivos e óbitos infantis em município do Nordeste do Brasil: qualidade dos sistemas de informação. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, p. 1552–1558, jul. 2009.

SILVA, N. N. DA et al. Acesso da população negra a serviços de saúde: revisão integrativa. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, p. e20180834, 1 jun. 2020.

SAMARASEKERA, U. Climate change and malaria: predictions becoming reality. **The Lancet**, v. 402, n. 10399, p. 361–362, 29 jul. 2023.

SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL. Boletim epidemiológico da malária - Distrito Federal. **Subsecretaria de Vigilância à Saúde**, 2018. Disponível em:

<https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/572388/Boletim-no-01_2018_Malaria-.pdf>. Acesso em: 14 out. 2024

SIQUEIRA, A. M. et al. Plasmodium vivax Landscape in Brazil: Scenario and Challenges. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 95, n. 6 Suppl, p. 87–96, 28 dez. 2016.

SZKLO, M.; NIETO, J. **Epidemiology beyond the basics**. 4. ed. Burlington, Massachusetts: Jones & Bartlett: [s.n.]. 2019.

TRAMPUZ, A. et al. Clinical review: Severe malaria. **Critical Care**, v. 7, n. 4, p. 315–323, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Management of severe malaria: a practical handbook**. 3. ed. 2012. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241548526>>. Acesso em: 10 abr. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World malaria report 2023**. 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>>. Acesso em: 14 mar. 2024.

10. APÊNDICE A - Modelo completo de regressão logística multivariada

Tabela 1 – Modelo *full* de regressão logística multivariada (modelo completo), 2011 a 2019.

Variável	Odds Ratio	IC 95%		p-valor
		LI	LS	
Sexo				
Feminino (REF)				
Masculino	1,01	0,81	1,27	0,90
Gestante				
Não (REF)				
Sim	1,31	0,53	3,25	0,56
Raça/cor				
Amarela	1,72	0,72	4,09	0,22
Branca (REF)				
Indígena	0,68	0,14	3,34	0,64
Preta ou parda	1,22	1,03	1,45	0,02
Escolaridade				
Analfabeto	2,08	0,98	4,45	0,06
Ensino fundamental	2,49	1,95	3,17	< ,001
Ensino médio	1,76	1,40	2,23	< ,001
Educação superior (REF)				
Zona de residência				
Urbana	1,30	0,97	1,74	0,08
Rural (REF)				
Tipo de lâmina				
Busca Ativa (BA)	0,69	0,57	0,84	< ,001
Busca Passiva (BP) (REF)				
Local de infecção				
Infecção na região extra-amazônica (REF)				
Infecção na região amazônica	1,43	1,06	1,93	0,02
Importado de outros países	1,66	1,18	2,33	0,00
Atividade nos últimos 15 dias				
Atividades rurais (REF)				
Atividades de viagem/transporte	1,18	0,88	1,59	0,26
Construção de Estradas e Barragens	0,73	0,45	1,18	0,20
Doméstica	0,88	0,52	1,52	0,66
Garimpagem/Mineração	1,30	0,92	1,83	0,14
Outros	1,15	0,85	1,54	0,37
Espécie parasitária				
<i>P. vivax</i> (REF)				
<i>P. falciparum</i> e malária mista	1,43	1,15	1,76	< ,001

Outros (<i>P. ovale</i> e <i>P. malariae</i>)	0,59	0,24	1,46	0,25
Faixa etária				
0 a 9	1,53	0,58	4,05	0,39
10 a 19	0,97	0,66	1,42	0,86
20 a 39 (REF)				
40 a 59 – 20 a 39	0,92	0,77	1,10	0,37
60 ou mais – 20 a 39	0,97	0,71	1,32	0,85
Densidade parasitária				
Até uma cruz (1 a 500 parasitos por mm ³) (REF)				
Duas cruces (501 a 10,000 parasitos por mm ³)	1,50	1,24	1,81	< ,001
Três cruces (10,001 a 100,000 parasitos por mm ³)	2,23	1,72	2,90	< ,001
Quatro cruces (>100,000 parasitos por mm ³)	3,06	2,09	4,49	< ,001
Intervalo entre o início dos sintomas e o tratamento				
Até 48h (2d) (REF)				
3 a 7 dias	1,70	1,30	2,22	< ,001
8 dias ou mais	2,07	1,59	2,69	< ,001

Registros ignorados não foram contabilizados. Pseudo-R²: 0.0668. AIC: 3577. *Valores de p <0,05 são considerados estatisticamente significativos. IC – Intervalo de Confiança; LI – Limite Inferior; LS – Limite Superior.

11. APÊNDICE B - Script do software R para realização do Record Linkage

```
library(tidyverse)
library(lubridate)

MALAN = read.csv2("MALAN11-20.csv")

MALAN = select(MALAN, DT_NOTIFIC, SG_UF_NOT, ID_MUNICIP, DT_SIN_PRI,
  NM_PACIENT, DT_NASC, NU_IDADE_N, CS_SEXO,
  CS_GESTANT, CS_RACA, CS_ESCOL_N, NM_MAE_PAC,
  SG_UF, ID_MN_RESI, CS_ZONA, ID_PAIS,
  AT_ATIVIDA, AT_LAMINA, AT_SINTOMA, COUFINF,
  COPAISINF, COMUNINF, LOC_INF, DEXAME,
  RESULT, PMM, PCRUZ, TRA_ESQUEM, DSTRAESQUE, DTRATA)

MALAN = filter(MALAN, RESULT != "1")

variaves = c("DT_NOTIF", "UF_NOTIF", "MUN_NOTI", "DT_SINTO",
  "NM_PACI", "DT_NASCI", "ID_PACIE", "ID_DIMEA",
  "SEXO", "GESTANTE.", "RACA", "NIV_ESCO", "NM_MAE",
  "UF_RESID", "MUN_RESI", "LOC_RESI", "PAIS_RES",
  "COD_OCUP", "TIPO_LAM", "ID_LVC.", "SINTOMAS",
  "UF_INFEC", "PAIS_INF", "MUN_INFE", "LOC_INFE",
  "DT_EXAME", 'RES_EXAM', "QTD_PARA", "QTD_CRUZ", "ESQUEMA",
  "DT_TRATA")

SIH = read.csv2("SIH__Malária_2011_2020.csv")

SIH = select(SIH, sg_uf, nu_mun_hosp,
  dt_internacao, dt_saida, co_mot_saida, ds_descricao,
  dt_paciente_nascimento, no_paciente_nome, co_paciente_sexo,
  co_raca, raca, no_paciente_nome_mae, nu_paciente_logr_municipio,
  co_paciente_logr_uf, vl_paciente_idade, co_cid_principal,
  co_cid_secundario, co_cid_secundario_1, co_cid_secundario_2,
  co_cid_secundario_3, co_cid_secundario_4, co_cid_secundario_5,
  co_cid_secundario_6, co_cid_secundario_7, co_cid_secundario_8,
  co_cid_secundario_9, co_cid_obito, qt_diarias, qt_diarias_utl,
  qt_diarias_ui, complexidade, procedimento_principal,
  desc_procedimento_secundario, co_cnes)

library(stringr)
library(stringi)
library(fuzzyjoin)
library(stringdist)
library(abjutils)
library(Rcpp)

SINAN$NOME <- SINAN$NM_PACIENT
```

```

SINAN$NM_MAE <- SINAN$NM_MAE_PAC

SIH$NM_MAE <- SIH$no_paciente_nome_mae
SIH$DT_NASC <- SIH$dt_paciente_nascimento
SIH$NOME <- SIH$no_paciente_nome

SIH$DT_NASC <- dmy(SIH$DT_NASC)
SIH$DT_INTERN <- dmy(SIH$dt_internacao)
SIH$NU_ANO_INTERN <- year(SIH$DT_INTERN)
SIH$dt_paciente_nascimento <- dmy(SIH$dt_paciente_nascimento)
SIH$dt_internacao <- dmy(SIH$dt_internacao)
SIH$dt_saida <- dmy(SIH$dt_saida)
SIH$UF_INTERN <- SIH$sg_uf

SIH = filter(SIH, SIH$NU_ANO_INTERN != "2010")
SIH = filter(SIH, SIH$NU_ANO_INTERN != "2020")

SINAN$DT_NASC <- dmy(SINAN$DT_NASC)
SINAN$DT_NOTIFIC <- dmy(SINAN$DT_NOTIFIC)
SINAN$DT_NOTIFIC2 <- SINAN$DT_NOTIFIC
SINAN$DT_NOTIF <- SINAN$DT_NOTIFIC
SINAN$DT_SIN_PRI <- dmy(SINAN$DT_SIN_PRI)
SINAN$DEXAME <- dmy(SINAN$DEXAME)
SINAN$DTRATA <- dmy(SINAN$DTRATA)

SINAN = filter(SIH, SIH$NU_ANO != "2010")
SINAN = filter(SIH, SIH$NU_ANO != "2020")

SIH$NOME <- str_replace_all(SIH$NOME, "\\ DA |,|;|:|-|1|2|3|4|5|6|7|8|9|0| DE | DO
| DAS | DOS | |IGNORADO|IGNORADA| KG | TEL | OBS | TL | FONE | PESO ", " ")
SIH$NOME = rm_accent(SIH$NOME)

SIH$NM_MAE <- str_replace_all(SIH$NM_MAE, "\\ DA |,|;|:|-|1|2|3|4|5|6|7|8|9|0| DE |
DO | DAS | DOS | |IGNORADO|IGNORADA| KG | TEL | OBS | TL | FONE | PESO ", " ")
SIH$NM_MAE = rm_accent(SIH$NM_MAE)

SINAN$NOME <- str_replace_all(SINAN$NOME, "\\ DA |,|;|:|-|1|2|3|4|5|6|7|8|9|0| DE |
DO | DAS | DOS | |IGNORADO|IGNORADA| KG | TEL | OBS | TL | FONE | PESO ", " ")
SINAN$NOME = rm_accent(SINAN$NOME)

SINAN$NM_MAE <- str_replace_all(SINAN$NM_MAE, "\\ DA |,|;|:|-|1|2|3|4|5|6|7|8|9|0|
DE | DO | DAS | DOS | |IGNORADO|IGNORADA| KG | TEL | OBS | TL | FONE | PESO ", " ")
SINAN$NM_MAE = rm_accent(SINAN$NM_MAE)

SIH_Extra <- SIH[SIH$sg_uf %in% c("AL", "BA", "CE", "DF",
                                "ES", "GO", "MG", "MS",
                                "PB", "PE", "PI", "PR",
                                "RJ", "RN", "RS", "SC",

```

```

      "SE", "SP"), ]

SIH_Extra = data.frame(NOME = sub(".*", "", SIH_Extra$NOME),
                      SOBRENOME = sub("^\\S* ", "", SIH_Extra$NOME),
                      SIH_Extra[-1])

SIH_Extra$NOME_BACKUP = SIH_Extra$NOME

SIH_Extra = data.frame(Nome_MAE = sub(".*", "", SIH_Extra$NM_MAE),
                      SOBRENOME_MAE = sub("^\\S* ", "", SIH_Extra$NM_MAE),
                      SIH_Extra[-1])

SINAN = data.frame(NOME = sub(".*", "", SINAN$NOME),
                  SOBRENOME = sub("^\\S* ", "", SINAN$NOME),
                  SINAN[-1])

SINAN$NOME_BACKUP = SINAN$NOME

SINAN = data.frame(NM_MAE_1 = sub(".*", "", SINAN$NM_MAE),
                  SOBRENOME_MAE = sub("^\\S* ", "", SINAN$NM_MAE),
                  SINAN[-1])

SINAN = data.frame(Nome_MAE = sub(".*", "", SINAN$NM_MAE),
                  SOBRENOME_MAE = sub("^\\S* ", "", SINAN$NM_MAE),
                  SINAN[-1])

SIH_Extra <- SIH_Extra %>%
  mutate(ID = paste0("SIH_", formatC(row_number(), width = nchar(2044), flag = "0"))))
SINAN <- SINAN %>%
  mutate(ID = paste0("SINAN_", formatC(row_number(), width = nchar(7228), flag = "0"))))

#CONFIGURANDO PARAMETROS PARA O LINKAGE PROBABILISTICO

### Criando objeto para calcular a distancia do string - deve ser menor que 4 - The
Levenshtein distance of the Names must be less than 4
dist_DT_NASC <- function(left, right) {
  stringdist(left, right) < 2
}

### Criando objeto para calcular a distancia do string - deve ser menor que 4 - The
Levenshtein distance of the Names must be less than 4
dist4 <- function(left, right) {
  stringdist(left, right) < 3
}

```

```

### Criando objeto para calcular a distancia do string - deve ser menor que 0.5 - The cosine
distance of (q=2) of the Surnames must be less than 0.5
dist05 <- function(left, right) {
  stringdist(left, right, method="cosine", q=2) < 0.5
}

```

```

# REALIZANDO A VINCULACAO DE DADOS DO BANCO DO SIH, AO BANCO DO SINAN
# Removendo espaços em branco do final das palavras na variável SOBRENOME_MAE
SIH_Extra$SOBRENOME_MAE <- trimws(SIH_Extra$SOBRENOME_MAE)
SIH_Extra$SOBRENOME <- trimws(SIH_Extra$SOBRENOME )
SINAN$SOBRENOME_MAE <- trimws(SINAN$SOBRENOME_MAE )
SINAN$SOBRENOME <- trimws(SINAN$SOBRENOME )

```

```

SIH_Extra = select(SIH_Extra, ID, NOME_BACKUP ,SOBRENOME, Nome_MAE
,SOBRENOME_MAE,DT_NASC,
      NU_ANO_INTERN, dt_internacao,dt_saida ,
      NOME.1,no_paciente_nome ,no_paciente_nome_mae ,NM_MAE,
dt_paciente_nascimento,
      co_cnes, nu_mun_hosp,
      co_mot_saida,ds_descricao,
      co_paciente_sexo,co_raca,
      raca,nu_paciente_logr_municipio,
      co_paciente_logr_uf,vl_paciente_idade,co_cid_principal,
      co_cid_secundario, co_cid_secundario_1,co_cid_secundario_2,
      co_cid_secundario_3,co_cid_secundario_4,co_cid_secundario_5,
      co_cid_secundario_6,co_cid_secundario_7,co_cid_secundario_8,
      co_cid_secundario_9,co_cid_obito,qt_diarias,
      qt_diarias_uti,qt_diarias_ui,complexidade,
      procedimento_principal,desc_procedimento_secundario, UF_INTERN)

```

```

SINAN$NU_ANO = year(SINAN$DT_NOTIF)
SINAN$DT_NASCI = SINAN$DT_NASC

```

```

SINAN = select(SINAN,
ID,NOME_BACKUP,SOBRENOME,Nome_MAE,SOBRENOME_MAE,DT_NASC,
      NU_ANO,DT_NOTIFIC2,DT_NOTIF,
      NOME.1,NM_PACIENT,NM_MAE_PAC,NM_MAE,DT_NASCI,
      SG_UF_NOT,ID_MUNICIP,DT_SIN_PRI,
      NU_IDADE_N,CS_SEXO,CS_GESTANT,CS_RACA,
      CS_ESCOL_N,SG_UF,ID_MN_RESI,CS_ZONA,ID_PAIS,
      AT_ATIVIDA,AT_LAMINA,AT_SINTOMA,COUFINF,COPAISINF,COMUNINF,
      LOC_INF,DEXAME,RESULT,PMM,PCRUZ,TRA_ESQUEM,DSTRAESQUE,DTRATA)

```

```

SINAN_extra = filter(SINAN, SINAN$SG_UF_NOT %in% c(22,      23,      24,      25,      26,
      27,      28,
      29, 31,      32,      33,      35,      41,      42,

```

```

43, 50, 52, 53) )

SINAN_extra = SINAN

SIH_Extra$NOME_BACKUP = as.factor(SIH_Extra$NOME_BACKUP)
SIH_Extra$SOBRENOME = as.factor(SIH_Extra$SOBRENOME)
SIH_Extra$Nome_MAE = as.factor(SIH_Extra$Nome_MAE)
SIH_Extra$SOBRENOME_MAE = as.factor(SIH_Extra$SOBRENOME_MAE)

SINAN_extra$NOME_BACKUP = as.factor(SINAN_extra$NOME_BACKUP)
SINAN_extra$SOBRENOME = as.factor(SINAN_extra$SOBRENOME)
SINAN_extra$Nome_MAE = as.factor(SINAN_extra$Nome_MAE)
SINAN_extra$SOBRENOME_MAE = as.factor(SINAN_extra$SOBRENOME_MAE)

#####
rightjoin_SIH_extra_SINAN = fuzzy_right_join(SIH_Extra, SINAN_extra,
  by = c("NOME_BACKUP" ,
        "SOBRENOME" ,
        "Nome_MAE" ,
        "SOBRENOME_MAE",
        "DT_NASC" ),
  match_fun = c("NOME_BACKUP" = dist4,
                "SOBRENOME" = dist05,
                "Nome_MAE" = dist4,
                "SOBRENOME_MAE" = dist05,
                "DT_NASC" = dist_DT_NASC))

join_ful_SIH_extra_SINAN = fuzzy_full_join(SIH_Extra, SINAN_extra,
  by = c("NOME_BACKUP" ,
        "SOBRENOME" ,
        "Nome_MAE" ,
        "SOBRENOME_MAE",
        "DT_NASC" ),
  match_fun = c("NOME_BACKUP" = dist4,
                "SOBRENOME" = dist05,
                "Nome_MAE" = dist4,
                "SOBRENOME_MAE" = dist05,
                "DT_NASC" = dist_DT_NASC))

write.csv2(rightjoin_SIH_extra_SINAN , "rightjoin_SIH_extra_SINAN__04-01-2024.csv")

```

12. APÊNDICE C - Variáveis utilizadas dos sistemas de informação Sinan e SIH

Quadro 1 – Relação das variáveis do sistema de informação Sinan utilizadas e categorias.

Variável Sinan	Categoria/Unidade de medida	Descrição
dt_notific	Quantitativa contínua (tempo)	Data da notificação
sg_uf_not	Qualitativa nominal (texto)	Unidade Federativa de notificação do caso
id_municip	Qualitativa nominal (texto)	Município de notificação do caso
dt_sin_pri	Quantitativa contínua (tempo)	Data do início dos sintomas
nm_pacient	Qualitativa nominal (texto)	Nome do paciente
dt_nasc	Quantitativa contínua (tempo)	Data de nascimento do paciente
nu_idade_n	Quantitativa discreta (número inteiro)	Idade do paciente
cs_sexo	Qualitativa nominal (texto)	Sexo do paciente
cs_gestant	Qualitativa nominal (texto)	Situação gestacional em mulheres
cs_raca	Qualitativa nominal (texto)	Raça do paciente
cs_escol_n	Qualitativa ordinal (texto)	Nível de escolaridade do paciente
nm_mae_pac	Qualitativa nominal (texto)	Nome da mãe do paciente
sg_uf	Qualitativa nominal (texto)	Unidade Federativa de residência do paciente
id_mn_resi	Qualitativa nominal (texto)	Município de residência do paciente
cs_zona	Qualitativa nominal (texto)	Zona de residência do paciente (rural, urbana, garimpo, indígena ou assentamento)
id_pais	Qualitativa nominal (texto)	País de residência do paciente
at_ativida	Qualitativa nominal (texto)	Principal atividade executada nos últimos 15 dias pelo paciente (caça, pesca, motorista, garimpagem, dentre outros)
at_lamina	Qualitativa nominal (texto)	Tipo de realização do exame (busca ativa, passiva ou lâmina de verificação de cura)
at_sintoma	Qualitativa nominal (dicotômica)	Ocorrência de sintomas
coufinf	Qualitativa nominal (texto)	Provável Unidade Federativa de infecção
copaisinf	Qualitativa nominal (texto)	Provável país de infecção
comuninf	Qualitativa nominal (texto)	Provável município de infecção

result	Qualitativa nominal (texto)	Resultado do exame, de acordo com a espécie parasitária
pcruz	Qualitativa ordinal (texto)	Quantidade de parasitos por mm ³ de sangue em cruzeiros
dtrata	Quantitativa contínua (tempo)	Data do início do tratamento

Fonte: elaboração própria.

Quadro 2 – Relação das variáveis do sistema de informação SIH/SUS utilizadas e categorias.

SIH/SUS	Categoria/Unidade de medida	Descrição
co_cnes	Qualitativa nominal (texto)	Código do CNES do hospital de internação
sg_uf	Qualitativa nominal (texto)	Código da Unidade Federativa do hospital de internação
nu_mun_hosp	Qualitativa nominal (texto)	Município de internação
dt_internacao	Quantitativa contínua (tempo)	Data da internação
dt_saida	Quantitativa contínua (tempo)	Data do fim da internação
co_mot_saida e ds_descricao	Qualitativa nominal (texto)	Motivo da saída (alta, óbito ou transferência)
dt_paciente_nascimento	Quantitativa contínua (tempo)	Data de nascimento do paciente
no_paciente_nome	Qualitativa nominal (texto)	Nome do paciente
co_paciente_sexo	Qualitativa nominal (texto)	Sexo do paciente
co_raca e raca	Qualitativa nominal (texto)	Raça do paciente
no_paciente_nome_mae	Qualitativa nominal (texto)	Nome da mãe do paciente
nu_paciente_logr_municipio	Qualitativa nominal (texto)	Município de residência do paciente
co_paciente_logr_uf	Qualitativa nominal (texto)	Unidade Federativa de residência do paciente
vl_paciente_idade	Quantitativa discreta (número inteiro)	Idade do paciente
co_cid_principal	Qualitativa nominal (texto)	CID principal de internação
co_cid_secundario	Qualitativa nominal (texto)	CID secundário de internação
co_cid_secundario_1	Qualitativa nominal (texto)	CID secundário de internação
co_cid_secundario_2	Qualitativa nominal (texto)	CID secundário de internação
co_cid_secundario_3	Qualitativa nominal (texto)	CID secundário de internação
co_cid_secundario_4	Qualitativa nominal (texto)	CID secundário de internação
co_cid_secundario_5	Qualitativa nominal (texto)	CID secundário de internação
co_cid_secundario_6	Qualitativa nominal (texto)	CID secundário de internação
co_cid_secundario_7	Qualitativa nominal (texto)	CID secundário de internação
co_cid_secundario_8	Qualitativa nominal (texto)	CID secundário de internação
co_cid_secundario_9	Qualitativa nominal (texto)	CID secundário de internação
co_cid_obito	Qualitativa nominal (texto)	CID do óbito

qt_diarias	Quantitativa discreta (número inteiro)	Número de diárias de internação
qt_diarias_uti	Quantitativa discreta (número inteiro)	Número de diárias de internação em Unidade de Terapia Intensiva
qt_diarias_ui	Quantitativa discreta (número inteiro)	Número de diárias de internação em Unidade de Internação

Fonte: elaboração própria.

13. APÊNDICE D - Artigo científico da dissertação em formato de revista científica

Revista destino: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

TÍTULO: Fatores associados a internações por malária na região não endêmica brasileira: Um estudo caso-controle na região extra-amazônica de 2011 a 2019.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A malária é uma doença infecciosa aguda causada por protozoários e transmitida através da picada do mosquito *Anopheles*. No Brasil, a maior parte da transmissão ocorre na região amazônica, ocorrendo casos importados e surtos esporádicos na região extra-amazônica. A baixa ocorrência nessa região acaba resultando na demora no diagnóstico e tratamento da doença, gerando casos graves e internações. **OBJETIVOS:** Descrever internações por malária na região extra-amazônica brasileira e analisar os fatores associados à internação por malária na região, de 2011 a 2019. **MÉTODOS:** Estudo do tipo caso-controle com dados do Sistema de Agravos de Notificação (Sinan), e internações do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) da região extra-amazônica brasileira, de 2011 a 2019. Foram considerados casos os pacientes internados por malária registrados no SIH/SUS e controles os pacientes notificados com malária no Sinan sem registro de internação pela doença. Foram utilizadas técnicas de *linkage* probabilístico. Para análise das associações foi utilizado *Odds Ratio* com 95% de Intervalo de Confiança (IC) e nível de significância $p < 0,05$. **RESULTADOS:** Com 1.436 casos e 4.540 controles, observou-se que os principais fatores associados às internações identificados foram: raça/cor preta ou parda; baixa escolaridade; infecção na

região amazônica ou outros países; infecção por *P. falciparum* e malária mista; tratamento tardio; e como fator de proteção lâmina feita por busca ativa.

CONCLUSÕES: A falta de acesso ao diagnóstico e tratamento leva a rápida deterioração da situação clínica do paciente. Para evitar internações e óbitos por malária na região extra-amazônica, é necessário sensibilizar a vigilância e pacientes advindos de países endêmicos e da região amazônica brasileira para suspeitar de malária. Neste sentido, recomenda-se a expansão da rede de diagnóstico de malária, aliada a uma estratégia efetiva de comunicação em saúde e saúde/medicina do viajante, para identificar de forma oportuna os doentes e evitar o agravamento dos casos.

Palavras-chave: Malária; Malária grave; Internações; Região extra-amazônica; Vigilância epidemiológica; Epidemiologia.

INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa responsável por elevada morbidade e mortalidade no mundo, especialmente em regiões tropicais e subtropicais (FRANÇA; SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008). Em 2022, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, 249 milhões de casos novos da doença foram notificados em 85 países, sendo aproximadamente 97,0% deles causados pelo *P. falciparum*. Ocorreram ainda, no total, mais de 608 mil óbitos (WHO, 2023). A malária é endêmica em 21 países da região das américas, com o Brasil contribuindo com 42% de todos os casos notificados na América Latina e no Caribe (FERREIRA; CASTRO, 2016). Em 2022 o Brasil notificou um total de 131.224 casos novos de malária. Do total de casos transmitidos localmente (128.957), 20.325 foram de malária por *P. falciparum* e malária mista, quando há infecção de *P. falciparum* e outra espécie de plasmódio (BRASIL, 2024b).

No Brasil, a transmissão de malária predomina na região amazônica, composta pelos estados da Região Norte (Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins), Maranhão e Mato Grosso. Nesta região, são

notificados mais de 99% dos casos de malária do país. Na região extra-amazônica, composta pelos demais estados, mais de 90% dos casos notificados foram importados da região amazônica ou outros países endêmicos (BRASIL, 2021). A baixa transmissão nos estados da região extra-amazônica traz um desafio para a vigilância da doença nessa região do país, criando um efeito de perda de sensibilidade da vigilância, fazendo com que cidadãos e profissionais de saúde não associem os sintomas à doença (LORENZ et al., 2015).

Dos casos de malária diagnosticados na região extra-amazônica, apenas 19% são tratados dentro de 48 horas após o início dos sintomas. Já na região amazônica, onde a suspeita de malária é mais frequente, esse valor chega a 60%. A demora na suspeição, e por consequência do tratamento, pode explicar a alta proporção de casos graves de malária em áreas não endêmicas. O que se observa é que na região, extra-amazônica, a letalidade chega a ser 72 vezes maior que na região amazônica (LORENZ et al., 2015; BRASIL, 2024b).

Em 2022, de acordo com dados do Ministério da Saúde, foram registradas 2.114 internações por malária no Brasil. Isso representou aproximadamente 1,6% dos casos de malária notificados no país naquele ano. Cerca de 10,5% (223) dessas internações ocorreram na região extra-amazônica (BRASIL, 2024b). A maioria dos casos graves são causados pelo *P. falciparum*, havendo ainda relatos de infecções graves pelo *Plasmodium vivax*. O risco aumenta caso o tratamento seja tardio, levando a altas parasitemias (TRAMPUZ et al., 2003; WHO, 2012). Em muitas situações, casos graves de malária necessitam de internação e podem levar ao óbito (FRANÇA; SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008; GOMES et al., 2011).

A notificação de casos de malária no Brasil, atualmente, é feita em dois sistemas diferentes. Estados da região amazônica notificam no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica - Malária (Sivep-Malária) (BRASIL, 2024c) e estados da região extra-amazônica notificam no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) (BRASIL, 2024d). As internações por malária são registradas no Sistema de Informações

Hospitais do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) (BRASIL, 2024e). O SIH/SUS abarca exclusivamente internações realizadas na rede de serviços financiadas pelo governo (SUS), tendo uma cobertura nacional estimada de 70 a 80% (ORLANDI; JUNIOR; ALMEIDA, 2016).

O presente trabalho visa descrever os casos e internações da região extra-amazônica e analisar os fatores associados às internações por malária nessa região, tema de extrema importância para o planejamento de ações de saúde pública e capaz de fornecer informações valiosas sobre a necessidade de adequação das respostas do sistema de saúde local. Para abordar esses aspectos, este estudo combinará dados epidemiológicos e sociodemográficos, utilizando de análises estatísticas. Espera-se que os resultados deste trabalho contribuam para uma melhor compreensão dos determinantes das internações por malária na região extra-amazônica e apoiem o desenvolvimento de estratégias de controle direcionadas.

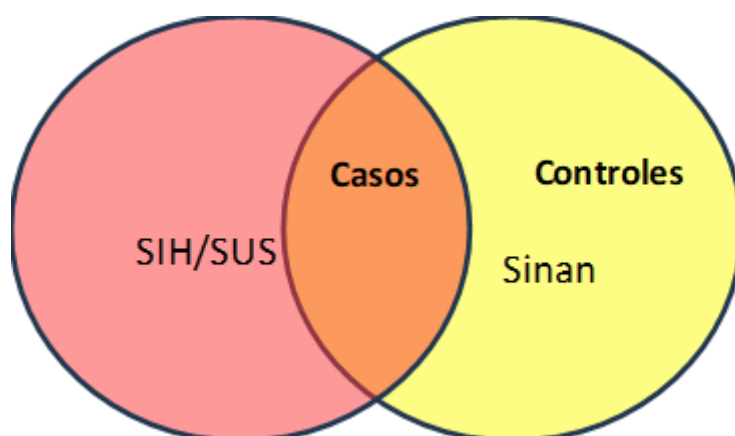
MÉTODOS

Foi realizado um estudo do tipo caso-controle para analisar fatores associados à internação por malária na região extra-amazônica do Brasil (estados do 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 e Sergipe), de 2011 a 2019. O estudo foi realizado com dados secundários provenientes dos sistemas de informação: Sinan e SIH/SUS, dos anos de 2011 a 2019.

Foi considerada para as análises a data efetiva de internação até o ano de 2019. Devido a disponibilidade das informações a partir de uma base de dados secundária, não foram utilizadas de técnicas de amostragem.

Para identificação dos casos e dos controles, foram realizadas técnicas de vinculação de bancos de dados (*record linkage*), sendo utilizado o *linkage* probabilístico (GARCIA; MIRANDA; SOUSA, 2022; SAYERS et al., 2016; SILVA; LEITE; ALMEIDA, 2009). Considerando apenas as notificações do

Sinan e as internações por malária registradas nos estados da região extra-amazônica, internações por malária em que o caso tenha sido notificado no Sivep-Malária e notificações do Sinan em que o paciente tenha sido internado em estados da região amazônica não foram incluídos como casos.



Fonte: Elaboração própria.

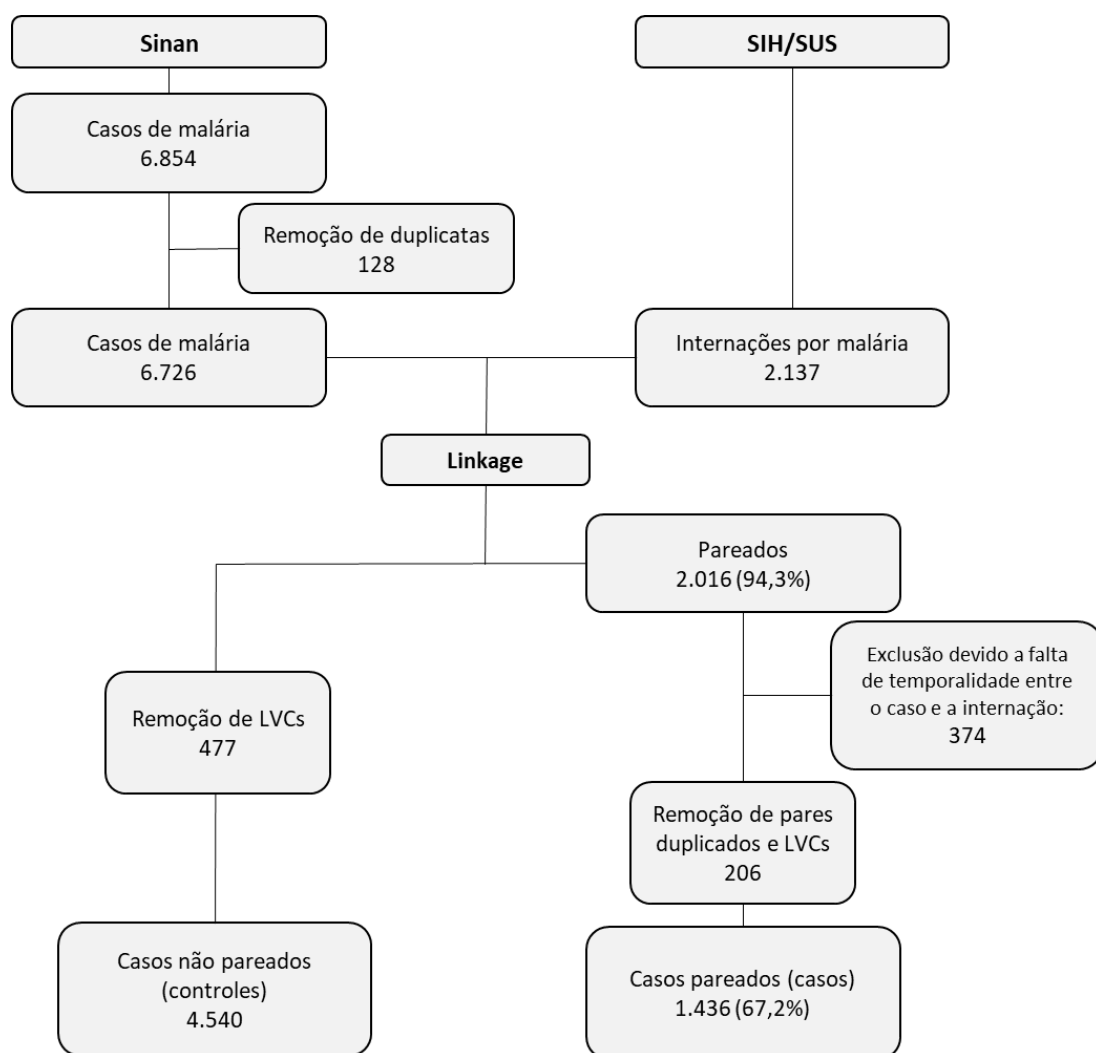
Figura 1 – Diagrama do processo de *linkage* com a distribuição dos casos e controles do estudo.

Para o processo de *linkage* dos dados foram utilizadas as seguintes variáveis: primeiro nome do paciente, sobrenome do paciente, primeiro nome da mãe, sobrenome da mãe e data de nascimento, presentes nos dois sistemas (Sinan e SIH/SUS). O processo de *record linkage* probabilístico foi feito utilizando *software* de análises estatísticas R e RStudio (R CORE TEAM, 2023) e os parâmetros a serem utilizados na vinculação foram desenvolvidos pela equipe de pesquisadores, sendo descritos com mais detalhes por Garcia et. al (GARCIA et al., 2023).

Foi feita revisão manual dos pares vinculados pelos pesquisadores envolvidos e posteriormente os dados foram anonimizados. Foi feita ainda a revisão de pares duplicados, onde a internação do paciente foi vinculada a dois ou mais casos de malária, sendo mantidos os pares cujo episódio de malária foi mais próximo à internação, de modo a obter os dados epidemiológicos relativos à internação do paciente. Foram excluídas as Lâminas de Verificação de Cura (LVC).

Para inclusão dos casos, foram consideradas as internações que tiveram como diagnóstico principal ou diagnóstico secundário a malária, códigos B50 a B54 da décima revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Foi considerado caso os pares que tinham o intervalo entre o início dos sintomas do caso de malária e a internação, entre 53 dias antes e 4 dias após a internação, baseado em estudo de Llanos-Chea et al. (2015). Utilizando este recorte, garante-se uma temporalidade entre o último episódio da doença e o desencadeamento da internação, sendo possível assim medir de forma mais apurada seus fatores associados.

Para controles foram considerados os casos confirmados de malária notificados no Sinan, ou seja, todos os notificados na região extra-amazônica, que não foram considerados casos na mesma janela de intervalo de tempo em dias. O fluxograma detalhado do processo de vinculação dos dados pode ser conferido na Figura 2.



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 2 – Fluxograma do *record linkage* realizado e seleção dos casos e controles do estudo.

As variáveis foram analisadas ainda de forma quantitativa, com medidas de estatística descritiva e analítica. As análises descritivas foram feitas segundo características de tempo, pessoa e lugar. Os mapas quantitativos foram construídos a partir da distribuição dos dados em quartis e os de volume (círculos) a partir das quebras naturais. Mapas de fluxos foram construídos definindo como origem o município de residência e como destino o município de internação, gerando os fluxos/trânsito.

Para análise dos fatores associados às internações, foi utilizada a medida de associação *Odds Ratio* (OR) com 95% de intervalo de confiança (IC) e nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Foram feitos testes de qui-quadrado junto à OR e posteriormente realizada análise de regressão logística múltipla, sendo avaliado o desfecho de internação. O modelo final foi construído incluindo todas as variáveis e removendo, uma a uma, as variáveis que não foram estatisticamente significativas. Foram desconsideradas as variáveis com categoria de preenchimento “Ignorado”. As análises estatísticas foram feitas utilizando *software* RStudio (2023.03.0+386) e Jamovi (2.3.28). Foram utilizados ainda os *softwares* QGIS 3.16 para elaboração de mapas e Excel 365 e *Tableau* 2024.1 para elaboração de gráficos e tabelas.

Considerando a Resolução CNS Nº 510, de 7 de abril de 2016, foi feita submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília (CEP/UnB). A aprovação para manuseio dos dados para o *linkage* da pesquisa consta do parecer consubstanciado do CEP/UnB de número 5.008.210. Foram tomadas medidas para mitigação de risco de exposição dos dados pessoais, em conformidade com as disposições da Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD) – Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2018.

RESULTADOS

Descrição do cenário epidemiológico de casos e internações

De 2011 a 2019 foram registradas 6.195 notificações de malária na região extra-amazônica. Considerando a distribuição dos casos, os estados que mais notificaram casos de malária foram São Paulo (23,1%), Rio de Janeiro (11,4%), Minas Gerais (9,8%), Espírito Santo (9,0%) e Goiás (8,0%), tendo São Paulo liderado em todos os anos. Em relação aos municípios, as notificações são bastante distribuídas. Apesar disso, observa-se uma concentração maior em capitais como São Paulo (10,6%), Rio de Janeiro (9,8%), Goiânia (5,3%), Brasília (3,9%) e Belo Horizonte (3,7%).

O perfil predominante nos casos foi de pessoas do sexo masculino (78,2%), de raça/cor preta ou parda (47,0%), com idade entre 20 e 39 anos

(47,9%). A maioria era residente da região extra-amazônica (87,8%) e, em relação ao local de infecção, a maior parte relatou provável infecção na região amazônica (47,4%). A atividade mais relatada foi de atividades de viagem/transporte, com 35,9%, sendo a espécie mais prevalente a *P. vivax* (63,0%) com parasitemia (densidade parasitária) de até uma cruz (43,7%). Observou-se que a maioria das notificações (38,3%) levaram de 3 a 7 dias a partir do início dos sintomas para iniciar o tratamento.

De 2011 a 2019, foram registradas 2.137 internações, considerando todas as internações que registraram como CID principal ou secundário a malária e cuja internação ocorreu na região extra-amazônica.

Considerando toda a série analisada, a maior parte das internações ocorreram em São Paulo (30,2%), seguido do Piauí (9,9%) e Goiás (8,0%). O estado de São Paulo liderou em todos os anos da série, sendo o estado com mais internações (Tabela 3). Entretanto, quando se considera as taxas de internação, o estado do Piauí lidera, com 0,74 internações por malária a cada 100.000 habitantes, seguido de Goiás, com 0,29 e Distrito Federal, com 0,22. A média da taxa de internações na região extra-amazônica foi de 0,14 internações para cada 100 mil habitantes (Figura 3).

Tabela 1 - Internações por malária, taxa anual e no período, por UF da região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.

Ano	2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		Período	
UF	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa
AL	2	0,06	5	0,16	7	0,21	2	0,06	2	0,06	1	0,03	7	0,21	0	0,00	1	0,03	3	0,09
BA	6	0,04	10	0,07	7	0,05	5	0,03	6	0,04	5	0,03	2	0,01	59	0,40	7	0,05	12	0,08
CE	6	0,07	8	0,09	6	0,07	6	0,07	6	0,07	8	0,09	7	0,08	5	0,06	2	0,02	6	0,07
DF	9	0,34	10	0,38	4	0,14	5	0,18	7	0,24	3	0,10	6	0,20	10	0,34	5	0,17	7	0,23
ES	9	0,25	6	0,17	3	0,08	5	0,13	4	0,10	3	0,08	3	0,07	3	0,08	3	0,07	4	0,11
GO	18	0,30	28	0,45	14	0,22	17	0,26	16	0,24	18	0,27	9	0,13	23	0,33	28	0,40	19	0,29
MG	23	0,12	19	0,10	12	0,06	16	0,08	5	0,02	17	0,08	22	0,10	21	0,10	15	0,07	17	0,08
MS	13	0,52	11	0,44	9	0,35	1	0,04	3	0,11	5	0,19	5	0,18	2	0,07	3	0,11	6	0,22
PB	7	0,18	1	0,03	8	0,20	0	0,00	3	0,08	1	0,03	0	0,00	2	0,05	24	0,60	5	0,13
PE	8	0,09	7	0,08	2	0,02	2	0,02	3	0,03	12	0,13	15	0,16	8	0,08	5	0,05	7	0,07
PI	55	1,75	40	1,27	44	1,38	17	0,53	8	0,25	17	0,53	8	0,25	7	0,21	15	0,46	23	0,73
PR	36	0,34	18	0,17	19	0,17	9	0,08	14	0,13	4	0,04	12	0,11	14	0,12	15	0,13	16	0,14
RJ	20	0,12	10	0,06	27	0,16	11	0,07	15	0,09	6	0,04	10	0,06	16	0,09	17	0,10	15	0,09
RN	12	0,38	11	0,34	7	0,21	6	0,18	5	0,15	3	0,09	7	0,20	6	0,17	5	0,14	7	0,20
RS	9	0,08	6	0,06	7	0,06	9	0,08	5	0,04	4	0,04	1	0,01	5	0,04	4	0,04	6	0,05
SC	9	0,14	18	0,28	20	0,30	14	0,21	10	0,15	2	0,03	11	0,16	20	0,28	12	0,17	13	0,19
SE	3	0,14	2	0,09	1	0,05	1	0,05	1	0,04	1	0,04	2	0,09	1	0,04	1	0,04	1	0,07
SP	88	0,21	67	0,16	84	0,19	84	0,19	71	0,16	65	0,15	52	0,12	62	0,14	72	0,16	72	0,16
Total	333	0,20	277	0,17	281	0,16	210	0,12	184	0,10	175	0,10	179	0,10	264	0,15	234	0,13	237	0,14

Fonte: SIH/SUS e IBGE. *N internações trata-se da média arredondada, portanto, a média total pode não ser igual ao somatório das médias. Taxas por UF de internação.

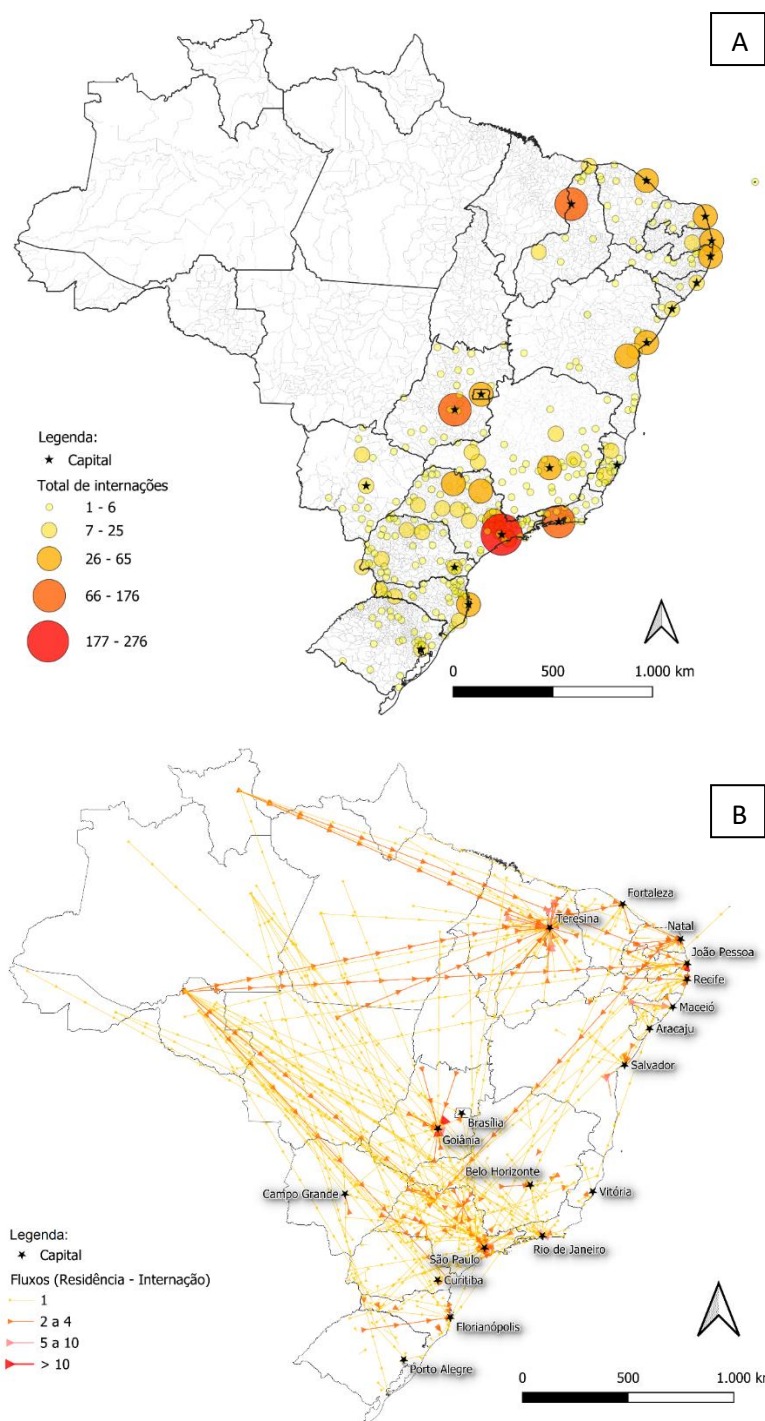
A maior parte das internações foram em pacientes do sexo masculino (77,0%), de raça/cor preta ou parda (45,6%), de 20 a 39 anos (45,1%). A espécie parasitária mais notificada foi malária não especificada (46,0%). As internações ocorreram principalmente na região sudeste (45,2%), na rede pública (71,8%) e em pacientes residentes da região extra-amazônica (94,2%). Apenas 2,4% das internações foram a óbito. O ano que registrou mais óbitos foi 2016, ano em que foram registrados menos casos. A maior parte dos óbitos foi do sexo masculino (57,7%), de raça/cor branca (38,5%) de 40 a 59 anos (44,2%) e com malária diagnosticada como não especificada (42,3%) seguido de malária por *P. falciparum* (32,7%). A descrição do perfil das internações e óbitos no período analisado consta na Tabela 2.

Tabela 2 - Descrição das internações por malária notificados no SIH/SUS em estados da região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.

Variável	Internações N = 2.137	%
Ano		
2011	333	15,6%
2012	277	13,0%
2013	281	13,1%
2014	210	9,8%
2015	184	8,6%
2016	175	8,2%
2017	179	8,4%
2018	264	12,4%
2019	234	10,9%
Sexo		
Feminino	491	23,0%
Masculino	1.646	77,0%
Raça/cor		
Preta ou parda	974	45,6%
Branca	722	33,8%
Amarela	33	1,5%
Indígena	1	0,0%
Ignorado	407	19,0%
Faixa etária		
Menor que 1	29	1,4%
1 a 9	92	4,3%
10 a 19	136	6,4%
20 a 39	965	45,2%
40 a 59	737	34,5%
60 ou mais	178	8,3%
Espécie parasitária		
Malária NE	983	46,0%
<i>P. vivax</i>	518	24,2%
<i>P. falciparum</i>	497	23,3%
<i>P. malariae</i>	123	5,8%
<i>P. ovale</i>	14	0,7%
<i>P. de macacos</i>	2	0,1%
Região de internação		
Centro-oeste	282	13,2%
Nordeste	582	27,2%
Sudeste	966	45,2%
Sul	307	14,4%
Natureza jurídica do hospital		
Serviço Público	1.534	71,8%
Serviço Privado	601	28,1%
Região de residência		
Região amazônica	123	5,8%
Região extra-amazônica	2.014	94,2%

Fonte: SIH/SUS.

A maioria das internações ocorreram nas capitais dos estados, totalizando 52,7% das internações. As exceções foram os estados da Bahia, em que o município que registrou mais internações foi Wenceslau Guimarães, e Espírito Santo, em que a maioria das internações ocorreram no município de Domingos Martins (Figura 3a). Observa-se um grande fluxo das internações para as capitais da região extra-amazônica (Figura 3b). Do total de internações na região extra-amazônica, de acordo com dados do SIH/SUS, 91,6% (1.958) ocorreram na UF de residência do paciente e, considerando o município, 58,2% (893) das internações ocorreram no município de residência do paciente. Das internações que não ocorreram no município de residência, 56,1% (501) se deram em capitais. Embora também haja fluxos vindos da região amazônica, esses ocorrem em menor número.



Fonte: SIH/SUS.

Figura 3 – Internações por malária na região extra-amazônica do Brasil, 2011 a 2019, de acordo com o município (A) e fluxo das internações por malária na região extra-amazônica a partir do município de residência, Brasil, 2011 a 2019 (B).

Perfil de casos e controles e análise dos fatores associados

A análise do qui-quadrado mostrou que apenas as variáveis sexo e gestação tiveram distribuição similar entre casos e controles, tendo as outras variáveis distribuições estatisticamente diferentes (Tabela 3). Isso mostra que os casos, ou seja, pacientes internados, possuem diferenças entre os pacientes não internados nessas variáveis.

A partir dos resultados obtidos no *record linkage* probabilístico, obteve-se um total de 1.436 casos e 4.540 controles para associação dos fatores de risco. No modelo final da análise multivariada, os fatores associados à internação estatisticamente significativos foram: raça/cor preta ou parda; ter escolaridade até o ensino fundamental ou até o ensino médio; tipo de lâmina feita por busca ativa; ser infectado na região amazônica ou em outros países; ser diagnosticado com *P. falciparum* e malária mista; ter densidade parasitária de duas cruzes, três cruzes ou quatro cruzes; e intervalo entre o início dos sintomas entre 3 a 7 dias, e de 8 dias ou mais. A regressão logística univariada e ajustada pode ser verificada na Tabela 4.

Tabela 3 – Perfil dos casos e controles do estudo e qui-quadrado, região extra-amazônica, Brasil, 2011 a 2019.

Variável	Casos		Controles		Total		X ²
	1.436	24,0%	4.540	76,0%	5.976	%	
Sexo							0.7
Masculino	1.125	78,3%	3.531	77,8%	4.656	77,9%	
Feminino	311	21,7%	1.009	22,2%	1.320	22,1%	
Gestante							0.093
Não	1.392	96,9%	4.378	96,4%	5.770	96,6%	
Sim	16	1,1%	30	0,7%	46	0,8%	
Cor/raça							<0.001*
Amarela	12	0,8%	49	1,1%	61	1,0%	
Branca	571	39,8%	1.956	43,1%	2.527	42,3%	
Indígena	5	0,3%	23	0,5%	28	0,5%	
Preta ou parda	790	55,0%	2.020	44,5%	2.810	47,0%	
Escolaridade							<0.001*
Analfabeto	13	0,9%	38	0,8%	51	0,9%	
Ensino fundamental	436	30,4%	1.026	22,6%	1.462	24,5%	

Variável	Casos		Controles		Total		X ²
	1.436	24,0%	4.540	76,0%	5.976	%	
Ensino médio	351	24,4%	934	20,6%	1.285	21,5%	
Educação superior	203	14,1%	886	19,5%	1.089	18,2%	
Faixa etária							0.028*
0 a 9	55	3,8%	115	2,5%	170	2,8%	
10 a 19	92	6,4%	238	5,2%	330	5,5%	
20 a 39	682	47,5%	2.178	48,0%	2.860	47,9%	
40 a 59	493	34,3%	1.600	35,2%	2.093	35,0%	
60 ou mais	114	7,9%	409	9,0%	523	8,8%	
Zona de residência							<0.001*
Rural	146	10,2%	603	13,3%	749	12,5%	
Urbana	1.214	84,5%	3.564	78,5%	4.778	80,0%	
Tipo de lâmina							<0.001*
Busca Ativa (BA)	293	20,4%	1.356	29,9%	1.649	27,6%	
Busca Passiva (BP)	1.143	79,6%	3.184	70,1%	4.327	72,4%	
Local de infecção							<0.001*
Infecção na região extra-amazônica	140	9,7%	741	16,3%	881	14,7%	
Infecção na região amazônica	703	49,0%	2.119	46,7%	2.822	47,2%	
Importado de outros países	593	41,3%	1.680	37,0%	2.273	38,0%	
Atividade nos últimos 15 dias							0.006*
Atividades de viagem/transporte	546	38,0%	1.607	35,4%	2.153	36,0%	
Atividades rurais	137	9,5%	523	11,5%	660	11,0%	
Construção de Estradas e Barragens	43	3,0%	190	4,2%	233	3,9%	
Doméstica	40	2,8%	149	3,3%	189	3,2%	
Garimpagem/Mineração	161	11,2%	407	9,0%	568	9,5%	
Outros	398	27,7%	1.186	26,1%	1.584	26,5%	
Espécie parasitária							<0.001*
<i>P. vivax</i>	853	59,4%	2.889	63,6%	3.742	62,6%	
<i>P. falciparum</i> e malária mista	574	40,0%	1.582	34,8%	2.156	36,1%	
Outros (<i>P. malariae</i> e <i>P. ovale</i>)	9	0,6%	69	1,5%	78	1,3%	
Densidade parasitária							<0.001*
Até uma cruz (1 a 500 parasitos por mm ³)	440	30,6%	2.172	47,8%	2.612	43,7%	
Duas cruzes (501 a 10.000 parasitos por mm ³)	599	41,7%	1.732	38,1%	2.331	39,0%	
Três cruzes (10.001 a 100.000 parasitos por mm ³)	279	19,4%	470	10,4%	749	12,5%	
Quatro cruzes (>100.000 parasitos por mm ³)	118	8,2%	166	3,7%	284	4,8%	

Variável	Casos		Controles		Total		X ²
	1.436	24,0%	4.540	76,0%	5.976	%	
Intervalo entre o início dos sintomas e o tratamento							<0.001*
Até 48h	157	10,9%	908	20,0%	1.065	17,8%	
3 a 7 dias	612	42,6%	1.682	37,0%	2.294	38,4%	
8 dias ou mais	645	44,9%	1.844	40,6%	2.489	41,6%	

Fonte: SIH/SUS e Sinan. Registros ignorados não foram contabilizados. *Valores de p <0,05 são considerados estatisticamente significativos.

Tabela 4 – Regressão logística univariada e múltipla (ajustada), 2011 a 2019.

Variável	Odds Ratio (univariada)	IC 95%		p-valor	Odds ratio (Múltipla)	IC 95%		p-valor
		LI	LS			LI	LS	
Sexo								
Masculino	1,03	0,90	1,19	0,65				
Feminino (REF)								
Gestante								
Sim	1,68	0,91	3,09	0,10				
Não (REF)								
Raça/cor								
Amarela	0,84	0,44	1,59	0,59	1,40	0,61	3,20	0,43
Branca (REF)								
Indígena	0,75	0,28	1,97	0,55	0,96	0,25	3,69	0,96
Preta ou parda	1,34	1,18	1,52	< ,001*	1,22	1,04	1,43	0,016*
Escolaridade								
Analfabeto	1,49	0,78	2,85	0,23	1,77	0,89	3,51	0,10
Ensino fundamental	1,86	1,54	2,24	< ,001*	2,21	1,78	2,75	< ,001*
Ensino médio	1,64	1,35	2,00	< ,001*	1,72	1,39	2,13	< ,001*
Educação superior (REF)								
Zona de residência								
Urbana	1,41	1,16	1,71	< ,001*				
Rural (REF)								
Tipo de lâmina								
Busca Ativa (BA)	0,60	0,52	0,70	< ,001*	0,65	0,54	0,78	< ,001*
Busca passiva (BP) (REF)								

Variável	Odds Ratio (univariada)	IC 95%		p-valor	Odds ratio (Múltipla)	IC 95%		p-valor
		LI	LS			LI	LS	
Local de infecção								
Região extra-amazônica (REF)								
Região amazônica	1,76	1,44	2,14	< ,001*	1,50	1,15	1,96	0,003*
Importado de outros países	1,87	1,52	2,29	< ,001*	1,72	1,28	2,32	< ,001*
Atividade nos últimos 15 dias								
Atividades rurais (REF)								
Atividades de viagem/transporte	1,30	1,05	1,60	0,016*				
Construção de Estradas e Barragens	0,86	0,59	1,26	0,45				
Doméstica	1,03	0,69	1,52	0,90				
Garimpagem/Mineração	1,51	1,16	1,96	0,002*				
Outros	1,28	1,03	1,60	0,027*				
Espécie parasitária								
<i>P. vivax</i> (REF)								
<i>P. falciparum</i> e malária mista	1,23	1,09	1,39	< ,001	1,38	1,13	1,68	0,001*
Outros (<i>P. ovale</i> e <i>P. malariae</i>)	0,44	0,22	0,89	0,022*	0,52	0,21	1,25	0,14
Faixa etária								
0 a 9	1,53	1,10	2,13	0,013*				
10 a 19	1,23	0,96	1,59	0,11				
20 a 39 (REF)								
40 a 59	0,98	0,86	1,12	0,81				
60 ou mais	0,89	0,71	1,11	0,31				
Densidade parasitária								
Até uma cruz (1 a 500 parasitos por mm³) (REF)								
Duas cruces (501 a 10.000 parasitos por mm³)	1,71	1,49	1,96	< ,001*	1,51	1,27	1,80	< ,001*
Três cruces (10.001 a 100.000 parasitos por mm³)	2,93	2,45	3,51	< ,001*	2,25	1,77	2,87	< ,001*

Variável	Odds Ratio (univariada)	IC 95%		p-valor	Odds ratio (Múltipla)	IC 95%		p-valor
		LI	LS			LI	LS	
Quatro cruces (>100.000 parasitos por mm ³)	3,51	2,71	4,54	< ,001*	3,15	2,20	4,50	< ,001*
Intervalo entre o início dos sintomas e o tratamento								
Até 48h (2d) (REF)								
3 a 7 dias	2,10	1,74	2,55	< ,001*	1,74	1,36	2,24	< ,001*
8 dias ou mais	2,02	1,67	2,45	< ,001*	2,08	1,62	2,66	< ,001*

Registros ignorados não foram contabilizados. Modelo de regressão logística ajustado: Pseudo-R²: 0.0611. AIC: 4027. *Valores de p <0,05 são considerados estatisticamente significativos. IC – Intervalo de Confiança; LI – Limite Inferior; LS – Limite Superior.

DISCUSSÕES

As internações por malária ocorreram em estados com diferentes concentrações de notificações. São Paulo registrou o maior número de casos e internações, enquanto Piauí e Goiás destacaram-se pela alta proporção de internações. Piauí liderou as taxas de internação na maioria dos anos, exceto em 2018 e 2019, quando Bahia e Paraíba, respectivamente, registraram as maiores taxas. Ressalta-se que as proporções assumem que todas as internações foram notificadas no Sinan, ignorando subnotificações que podem afetar os resultados.

De acordo com Nascimento et al. (2016), aproximadamente metade dos casos notificados no estado do Piauí de 2002 a 2013 foi autóctone. Enquanto casos importados ocorrem o ano todo, a maioria dos casos autóctones são registrados no fim do período chuvoso, principalmente em municípios na fronteira com o Maranhão (NASCIMENTO; GUIMARÃES; CARVALHO-COSTA, 2016). Este cenário foi observado a partir das internações advindas de municípios próximos à fronteira com o Maranhão e do próprio Maranhão, indicando transmissão ativa no estado.

Em 2018, houve um surto de malária na Bahia, com 50 casos confirmados em Wenceslau Guimarães, ocorridos principalmente em um assentamento do estado (GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA, 2018). Em 2019, na Paraíba, de acordo com Alves et al. (2021), um surto ocorreu em Conde onde dos 47 casos registrados, cerca de 63,8% foram internados. Pacientes de Conde foram internados em João Pessoa ou Campina Grande, devido à melhor estrutura de saúde.

Os perfis de notificações e internações na região extra-amazônica, são bastante semelhantes, ocorrendo principalmente em homens, de raça/cor preta ou parda e na faixa etária dos 20 aos 39 anos. Em estudo sobre a região extra-amazônica brasileira, Garcia et al. (2022) encontrou perfil semelhante. De acordo os autores, este perfil está bastante ligado a questões socioeconômicas como escolaridade, atividade econômica e renda, estando intrinsecamente relacionado às desigualdades sociais. De acordo com as

análises, pacientes com baixa escolaridade, com ensino fundamental ou médio, tiveram maior chance de serem internados, em relação a pacientes com nível superior. Perfil semelhante foi encontrado ainda por Forero-Peña et al. (2021) na Venezuela, sendo bastante relacionado às atividades econômicas desenvolvidas.

Observou-se uma associação entre o risco de internação e ser da raça/cor preta ou parda. De acordo com Silva et al. (2020), a maioria da população negra ocupa posições menos qualificadas, com pior remuneração no mercado de trabalho, reside em áreas com baixa disponibilidade de serviços de infraestrutura e sofrem maiores restrições no acesso aos serviços de saúde. De acordo com os autores ainda, esta população, quando tem acesso aos serviços de saúde, acabam tendo pior qualidade e menor resolutividade. Esses fatores contribuem para o aumento do risco de caso grave de malária nessa população.

O caso de malária, quando tratado de forma adequada e oportuna, possui menor risco de internação. De acordo com Pina-Costa A et al. (2014) devido à baixa incidência da doença, o diagnóstico da malária na região extra-amazônica é um desafio por não ser parte da rotina dos médicos locais. De acordo com ela, estima-se que no município do Rio de Janeiro a probabilidade de um profissional de saúde em um pronto-socorro identificar um caso de malária é 466 vezes menor que a probabilidade de identificação de um caso de dengue. Destaca-se que, 55% dos casos de malária atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-Fundação Oswaldo Cruz, referência no Rio de Janeiro foram clinicamente confundidos com dengue no primeiro atendimento do serviço de saúde do estado (PINA-COSTA et al., 2014). No modelo de regressão ajustado, observou-se que pacientes tratados após 48 horas do início dos sintomas possuem maior chance de serem internados, sendo ela crescente entre 3 a 7 dias e 8 dias ou mais em relação a categoria de referência (até 48 horas). Isso muito se relaciona à biologia do parasito, que aumenta a quantidade de parasitos no sangue ao decorrer dos ciclos parasitários, associando altas densidades parasitárias a maiores chances de internação (BRASIL, 2020).

De acordo com Trampuz et al. (2003), quase todas as formas de malária grave são causadas por *P. falciparum*. Raramente *P. vivax* e *P. malariae* produzem complicações graves. Não parece ser o cenário do Brasil, em que internações por estas espécies ocorrem. Dados do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2021) trazem que a letalidade de malária por *P. falciparum* e malária mista no Brasil é 1,8 vezes a letalidade de malária por *P. vivax*. Corroborando estes dados, a chance de um paciente diagnosticado com malária por *P. falciparum* ou malária mista ser internado na região extra-amazônica foi maior do que pacientes diagnosticados com malária por *P. vivax*.

Apesar disso, de acordo com os autores Bartoloni e Zammarcmi (2012), há evidências crescentes de complicações graves e fatais devido à *P. vivax*. Alexandre et al. (2010) identificaram que em pacientes idosos e com comorbidades, pode haver descompensação clínica. Llanos-Chea et al. (2015) não identificou diferenças significativas na gravidade entre os casos de malária por *P. vivax* e *P. falciparum*. Price et al. (2007) defende que existe uma subestimação da morbidade e mortalidade da malária por *P. vivax* devido à escassez de literatura desta espécie.

Os exames realizados por busca ativa, em relação aos realizados por busca passiva, foram protetores para internações na região, bastante relacionado a ações da vigilância frente a surtos da doença e ao acompanhamento de pacientes já em tratamento. De acordo com Garcia et al. (2022), a notificação de casos autóctones, representando risco de reintrodução e aumento expressivo do número de casos em curto espaço de tempo, é um alerta aos serviços de saúde. A partir deste alerta, ocorre sensibilização momentânea da vigilância local, o que aumenta a detecção de pacientes que não tinham diagnóstico e de pacientes buscados pela vigilância a partir de um caso índice. Essas ações melhoram a oportunidade do diagnóstico e, por consequência, reduzem a chance de internação.

CONCLUSÕES

Apesar da maior parte dos casos ocorrerem na área endêmica, proporcionalmente, muitas internações ocorrem na área não endêmica. Essa alta proporção acaba levando a uma alta letalidade pela doença na mesma região.

A alta relação da doença com viagens a áreas endêmicas e as atividades econômicas decorrentes delas mantém o risco de transmissão na região e aumenta de forma significativa a gravidade dos casos, seja pela falta de imunidade a cepas da doença, seja pela demora no diagnóstico e tratamento, que permanece um desafio para a vigilância nessa região ao longo de décadas mantendo uma proporção muito baixa de casos tratados em tempo oportuno.

A falta de acesso ao diagnóstico leva a rápida deterioração da situação clínica do paciente. Para evitar os óbitos por malária na região extra-amazônica, é necessário sensibilizar a vigilância e pacientes em áreas de trânsito para áreas endêmicas. Pacientes advindos de países endêmicos e da região amazônica brasileira devem ser orientados a suspeitar de malária e procurar diagnóstico no menor tempo possível, visto a possibilidade de rápido agravamento da doença.

A qualidade das informações registradas no SIH/SUS demonstrou necessidade de melhoria. A alta proporção de internações por malária não especificada dificulta a identificação das espécies. Recomenda-se, a orientação dos profissionais e padronização dos fluxos de vigilância e dos exames laboratoriais para diagnóstico confirmatório da doença como uma possível estratégia para dirimir estes problemas, qualificando o dado da vigilância.

Para evitar os óbitos por malária na região extra-amazônica, é necessário sensibilizar a vigilância e pacientes em trânsito para áreas endêmicas ou advindos dela, seja no Brasil ou outros países, para suspeitar de malária devido a possibilidade de rápido agravamento da doença. Neste sentido, recomenda-se a implantação de uma estratégia de comunicação em

saúde e saúde/medicina do viajante, para identificar de forma oportuna os doentes e evitar o agravamento dos casos, principalmente considerando os fatores de risco levantados neste trabalho. Recomenda-se ainda, expandir a rede de diagnóstico de malária em toda a região extra-amazônica, visando melhorar a oportunidade de detecção e tratamento dos casos, bem como manejo adequado dos pacientes para evitar a ocorrência de óbitos. Uma estratégia possível para essa expansão é a utilização de canais de telessaúde para orientação de pacientes e profissionais.

Recomenda-se, por fim, a realização de novos estudos para identificação dos fatores associados na área endêmica do país e a utilização de outras fontes de dados para identificação dos diagnósticos de malária realizados na região extra-amazônica, principalmente considerando a rede hospitalar, que notifica e trata os casos graves e internações.

REFERÊNCIAS

ALEXANDRE, M. A. et al. Severe Plasmodium vivax Malaria, Brazilian Amazon. **Emerging Infectious Diseases**, v. 16, n. 10, p. 1611–1614, out. 2010.

ALVES, D.; DA SILVA, A.; BARBOSA, V. Surto de malária na Paraíba: uma análise dos dados clínico-epidemiológicos. Em: **Saúde: os desafios da pesquisa na atualidade 3**. 2021 p. 329–347.

BARTOLONI, A.; ZAMMARCI, L. Clinical Aspects of Uncomplicated and Severe Malaria. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 4, n. 1, 4 maio 2012.

BRASIL. **Estimativas da população residente para os municípios e para as unidades da federação | IBGE**. 2024a. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html>>. Acesso em: 14 mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sinan - Normas e rotinas**. 2007. Disponível em:

<http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Aplicativos/sinan_net/M anual_Normas_e_Rotinas_2_edicao.pdf>. Acesso em: 24 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial - Malária 2021**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim_epidemiologico_especial_malaria_2021.pdf/view>. Acesso em: 28 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde - 5ª edição**. 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigilancia/guia-de-vigilancia-em-saude_5ed_21nov21_isbn5.pdf/view>. Acesso em: 28 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Elimina Malária Brasil: Plano Nacional de Eliminação da Malária**. 2022b. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/malaria/politicas-de-saude/elimina-malaria-brasil-plano-nacional-de-eliminacao-da-malaria/view>>. Acesso em: 28 ago. 2022.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico - Dia da Malária nas Américas – um panorama da malária no Brasil em 2022 e no primeiro semestre de 2023**. 2024b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim_epidemiologico_especial_malaria_2021.pdf/view>. Acesso em: 14 mar. 2024.

BRASIL. **Sivep-Malária Notificação de Casos**. 2023c. Disponível em: <http://sivepmalaria.saude.gov.br/sivep_malaria/>. Acesso em: 19 set. 2023.

BRASIL. **SINAN NET**. 2023d. Disponível em: <http://sinannet.saude.gov.br/sinan_net/>. Acesso em: 24 ago. 2023.

BRASIL. **Sistema de Informações Hospitalares**. 2023e. Disponível em: <<http://sihd.datasus.gov.br/principal/index.php>>. Acesso em: 24 ago. 2023.

FERREIRA, M. U.; CASTRO, M. C. Challenges for malaria elimination in Brazil. **Malaria Journal**, v. 15, p. 284, 20 maio 2016.

FORERO-PEÑA, D. A. et al. The clinical–epidemiological profile of malaria patients from Southern Venezuela, a critical hotspot in Latin America. **Malaria Journal**, v. 20, p. 375, 20 set. 2021.

FRANÇA, T. C. C.; SANTOS, M. G.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. **Química Nova**, v. 31, p. 1271–1278, 2008.

GARCIA, K. K. S. et al. Malaria time series in the extra-Amazon region of Brazil: epidemiological scenario and a two-year prediction model. **Malaria Journal**, v. 21, n. 1, p. 157, 31 maio 2022.

GARCIA, K. K. S. et al. Record Linkage for Malaria Deaths Data Recovery and Surveillance in Brazil. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 8, n. 12, p. 519, 14 dez. 2023.

GARCIA, K. K. S. et al. Is Brazil reaching malaria elimination? A time series analysis of malaria cases from 2011 to 2023. **PLOS Global Public Health**, v. 4, n. 1, p. e0002845, 31 jan. 2024.

GARCIA, K. K. S.; MIRANDA, C. B.; SOUSA, F. N. F. Procedures for health data linkage: applications in health surveillance. **Epidemiologia e Serviços de Saúde: Revista do Sistema Unico de Saúde do Brasil**, v. 31, n. 3, p. e20211272, 2022.

GOMES, A. P. et al. Malária grave por *Plasmodium falciparum*. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 23, p. 358–369, set. 2011.

GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA. Secretaria de Estado de Saúde. **Boletim epidemiológico da malária - Bahia**. 2018. Disponível em:

<<https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2017/11/2018-Boletim-epidemiol%C3%B3gico-da-Mal%C3%A1ria-n.-01.pdf>>. Acesso em: 20 maio. 2024.

LLANOS-CHEA, F. et al. Characteristics of Travel-Related Severe Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum Malaria in Individuals Hospitalized at a Tertiary Referral Center in Lima, Peru. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 93, n. 6, p. 1249–1253, 9 dez. 2015.

LORENZ, C. et al. Spatial and temporal epidemiology of malaria in extra-Amazonian regions of Brazil. **Malaria Journal**, v. 14, n. 1, p. 408, 15 out. 2015.

NASCIMENTO, J. A. A.; GUIMARÃES, L. M.; CARVALHO-COSTA, F. A. Malaria epidemiology in the State of Piauí, Northeastern Brazil: a retrospective study with secondary data. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, p. 99–103, fev. 2016.

ORLANDI, D. P.; JUNIOR, T. P. C.; ALMEIDA, J. E. F. **Sistema de Informações Hospitalares (SIH-SUS): revisão sobre qualidade da informação e utilização do banco de dados em pesquisas**. 2016. Disponível em: <<http://consad.org.br/wp-content/uploads/2016/06/Painel-12-03.pdf>>. Acesso em: 28 ago. 2022.

PINA-COSTA, A. et al. Malaria in Brazil: what happens outside the Amazonian endemic region. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 109, p. 618–633, ago. 2014.

PRICE, R. N. et al. Vivax malaria. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 77, n. 6 Suppl, p. 79–87, dez. 2007.

R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2023. Disponível em: <<https://www.R-project.org/>>

SAYERS, A. et al. Probabilistic record linkage. **International Journal of Epidemiology**, v. 45, n. 3, p. 954–964, jun. 2016.

SILVA, C. F.; LEITE, Á. J. M.; ALMEIDA, N. M. G. S. Linkage entre bancos de dados de nascidos vivos e óbitos infantis em município do Nordeste do Brasil: qualidade dos sistemas de informação. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, p. 1552–1558, jul. 2009.

TRAMPUZ, A. et al. Clinical review: Severe malaria. **Critical Care**, v. 7, n. 4, p. 315–323, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Management of severe malaria: a practical handbook**. 3. ed. 2012. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241548526>>. Acesso em: 10 abr. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World malaria report 2023**. 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>>. Acesso em: 14 mar. 2024.

SILVA, N. N. DA et al. Acesso da população negra a serviços de saúde: revisão integrativa. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, p. e20180834, 1 jun. 2020.

MATERIAIS SUPLEMENTARES

Material suplementar 1 – *Script* do software R para realização do *Record Linkage*

```
library(tidyverse)
library(lubridate)

MALAN = read.csv2("MALAN11-20.csv")

MALAN = select(MALAN, DT_NOTIFIC, SG_UF_NOT, ID_MUNICIP, DT_SIN_PRI,
               NM_PACIENT, DT_NASC, NU_IDADE_N, CS_SEXO,
               CS_GESTANT, CS_RACA, CS_ESCOL_N, NM_MAE_PAC,
               SG_UF, ID_MN_RESI, CS_ZONA, ID_PAIS,
               AT_ATIVIDA, AT_LAMINA, AT_SINTOMA, COUFINF,
               COPAISINF, COMUNINF, LOC_INF, DEXAME,
               RESULT, PMM, PCRUZ, TRA_ESQUEM, DSTRAESQUE, DTRATA)

MALAN = filter(MALAN, RESULT != "1")

variaves = c("DT_NOTIF", "UF_NOTIF", "MUN_NOTI", "DT_SINTO",
             "NM_PACI", "DT_NASCI", "ID_PACIE", "ID_DIMEA",
             "SEXO", "GESTANTE.", "RACA", "NIV_ESCO", "NM_MAE",
             "UF_RESID", "MUN_RESI", "LOC_RESI", "PAIS_RES",
             "COD_OCUP", "TIPO_LAM", "ID_LVC.", "SINTOMAS",
             "UF_INFEC", "PAIS_INF", "MUN_INFE", "LOC_INFE",
             "DT_EXAME", "RES_EXAM", "QTD_PARA", "QTD_CRUZ", "ESQUEMA",
             "DT_TRATA")

SIH = read.csv2("SIH__Malária_2011_2020.csv")

SIH = select(SIH, sg_uf, nu_mun_hosp,
             dt_internacao, dt_saida, co_mot_saida, ds_descricao,
             dt_paciente_nascimento, no_paciente_nome, co_paciente_sexo,
             co_raca, raca, no_paciente_nome_mae, nu_paciente_logr_municipio,
             co_paciente_logr_uf, vl_paciente_idade, co_cid_principal,
             co_cid_secundario, co_cid_secundario_1, co_cid_secundario_2,
             co_cid_secundario_3, co_cid_secundario_4, co_cid_secundario_5,
             co_cid_secundario_6, co_cid_secundario_7, co_cid_secundario_8,
             co_cid_secundario_9, co_cid_obito, qt_diarias, qt_diarias_uti,
             qt_diarias_ui, complexidade, procedimento_principal,
             desc_procedimento_secundario, co_cnes)

library(stringr)
library(stringi)
library(fuzzyjoin)
library(stringdist)
```

```

library(abjutils)
library(Rcpp)

SINAN$NOME <- SINAN$NM_PACIENT
SINAN$NM_MAE <- SINAN$NM_MAE_PAC

SIH$NM_MAE <- SIH$no_paciente_nome_mae
SIH$DT_NASC <- SIH$dt_paciente_nascimento
SIH$NOME <- SIH$no_paciente_nome

SIH$DT_NASC <- dmy(SIH$DT_NASC)
SIH$DT_INTERN <- dmy(SIH$dt_internacao)
SIH$NU_ANO_INTERN <- year(SIH$DT_INTERN)
SIH$dt_paciente_nascimento <- dmy(SIH$dt_paciente_nascimento)
SIH$dt_internacao <- dmy(SIH$dt_internacao)
SIH$dt_saida <- dmy(SIH$dt_saida)
SIH$UF_INTERN <- SIH$sg_uf

SIH = filter(SIH, SIH$NU_ANO_INTERN != "2010")
SIH = filter(SIH, SIH$NU_ANO_INTERN != "2020")

SINAN$DT_NASC <- dmy(SINAN$DT_NASC)
SINAN$DT_NOTIFIC <- dmy(SINAN$DT_NOTIFIC)
SINAN$DT_NOTIFIC2 <- SINAN$DT_NOTIFIC
SINAN$DT_NOTIF <- SINAN$DT_NOTIFIC
SINAN$DT_SIN_PRI <- dmy(SINAN$DT_SIN_PRI)
SINAN$DEXAME <- dmy(SINAN$DEXAME)
SINAN$DTRATA <- dmy(SINAN$DTRATA)

SINAN = filter(SIH, SIH$NU_ANO != "2010")
SINAN = filter(SIH, SIH$NU_ANO != "2020")

SIH$NOME <- str_replace_all(SIH$NOME, "\\ DA |,|;|:-|1|2|3|4|5|6|7|8|9|0| DE | DO |
DAS | DOS | |IGNORADO|IGNORADA| KG | TEL | OBS | TL | FONE | PESO ", " ")
SIH$NOME = rm_accent(SIH$NOME)

SIH$NM_MAE <- str_replace_all(SIH$NM_MAE, "\\ DA |,|;|:-|1|2|3|4|5|6|7|8|9|0| DE |
DO | DAS | DOS | |IGNORADO|IGNORADA| KG | TEL | OBS | TL | FONE | PESO ", " ")
SIH$NM_MAE = rm_accent(SIH$NM_MAE)

SINAN$NOME <- str_replace_all(SINAN$NOME, "\\ DA |,|;|:-|1|2|3|4|5|6|7|8|9|0| DE |
DO | DAS | DOS | |IGNORADO|IGNORADA| KG | TEL | OBS | TL | FONE | PESO ", " ")
SINAN$NOME = rm_accent(SINAN$NOME)

SINAN$NM_MAE <- str_replace_all(SINAN$NM_MAE, "\\ DA |,|;|:-|1|2|3|4|5|6|7|8|9|0|
DE | DO | DAS | DOS | |IGNORADO|IGNORADA| KG | TEL | OBS | TL | FONE | PESO ", " ")
SINAN$NM_MAE = rm_accent(SINAN$NM_MAE)

```

```

SIH_Extra <- SIH[SIH$sg_uf %in% c("AL", "BA", "CE", "DF",
                                "ES", "GO", "MG", "MS",
                                "PB", "PE", "PI", "PR",
                                "RJ", "RN", "RS", "SC",
                                "SE", "SP"), ]

SIH_Extra = data.frame(NOME = sub(".*", "", SIH_Extra$NOME),
                      SOBRENOME = sub("^\\S* ", "", SIH_Extra$NOME),
                      SIH_Extra[-1])

SIH_Extra$NOME_BACKUP = SIH_Extra$NOME

SIH_Extra = data.frame(Nome_MAE = sub(".*", "", SIH_Extra$NM_MAE),
                      SOBRENOME_MAE = sub("^\\S* ", "", SIH_Extra$NM_MAE),
                      SIH_Extra[-1])

SINAN = data.frame(NOME = sub(".*", "", SINAN$NOME),
                  SOBRENOME = sub("^\\S* ", "", SINAN$NOME),
                  SINAN[-1])

SINAN$NOME_BACKUP = SINAN$NOME

SINAN = data.frame(NM_MAE_1 = sub(".*", "", SINAN$NM_MAE),
                  SOBRENOME_MAE = sub("^\\S* ", "", SINAN$NM_MAE),
                  SINAN[-1])

SINAN = data.frame(Nome_MAE = sub(".*", "", SINAN$NM_MAE),
                  SOBRENOME_MAE = sub("^\\S* ", "", SINAN$NM_MAE),
                  SINAN[-1])

SIH_Extra <- SIH_Extra %>%
  mutate(ID = paste0("SIH_", formatC(row_number(), width = nchar(2044), flag = "0"))))
SINAN <- SINAN %>%
  mutate(ID = paste0("SINAN_", formatC(row_number(), width = nchar(7228), flag = "0"))))

#CONFIGURANDO PARAMETROS PARA O LINKAGE PROBABILISTICO

### Criando objeto para calcular a distancia do string - deve ser menor que 4 - The
Levenshtein distance of the Names must be less than 4
dist_DT_NASC <- function(left, right) {
  stringdist(left, right) < 2
}

```

```

#### Criando objeto para calcular a distancia do string - deve ser menor que 4 - The
Levenshtein distance of the Names must be less than 4
dist4 <- function(left, right) {
  stringdist(left, right) < 3
}

#### Criando objeto para calcular a distancia do string - deve ser menor que 0.5 - The cosine
distance of (q=2) of the Surnames must be less than 0.5
dist05 <- function(left, right) {
  stringdist(left, right, method="cosine", q=2) < 0.5
}

# REALIZANDO A VINCULACAO DE DADOS DO BANCO DO SIH, AO BANCO DO SINAN
# Removendo espaços em branco do final das palavras na variável SOBRENOME_MAE
SIH_Extra$SOBRENOME_MAE <- trimws(SIH_Extra$SOBRENOME_MAE)
SIH_Extra$SOBRENOME <- trimws(SIH_Extra$SOBRENOME )
SINAN$SOBRENOME_MAE <- trimws(SINAN$SOBRENOME_MAE )
SINAN$SOBRENOME <- trimws(SINAN$SOBRENOME )

SIH_Extra = select(SIH_Extra, ID, NOME_BACKUP ,SOBRENOME, Nome_MAE
,SOBRENOME_MAE,DT_NASC,
  NU_ANO_INTERN, dt_internacao,dt_saida ,
  NOME.1,no_paciente_nome ,no_paciente_nome_mae ,NM_MAE,
dt_paciente_nascimento,
  co_cnes, nu_mun_hosp,
  co_mot_saida,ds_descricao,
  co_paciente_sexo,co_raca,
  raca,nu_paciente_logr_municipio,
  co_paciente_logr_uf,vl_paciente_idade,co_cid_principal,
  co_cid_secundario, co_cid_secundario_1,co_cid_secundario_2,
  co_cid_secundario_3,co_cid_secundario_4,co_cid_secundario_5,
  co_cid_secundario_6,co_cid_secundario_7,co_cid_secundario_8,
  co_cid_secundario_9,co_cid_obito,qt_diarias,
  qt_diarias_uti,qt_diarias_ui,complexidade,
  procedimento_principal,desc_procedimento_secundario, UF_INTERN)

SINAN$NU_ANO = year(SINAN$DT_NOTIF)
SINAN$DT_NASCI = SINAN$DT_NASC

SINAN = select(SINAN,
ID,NOME_BACKUP,SOBRENOME,Nome_MAE,SOBRENOME_MAE,DT_NASC,
  NU_ANO,DT_NOTIFIC2,DT_NOTIF,
  NOME.1,NM_PACIENT,NM_MAE_PAC,NM_MAE,DT_NASCI,
  SG_UF_NOT,ID_MUNICIP,DT_SIN_PRI,
  NU_IDADE_N,CS_SEXO,CS_GESTANT,CS_RACA,
  CS_ESCOL_N,SG_UF,ID_MN_RESI,CS_ZONA,ID_PAIS,
  AT_ATIVIDA,AT_LAMINA,AT_SINTOMA,COUFINF,COPAISINF,COMUNINF,

```

```

LOC_INF,DEXAME,RESULT,PMM,PCRUZ,TRA_ESQUEM,DSTRAESQUE,DTRATA)

SINAN_extra = filter(SINAN, SINAN$SG_UF_NOT %in% c(22, 23, 24, 25, 26,
27, 28,
29, 31, 32, 33, 35, 41, 42,
43, 50, 52, 53) )

SINAN_extra = SINAN

SIH_Extra$NOME_BACKUP = as.factor(SIH_Extra$NOME_BACKUP)
SIH_Extra$SOBRENOME = as.factor(SIH_Extra$SOBRENOME)
SIH_Extra$Nome_MAE = as.factor(SIH_Extra$Nome_MAE)
SIH_Extra$SOBRENOME_MAE = as.factor(SIH_Extra$SOBRENOME_MAE)

SINAN_extra$NOME_BACKUP = as.factor(SINAN_extra$NOME_BACKUP)
SINAN_extra$SOBRENOME = as.factor(SINAN_extra$SOBRENOME)
SINAN_extra$Nome_MAE = as.factor(SINAN_extra$Nome_MAE)
SINAN_extra$SOBRENOME_MAE = as.factor(SINAN_extra$SOBRENOME_MAE)

#####
rightjoin_SIH_extra_SINAN = fuzzy_right_join(SIH_Extra, SINAN_extra,
by = c("NOME_BACKUP" ,
"SOBRENOME" ,
"Nome_MAE" ,
"SOBRENOME_MAE",
"DT_NASC" ),
match_fun = c("NOME_BACKUP" = dist4,
"SOBRENOME" = dist05,
"Nome_MAE" = dist4,
"SOBRENOME_MAE" = dist05,
"DT_NASC" = dist_DT_NASC))

join_ful_SIH_extra_SINAN = fuzzy_full_join(SIH_Extra, SINAN_extra,
by = c("NOME_BACKUP" ,
"SOBRENOME" ,
"Nome_MAE" ,
"SOBRENOME_MAE",
"DT_NASC" ),
match_fun = c("NOME_BACKUP" = dist4,
"SOBRENOME" = dist05,
"Nome_MAE" = dist4,
"SOBRENOME_MAE" = dist05,
"DT_NASC" = dist_DT_NASC))

write.csv2(rightjoin_SIH_extra_SINAN , "rightjoin_SIH_extra_SINAN__04-01-2024.csv")

```

Material suplementar 2 – Detalhamento dos CIDs principais e secundários registrados nas internações por malária na região extra-amazônica, 2011 a 2019.

CID Registrado	Frequência	Proporção
Diagnóstico de malária	2.137	
Primário (CID Principal)	2.062	96,5%
Secundário (CID Secundário)	75	3,5%
Espécie diagnosticada	2.154	
Malária não especificada	987	45,8%
Malária por <i>P. vivax</i>	520	24,1%
Malária por <i>P. falciparum</i>	506	23,5%
Malária por <i>P. malariae</i>	124	5,8%
Malária por <i>P. ovale</i>	15	0,7%
Malária por <i>P. de macacos</i>	2	0,1%
CIDs relacionadas a sinais e sintomas/agravamento clínico ou tratamento	230	
Febre	56	24,3%
Alterações hematológicas	23	10,0%
Sintomas gastrointestinais	23	10,0%
Anemia	20	8,7%
Sintomas renais	19	8,3%
Mal-estar/fadiga ou dor no corpo	18	7,8%
Sintomas respiratórios	15	6,5%
Septicemia	13	5,7%
Sintomas hepáticos ou biliares	11	4,8%
Hipertensão	10	4,3%
Cefaleia	9	3,9%
Infarto ou parada cardíaca	3	1,3%
Alterações da função cognitiva e consciência	3	1,3%
Sintomas cardíacos	2	0,9%
Sintomas urinários	2	0,9%
Comorbidades	61	
HIV	16	26,2%
Diabetes	9	14,8%
Dengue	6	9,8%
Herpes	5	8,2%
Neoplasia	5	8,2%
Leptospirose	3	4,9%
Toxoplasmose	3	4,9%
Febre amarela	2	3,3%
Hepatite	2	3,3%
Influenza	2	3,3%

Obesidade	2	3,3%
Ligados à gestação	9	
Doenças infecciosas e parasitárias maternas que compliquem a gravidez, parto ou puerpério	3	33,3%
Trabalho de parto e parto com sofrimento fetal	3	33,3%
Parto espontâneo	2	22,2%
Infecções específicas do período perinatal	1	11,1%
Outros CIDs	27	
Outros	27	100,0%
Total	2.481	

Fonte: SIH/SUS. Outros CIDs relacionadas a sinais e sintomas/agravamento clínico ou tratamento: convulsões, hipotensão, urticária. Outras comorbidades: asma, Alzheimer, faringite, gota, meningite, sífilis. Outros CIDs: Celulite, Circunst relat condicoes do modo de vida, Complic de proced NCOP, Doenc infecc outr e as NE, Doenc NE dev protozoarios, Doenc p/virus de localiz NE, Drogas que atuam prim s/sist nerv auton, Exposicao outr fatores ambient artif e NE, História pessoal de algumas outr doenc, Ileo paralitico e obstr intestinal s/hernia, Infarto agudo do miocardio, Infecc diretas artic doenc infec parasit COP, Motociclista traum colis pedestre animal, Movimentos involuntarios anormais, Observ avaliacao med doenc afecc suspeitas, Orgaos e tec transplantados, Otagia e secrecao auditiva, Outr achados anormais exames quimicos sangue, Outr cuidados medicos, Outr defeitos da coagulacao, Outr doenc dev protozoarios NCOP, Outr doenc extrapiramidais transt movimentos, Outr sint sinais relat func cognit e consc, Outr transt articulares NCOP, Pediculose e ftiriasi, Problemas relacionados c/o estilo de vida, Queda em ou de escadas de mao, Reac anorm compl tard interv cirurg s/acid, Transt ment comp mult drog out subst psicoat, Transt mentais comport dev uso álcool.

ANEXO I - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Distribuição espaço-temporal de óbitos por malária com estudo de seus fatores de risco e causas associadas no Brasil de 2011 a 2020.

Pesquisador: KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51246121.0.0000.5558

Instituição Proponente: Núcleo de Medicina Tropical

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.008.210

Apresentação do Projeto:

Estudo do tipo caso-controle com componente ecológico transversal geoespacial com utilização de dados secundários. A população de estudo será de indivíduos registrados no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) classificados como óbitos por malária e indivíduos no Sistema de Informações Hospitalares (SIH) internados por malária que tenham evoluído a óbito. Serão analisados óbitos ocorridos em todo o território brasileiro, incluindo região da Amazônia legal que é composta pelos estados do Acre, Amapá, Amazonas, Mato Grosso, Maranhão, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins e demais estados e Distrito Federal na região extra-amazônica. O período análise será de 2011 a 2020.

Para manejo, tratamento e análise dos dados serão utilizados os seguintes softwares: R versão 4.0.3, Stata versão 12, Tableau versão 2020.2,

Microsoft Excel 2016, SatScan versão 9.7 e Qgis versão 2.18 e versão 3.16.

Objetivo da Pesquisa:

Identificar fatores prognósticos associados ao risco de morte por malária e seu comportamento espaço-temporal no Brasil de 2011 a 2020.

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 5.008.210

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador:

Riscos:

Este estudo empregará técnicas e métodos retrospectivos com utilização de informações já coletadas pelo Estado Brasileiro e disponíveis em sistemas de informação. Dessa forma, a pesquisa oferta riscos mínimos à população de estudo e ao considerar o disposto na Resolução 466/2012 e na Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais - LGPD (LEI Nº 13.709, DE 14 DE AGOSTO DE 2018) esta pesquisa dispõe de riscos relacionados à garantia do sigilo e a confidencialidade dos dados pessoais dos indivíduos participantes da pesquisa, preservando a privacidade de dados confidenciais. Para assegurar o sigilo e confidencialidade das informações a serem utilizadas os bancos de dados serão solicitados por meio de ofícios, enviados à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, acompanhados de Termos de responsabilidade de utilização dos dados assinados pelo pesquisador principal da pesquisa. Além disso, as informações sensíveis que permitem identificação do indivíduo serão utilizadas para união de diferentes bancos de dados e este procedimento será feito de acordo com critérios pré-estabelecidos de segurança da informação do Ministério da Saúde. Após a etapa de união dos bancos as informações sensíveis não serão mais utilizadas.

Benefícios:

Esta pesquisa não apresenta benefícios diretos individuais a cidadãos brasileiros ou estrangeiros. A realização desta pesquisa apresenta benefícios indiretos pois fornecerá evidências às organizações públicas do Brasil que subsidiarão o desenvolvimento de políticas públicas em saúde que gerarão melhorias à saúde da população brasileira, principalmente à saúde da população acometida por malária.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical no Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília.

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 5.008.210

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou todos os termos obrigatórios, solicitou dispensa do TCLE.

TCLE: Solicitou dispensa do Termo de consentimento livre e esclarecido, alegando que tal pedido se justifica uma vez que a pesquisa utilizará dados secundários.

Recomendações:

Não existem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está adequado em relação às exigências deste Comitê de ética, por isso foi aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após apreciação na reunião dia 29/09/2021 do colegiado CEP/FM o projeto foi aprovado.OBS: De acordo com a Resolução CNS 466/12, nos inciso II.19 e II.20, cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP os relatórios parciais e final do seu projeto de pesquisa. Bem como a notificação de eventos adversos, de emendas ou modificações no protocolo para apreciação do CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1776937.pdf	19/08/2021 15:02:14		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1776937.pdf	19/08/2021 15:02:12		Aceito
Orçamento	Planilha_de_Orçamento.pdf	19/08/2021 15:01:52	KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA	Aceito
Outros	Carta_de_resposta_a_pendencias.pdf	19/08/2021 12:30:40	KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA	Aceito
Outros	Curriculos_Lattes_pesquisador_principal_Klauss_Kleydmann_Sabino_Garcia.pdf	19/08/2021 12:28:17	KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA	Aceito
Outros	Curriculos_Lattes_Walter_Massa_Ramalhinho.pdf	19/08/2021 12:27:30	KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA	Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

**FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB**



Continuação do Parecer: 5.008.210

Outros	Curriculos_Lattes_Anderson_Coutinho.pdf	19/08/2021 12:27:10	KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA	Aceito
Outros	Curriculos_Lattes_AmandaAbraham.pdf	19/08/2021 12:26:57	KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA	Aceito
Outros	Curriculos_Lattes_Ana_Flavia_de_Morais_Oliveira.pdf	19/08/2021 12:25:53	KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento_de_projeto.pdf	19/08/2021 12:24:06	KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA	Aceito
Outros	Resumo_estruturado.pdf	19/08/2021 12:19:44	KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_de_TCLE.pdf	19/08/2021 12:08:38	KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_pesquisadores_Walter.pdf	19/08/2021 12:05:35	KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_pesquisadores_Klauss.pdf	19/08/2021 12:05:14	KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_pesquisadores_Anderson.pdf	19/08/2021 12:05:06	KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_pesquisadores_Ana.pdf	19/08/2021 12:04:54	KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_pesquisadores_Amanda.pdf	19/08/2021 12:04:42	KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_de_concordancia.pdf	19/08/2021 12:04:07	KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA	Aceito
Cronograma	Cronograma_de_pesquisa.pdf	19/08/2021 12:02:38	KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_Brochura_Pesquisador.pdf	19/08/2021 12:02:19	KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_KlaussGarcia.pdf	19/08/2021 11:56:44	KLAUSS KLEYDMANN SABINO GARCIA	Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

Página 04 de 05

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 5.008.210

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 30 de Setembro de 2021

Assinado por:

Antônio Carlos Rodrigues da Cunha
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3107-1918

E-mail: cepfm@unb.br