

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

ARTUR IURI ALVES DE SOUSA

**ESTUDO CASO-COORTE PARA IDENTIFICAÇÃO DE
FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR MALÁRIA NO
BRASIL (2010-2017) E REVISÃO METODOLÓGICA DESSE
TIPO DE ESTUDO**

Brasília

2020

**ESTUDO CASO-COORTE PARA IDENTIFICAÇÃO DE
FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR MALÁRIA NO
BRASIL (2010-2017) E REVISÃO METODOLÓGICA DESSE
TIPO DE ESTUDO**

ARTUR IURI ALVES DE SOUSA

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical; Área de concentração: Epidemiologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Profa. Elisabeth Carmen Duarte

Brasília, DF – Brasil

2020

III. FICHA CATALOGRÁFICA

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

DA792e DE SOUSA, ARTUR IURI ALVES
ESTUDO CASO-COORTE PARA IDENTIFICAÇÃO DE FATORES
ASSOCIADOS AO ÓBITO POR MALÁRIA NO BRASIL (2010-2017) E
REVISÃO METODOLÓGICA DESSE TIPO DE ESTUDO / ARTUR IURI ALVES
DE SOUSA; orientador Elisabeth Carmen Duarte. -- Brasília,
2020.
121 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Medicina Tropical) --
Universidade de Brasília, 2020.

1. Epidemiologia Analítica. 2. Estudos de Casos e
Controles. 3. Estudos de Coortes. 4. Estudos Longitudinais.
5. Malária. I. Duarte, Elisabeth Carmen, orient. II. Título.

IV. COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

DATA DA DEFESA DA TESE

17 de março de 2020

BANCA EXAMINADORA

Dra. Elisabeth Carmen Duarte
Universidade de Brasília
Presidente

Dr. Henry Maia Peixoto
Universidade de Brasília
Membro do PPGMT

Dr. Mauro Niskier Sanchez
Universidade de Brasília
Membro interno

Dr. Rui Moreira Braz
Ministério da Saúde – Brasília
Membro externo

Dra. Gabriela Drummond Marques da Silva
Instituto René Rachou – Fiocruz Minas
Suplente

V. DEDICATÓRIA

Para
Artur Gonçalves de Sousa, meu amado filho,
Ellen Gonçalves de Carvalho, minha amada esposa, meus
pais, Antonio e Maria do Céu, e irmãos Allan e Aline

VI. AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que para mim são a origem de tudo.

Ao meu filho Artur G. Sousa e a minha esposa Ellen G. Carvalho, pelo amor e apoio incondicional.

Aos professores do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília – Ana Maria Nogales, David Duarte, Elisabeth Duarte (minha orientadora), Gustavo Romero, Henry Peixoto, Maria Regina Oliveira, Mauro Sanchez, Pedro Tauil, Walter Ramalho e Wildo Navegantes, pelo apoio, incentivo, e ao que ensinam e promovem a vida acadêmica de tantos colegas da pós-graduação.

Ao Vitor Laerte Pinto, meu orientador do mestrado, que me incentivou a continuar o investimento acadêmico.

A minha orientadora Elisabeth Duarte pela paciência e por compartilhar o seu vasto conhecimento ao longo do doutorado. Muito obrigado! Obrigado pela orientação, acolhida e incentivo aos estudos e pesquisa. Agradeço, também, pela confiança em compartilhar comigo suas aulas de estatística para os pós-graduandos do Núcleo de Medicina Tropical.

Aos colegas discentes da Pós-Graduação, pelo aprendizado conjunto e superação de desafios.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, pelo ambiente de formação e produção acadêmica.

VII. LISTA DE FIGURAS, TABELAS, QUADRO, SIGLAS E ABREVIações

Figuras

Figura 1: Ciclo de vida do <i>Plasmodium sp.</i>	23
Figura 2 – Distribuição espacial da taxa de incidência (por 1000 hab.) do <i>Plasmodium falciparum</i> , 2017	26
Figura 3 – Distribuição espacial da taxa de mortalidade (por 100.000 hab.) do <i>Plasmodium falciparum</i> , 2017	27
Figura 4 - Distribuição espacial da taxa de incidência (por 1000 hab.) do <i>Plasmodium vivax</i> , 2017	28
Figura 5 – Distribuição dos casos de malária segundo o ano. Brasil, 2010-2017	29
Figura 6 – Algoritmo de decisão após realização do exame de gsta espessa para diagnóstico da malária no Brasil	34
Figura 7 – Algoritmo de decisão após utilizar testes rápidos para diagnóstico de malária no Brasil	36
Figura 8 – Detecção ativa de casos: algoritmo de investigação a partir de um caso novo de malária segundo o Ministério da Saúde do Brasil.	40

Artigo 1

Figura 1 – Cálculo do Erro Padrão (EP) do logaritmo natural da Razão de Chances (ln(OR)) ¹⁹	68
Figura 2 – Simulação da estimação do OR considerando resultados de estudos com casos e controles em diferentes contextos.	68
Figura 3 – Tipologias de delineamentos caso-controle e características selecionadas.....	70

Figura 4 - Resumo das vantagens e desvantagens dos diferentes delineamentos de estudos caso-controle.	72
--	----

Artigo 2

Figura 1 – Distribuição da taxa de letalidade por tipo de malária (falciparum e não-falciparum) segundo o ano, Brasil, 2010-2017	99
--	----

Figura 2 – Associação ^(a) bruta entre a chance de óbito por malária e o local de tratamento. Brasil, 2010-2017	99
---	----

Tabelas

Artigo 2

Tabela 1 - Distribuição dos casos e óbitos por malária e taxas de letalidade (por 10.000), Brasil, 2010-2017 (n = 1.945.329).....	92
---	----

Tabela 2 - Distribuição da taxa de letalidade (por 10.000) por malária, Brasil, 2010-2017 (n = 1.945.329).....	94
--	----

Tabela 3 - Associação (bruta e ajustada) entre chance de morte por malária (relação de 1 óbito:4 casos) e variáveis selecionadas. Brasil, 2010-2017(1)	97
--	----

Quadro

Quadro 1 – Drogas utilizadas para o tratamento da malária segundo a sua ação.....	37
---	----

Siglas e Abreviações

Aids	Síndrome da imunodeficiência adquirida
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APS	Atenção Primária à Saúde
Capes	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CID	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados com a Saúde
CS	CareStart™
CSP	Proteína circunsporozoíta
DDT	Dicloro-difenil-tricloroetano
EP	Erro padrão
IBM	<i>International Business Machines Corporation</i>
IC	Intervalo de confiança
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
MA	Maranhão
mg	Miligrama
mm ³	Milímetro cúbico
MS	Ministério da Saúde
MT	Mato Grosso
n	Tamanho de amostra
OR	<i>Odds ratio</i> (Razão de Chances)
PAHO	<i>Pan American Health Organization</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase
p	Valor de p
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. malariae</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
RR	Risco relativo

RTS,S	Vacina candidata contra a malária da GSK, Mosquirix™
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais de Saúde do Sistema Único de Saúde
SIH	Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
Sinan	Sistema de Informações de Agravos de Notificação
Sinasc	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
Sivep	Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica
SMNE	Serviço de Malária do Nordeste
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TDR	Teste de diagnóstico rápido
TL	Taxa de letalidade
TLM	Taxa de letalidade da malária
TO	Tocantins
UF	Unidade Federada
WHO	<i>World Health Organization</i>

VIII. ÓRGÃOS FINANCIADORES

Durante o desenvolvimento do curso de pós-graduação stricto sensu, modalidade doutorado, não foram utilizados quaisquer tipos de financiamento para auxílio das atividades no âmbito do curso.

IX. ÍNDICE

X. RESUMO E ABSTRACT	14
1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1 História, biologia e formas de transmissão.....	19
2.2 Epidemiologia da malária no mundo e no Brasil	25
2.3 Controle vetorial e inseticidas	29
2.4 Manifestações clínicas	31
2.5 Diagnóstico.....	33
2.6 Tratamento	36
2.7 Vigilância e sistemas de informação no Brasil	38
2.8 Relacionamento e análise de base de dados.....	40
3. JUSTIFICATIVA	43
4. OBJETIVOS	45
4.1 Objetivo Geral	45
4.2 Objetivos Específicos	45
5. MÉTODOS.....	46
6. RESULTADOS.....	49
6.1 Artigo 1: Delineamentos de estudos caso-controle e caso-coorte: considerações metodológicas.....	49
6.2 Artigo 2: Óbitos por malária no Brasil – 2010-2017: um estudo analítico do tipo caso-coorte	73
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	100
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104
9. ANEXOS.....	118

X. RESUMO E ABSTRACT

RESUMO

Introdução: O óbito por malária no Brasil é, atualmente, um evento raro (< 1% dos casos), mas relevante em termos epidemiológicos devido à sua evitabilidade e grande impacto social por envolver com frequência crianças e adultos jovens. Considerando a existência de diagnóstico com alta acurácia, a baixa resistência do *Plasmodium sp.* aos antimaláricos e a disponibilidade gratuita do diagnóstico e tratamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS), é necessário compreender em quais situações o óbito por malária ainda ocorre atualmente. A identificação dos fatores associados ao óbito pode ser feita por meio de distintos delineamentos em estudos epidemiológicos analíticos do tipo caso-controle.

Objetivo: Revisar opções metodológicas relacionadas aos estudos caso-controle e analisar os fatores prognósticos associados à morte por malária (como causa básica) no Brasil no período de 2010 a 2017.

Métodos: Foi realizada revisão narrativa da literatura sobre as características metodológicas que diferenciam os estudos caso-controle tradicional, caso-controle aninhado e caso-coorte. Foi realizada, também, análise dos fatores prognósticos associados ao óbito por malária, utilizando delineamento do tipo caso-coorte. Óbitos por malária (definidos como casos no delineamento) e os casos de malária (definidos como controles no delineamento) foram identificados para o período de 2010 a 2017, oriundos do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) ou dos Sistemas de Informação de Vigilância Epidemiológica (Sivep) e de Agravos de Notificação (Sinan), respectivamente. Foram estimadas as taxas de letalidade e as associações entre características selecionadas e a chance de óbito foram estimadas por meio de razão de chances (OR) originadas de modelos de regressão logística ajustados.

Resultados: Nos estudos caso-controle tradicionais que não são de base populacional, a opção por utilizar base secundária para a escolha dos controles contribui com potencial para viés de seleção e limita a representatividade do grupo controle em relação à base populacional dos casos. Os estudos "caso-controle aninhado" e "caso-coorte" superam, em parte, essas limitações, pois são baseados em uma coorte verdadeira e usam frequentemente casos incidentes. No estudo caso-coorte para identificar fatores associados ao óbito por malária, foram incluídos 390 óbitos e 1.944.939 casos, que ocorreram no Brasil no período de 2010-2017. Maior chance de óbito por malária foi identificada ($p < 0,05$) em indivíduos com idades < 5 anos ($OR=2,6$) e com idade entre 50 e 69 anos ($OR=4,9$) e com 70 e mais anos ($OR=25,9$), mulheres grávidas no 3º trimestre ($OR=4,8$) e indivíduos residentes ou tratados em Unidades Federadas fora da região da Amazônia Legal ($OR=5,6$). A chance de óbito por malária *falciparum* foi 4,8 vezes a chance de óbito por malária não-*falciparum*.

Conclusão: No que se refere aos distintos delineamentos de estudos caso-controle, os estudos "caso-coorte" enfatizam o contraste entre a chance de experiência de exposição entre os casos e a base populacional, fornecendo benefícios adicionais quando existe pareamento temporal entre casos e base populacional ("controles"). O debate sobre o arsenal metodológico dos estudos "caso-controle" permite avaliar criticamente a validade interna e a eficiência dos diferentes tipos de delineamento dessa natureza e fazer escolhas mais adequadas aos objetivos e recursos do estudo. No que se refere a análise dos fatores associados ao óbito por malária, os fatores identificados já conhecidos (idade, gestação) e, particularmente, o incremento de risco de morte em regiões com tendência de queda da endemia e entre pessoas tratadas na região extra-amazônica aponta para falhas na atenção à saúde, indicando a necessidade de um esforço conjunto da comunidade e do setor saúde para a prevenção dessas mortes evitáveis.

ABSTRACT

Introduction: Death from malaria in Brazil is currently a rare event (<1% of cases), but relevant in epidemiological terms due to its avoidability and great social impact by frequently involves children and young adults. Considering the existence of a diagnosis with high accuracy, the low resistance of *Plasmodium sp.* antimalarial drugs and the free availability of diagnosis and treatment by the Health System of Brazil (SUS), it is necessary to understand in which situations malaria death still occurs today. The identification of factors associated with death can be done through different designs in analytical epidemiological case-control studies.

Objective: Review methodological options related to case-control studies and analyze the prognostic factors associated with death from malaria (as a basic cause) in Brazil from 2010 to 2017.

Methods: A narrative review of the literature was carried out on the methodological characteristics that differentiate the traditional case-control, nested case-control and case-cohort studies. An analysis of prognostic factors associated with death from malaria was also performed, using a case-cohort design. Malaria deaths (defined as cases in the design) and malaria cases (defined as controls in the design) were identified for the period from 2010 to 2017, originating from the Mortality Information System (SIM) or from the Epidemiological Surveillance Information Systems (Sivep) and Notifiable Diseases (Sinan), respectively. Lethality rates and associations between selected characteristics were estimated and the chance of death was estimated using odds ratio (OR) originated from adjusted logistic regression models.

Results: In traditional case-control studies that are not population-based, the option of using a secondary basis for the choice of controls contributes to the potential for selection bias and limits the representativeness of the control group in relation to the population base of cases. The "nested case-control" and "case-cohort" studies partly overcome these limitations, as

they are based on a true cohort and often use incident cases. In the case-cohort study to identify factors associated with death from malaria, 390 deaths and 1,944,939 cases were included, which occurred in Brazil in the period 2010-2017. A higher chance of death from malaria was identified ($p < 0.05$) in individuals aged < 5 years (OR = 2.6) and aged between 50 and 69 years (OR = 4.9) and aged 70 and over (OR = 25.9), pregnant women in the 3rd trimester (OR = 4.8) and individuals residing or treated in Federated Units outside the Legal Amazon region (OR = 5.6). The chance of death from *falciparum* malaria was 4.8 times the chance of death from non-*falciparum* malaria.

Conclusion: With regard to the different designs of case-control studies, the "case-cohort" studies emphasize the contrast between the chance of experience of exposure between the cases and the population base, providing additional benefits when there is temporal pairing between cases and population base ("Controls"). The debate on the methodological arsenal of "case-control" studies allows to critically assess the internal validity and efficiency of the different types of design of this nature and to make choices that are more appropriate to the objectives and resources of the study. With regard to the analysis of factors associated with death from malaria, the identified factors already known (age, pregnancy) and, in particular, the increased risk of death in regions with a tendency for the endemic to fall and among people treated in the extra-Amazon region points to failures in health care, indicating the need for a joint effort by the community and the health sector to prevent these preventable deaths.

1. INTRODUÇÃO

A malária acomete a humanidade há milhares de anos (Rich 2009), sendo uma das doenças parasitárias com maior relevância epidemiológica no mundo. A estimativa é que ocorreram no mundo 219 milhões de novos casos no ano de 2017 (IC95%: 203–262 milhões) (Weiss 2019). No mesmo ano, considerando a mortalidade por *P. falciparum*, estimativas indicam a ocorrência de 618,7 mil óbitos no ano de 2017 (IC95%: 368,6 a 952,2), com taxa de mortalidade de 8,4 por 100.000 hab. (IC95%: 5,0 a 12,9)(Weiss 2019). Entre esses óbitos, as crianças (< 5 anos de idade) constituíram o grupo de indivíduos mais afetados, correspondendo a 61% dessas mortes (WHO 2018). Atualmente, a malária integra a lista de doenças da Organização Mundial de Saúde com grande potencial epidêmico, tendo elevada incidência na África subsaariana, no Sudeste Asiático, na América Latina e no Oriente Médio (WHO 2018).

Considerando a série de casos de malária no Brasil no período de 2010 a 2017 (total de casos da Região Amazônia e da Região extra-Amazônica), foram identificados cerca de 2 milhões de casos, concentrados na Região Amazônica, e 390 óbitos. Em um contexto onde o óbito por malária é um evento em sua maioria evitável por diagnóstico oportuno e tratamento adequado, ambos disponíveis na Atenção Primária à Saúde (APS) do Sistema Único de Saúde (SUS), estudar as causas associadas aos óbitos por malária, considerando as diferentes características da população, tende a favorecer a tomada de decisão para direcionar a atenção para pessoas e regiões de maior vulnerabilidade para esse evento.

O presente estudo tem como objetivo analisar os fatores associados ao óbito por malária no Brasil, no período de 2010 a 2017, mediante estudo caso-coorte, e revisar as opções metodológicas relacionadas a esse tipo de delineamento, de forma a contribuir na sistematização de tipologias dos distintos estudos caso-controle.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 História, biologia e formas de transmissão

História

Registros na literatura indicam que a malária acomete a humanidade há milhares de anos (Rich 2009). É possível que tenha sido potencializada no período neolítico (de 8000 a.C. até 5000 a.C.), com o avanço da agricultura, o estabelecimento das primeiras cidades (densidade populacional) e a domesticação de animais potencialmente reservatório de doenças (Harper 2010). Período esse, considerado na literatura, como a primeira transição epidemiológica, e que aumentou substancialmente a ocorrência de doenças infecciosas em geral no mundo (Schramm 2004; Harper 2010).

Em análise filogenética realizado por Rico *et al* (2009) indica que a malária por *P. falciparum* se originou de *P. reichenowi* – parasito do chimpanzé – provavelmente por uma única transferência de hospedeiro, que pode ter ocorrido há mais de 10 mil anos (Rich 2009). Há registros médicos sobre a ocorrência de febres periódicas características da malária ocorridas na China há cerca de 2.700 anos a.C. No entanto, é do século V a.C., a descrição detalhada dos primeiros casos da malária, descrição essa realizada por Hipócrates, que foram seguidas de um elevado número de registros da doença na Grécia, na Itália e em todo o Império Romano, quando sua ocorrência se tornou comum na Europa (Cox 2002).

Foi no século XIX a descoberta de que a transmissão da malária ocorria por meio de mosquitos da espécie *Anopheles sp* e que parasitos eram responsáveis pela doença. (Cox 2002; Tauil 1985). Além disso, foi também identificado que determinadas espécies do parasito estavam associadas a formas mais graves da malária, como era o caso do *P. falciparum*. No início do século XX, o *Anopheles gambiae* já era reconhecido como principal vetor da malária *falciparum* no continente africano (Lopes 2019).

Em 1928, surge a hipótese de que o *Anopheles gambiae* havia migrado para o Brasil. Essa hipótese foi confirmada, em 1930, com a identificação de um foco de milhares de larvas do *Anopheles gambiae* em ancoradouro de navios franceses que vieram do Dakar, capital do Senegal, para o Brasil – Natal (Rio Grande do Norte – RN)(Tauil 1985). Pouco tempo depois foi, então, registrada a ocorrência de 10 mil casos em moradores de um bairro de Natal (RN), onde a população era de 12 mil pessoas. Na mesma década, no Brasil, a malária foi reconhecida como doença com importância epidemiológica.

Segundo Lopes (2019), mesmo com a identificação da migração das larvas do *Anopheles gambiae*, uma série de ações pouco efetivas implementadas pelo estado brasileiro acabou favorecendo um “alastramento silencioso” da espécie no Brasil (Lopes 2019). Em 1938, foi registrado o maior surto de malária ocorrido até então nas Américas, especificamente nos Estados do RN e do Ceará. Com a ocorrência desse surto, foi criado o Serviço de Malária do Nordeste (SMNE), que estabeleceu a meta de erradicar essa espécie no Brasil, obtendo sucesso em 1940 (Lopes 2019).

No entanto, a partir do início da década de 70 ocorre tendência de incremento dos casos de malária no Brasil, agora com o envolvimento de outras espécies de vetores: As espécies com maior relevância epidemiológica para a transmissão da malária são as *Anopheles darlingi*, *Anopheles aquasalis* e *Anopheles albiparvus*. O *Anopheles darlingi* tem ampla distribuição na América Central e do Sul e é considerado o principal vetor da malária no Brasil, sendo altamente susceptível aos *P. falciparum* e *vivax*. O *Anopheles aquasalis* tem preferência por água com alguma salinidade, e tem, portanto, distribuição principalmente próxima ao litoral. É vetor menos importante para a malária no Brasil do que o *Anopheles darlingi*, mas é considerado vetor primário em zonas áridas do Nordeste brasileiro, Belém, Amapá e em algumas localidades da região da Amazônia brasileira. O *Anopheles albiparvus* é vetor da malária mais comum e amplamente distribuído no Brasil, mas menos susceptível aos parasitos da malária (Consoli 1994).

Biologia do parasito

A malária é uma antropozoonose causada por protozoários do gênero *Plasmodium sp.* (WHO 2018). São quatro as espécies de *Plasmodium sp.* que causam malária humana: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium ovale*. Uma quinta espécie, o *Plasmodium knowlesi*, infecta macacos, e, eventualmente pode causar malária humana (Sabattani 2010).

Plasmodium falciparum: Suas manifestações clínicas ocorrem entre 9 e 30 dias após a infecção (geralmente 10 dias), com vômitos, náuseas, diarreia, fortes dores de cabeça, e convulsões, podendo provocar febre alta a cada 36-48 horas, ou febre não tão alta, mas contínua. Está presente em todas as regiões tropicais do mundo, incluindo o Brasil. É o principal agente causador de casos graves e mortes por malária no mundo.

Plasmodium vivax: Geralmente as suas manifestações clínicas ocorrem em aproximadamente 15 dias. A espécie está presente nas regiões tropicais – incluindo o Brasil - e algumas regiões temperadas. É a espécie com maior distribuição mundial, ou seja, atingir o maior número de territórios. Esse agente etiológico sempre foi considerado causador de malária benigna, porém, nas últimas décadas, tem sido associado a casos graves e eventualmente fatais da malária.

Plasmodium malariae: As manifestações clínicas podem ocorrer entre 16 e 59 dias. Os sinais incluem febre que se repete em intervalos de aproximadamente três dias. A evolução dos casos causados por esse agente etiológico não é tão grave quanto aos produzidos por *P. falciparum* ou *P. vivax*. É agente causador de malária humana no Brasil em pequeno número de casos.

Plasmodium ovale: Suas manifestações clínicas geralmente ocorrem em cerca de 30 dias. A espécie está presente no continente Africano, enquanto nas Américas é pouco encontrado, e está ausente das notificações de casos

no Brasil, exceto por poucos casos importados. Sem tratamento, a doença pode acometer o indivíduo por muitos anos.

Plasmodium knowlesi: Sendo classificado como o quinto agente etiológico potencial da malária humana, essa espécie é principalmente de primatas não humanos. Foi identificada na década de 2000 na Malásia, estando restrita ao Sudeste Asiático, exceto por casos isolados em outras partes do mundo. As manifestações clínicas e evolução do caso pode levar à morte, dependendo da evolução do caso associado ao não tratamento (Sabattani 2010).

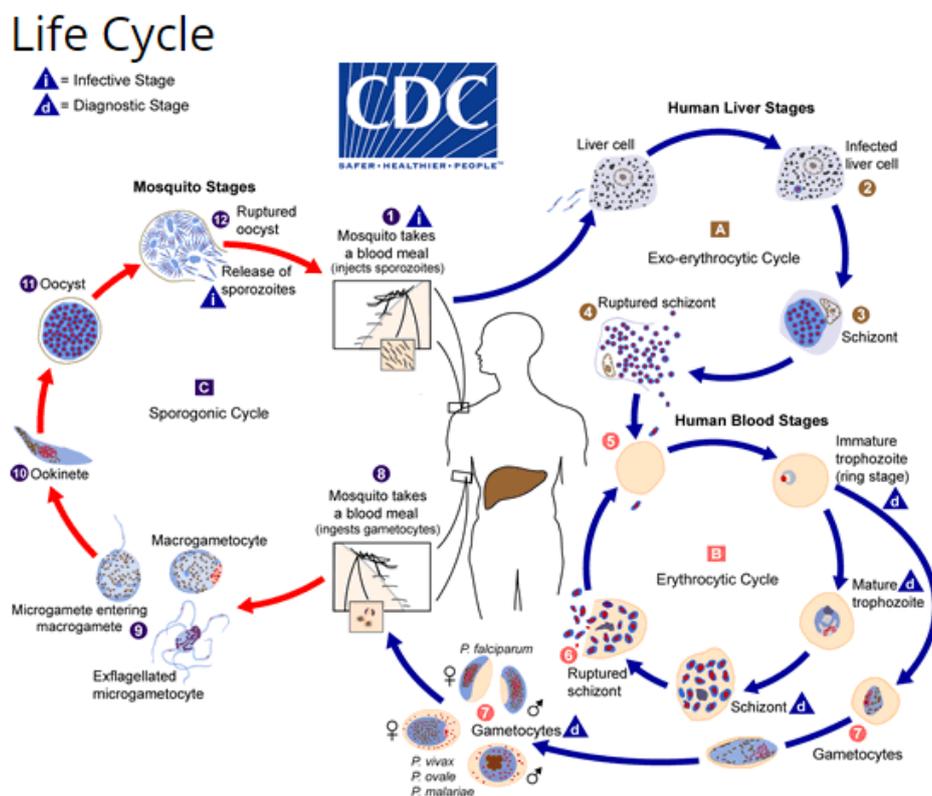
Não existe imunidade permanente a nenhuma das espécies causadoras da malária, embora certa imunidade adquirida ocorra depois de continua exposição podendo determinar abrandamento dos sintomas e redução da parasitemia.

Formas de transmissão

O ciclo de vida do *Plasmodium sp.*, apresentado na figura 1, envolve dois hospedeiros, sendo a fêmea do mosquito do gênero *Anopheles* e o homem, onde ocorrerão a reprodução sexuada e a reprodução assexuada do parasito, respectivamente. No homem, a infecção de malária desenvolve-se em duas fases: uma que envolve o fígado (fase exoeritrocítica) e outra que envolve os glóbulos vermelhos, ou eritrócitos (fase eritrocítica).

O início do processo se dá quando a fêmea do mosquito do gênero *Anopheles* infectada com plasmódio em suas glândulas salivares inocula, por meio da picada, esporozoítos no hospedeiro humano (estágio 1). Em seguida os esporozoítos caem na corrente sanguínea do homem e se deslocam e infectam as células do fígado (estágio 2), aí amadurecendo em esquizontes (estágio 3). Os hepatócitos se rompem e liberam merozoítos na corrente sanguínea (replicação) (estágio 4). Após a liberação, os merozoítos irão invadir e se multiplicar assexuadamente nas hemácias (estágio 5). Dentro das hemácias, os parasitos se diferenciam em trofozoítos, em estágio

de anel, amadurecem em esquizontes, que então se rompem liberando novamente merozoítos na corrente sanguínea (estágio 6). Nesse estágio, alguns parasitos irão se diferenciar em formas eritrocitárias sexuais - os gametócitos femininos e masculinos (estágio 7). Em uma nova hematofagia, os gametócitos poderão ser ingeridos por um mosquito fêmea do gênero *Anopheles* durante a ingestão de sangue do indivíduo infectado (estágio 8). No estômago do mosquito, ocorre a reprodução sexuada do parasito, gerando zigotos (estágio 9) que invadem a parede intestinal do mosquito, onde se desenvolvem em oocistos (estágios 10 e 11). Os oocistos crescem, rompem e liberam esporozoítos (estágio 12), que chegam às glândulas salivares do mosquito, reiniciando o ciclo de vida do parasito (CDC 2020).



Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (CDC 2020)

Figura 1: Ciclo de vida do *Plasmodium* sp.

O homem é o principal reservatório com importância epidemiológica para a malária humana. No entanto, estudos recentes realizados em área remanescente da Mata Atlântica dos Estados do Rio de Janeiro e do Espírito Santo, concluiu que a manutenção de casos de malária de residentes dessas regiões pode estar associada à presença do parasito *Plasmodium simium* entre primatas não-humanos (Abreu 2019; Cerutti 2007).

Outras formas de transmissão podem ocorrer, como a transmissão por transfusão sanguínea, compartilhamento de agulhas contaminadas ou transmissão via congênita, mas são mais raras. A transmissão congênita pode ocorrer por meio do cordão umbilical e/ou contato com sangue do recém-nascido no momento do parto. Estudo realizado no Sudão mostrou que a ocorrência da malária congênita está associada ao sangue do cordão umbilical (Omer 2020). Não há registro de transmissão da doença pelo contato direto de pessoa a pessoa.

Biologia do vetor

Os vetores da malária são mosquitos pertencentes ao gênero *Anopheles* (*An.*). Existem cerca de 400 espécies descritas de *Anopheles* em todo o mundo, sendo que cerca de 60 existem no Brasil. São conhecidos popularmente no Brasil por “carapanã”, “muriçoca”, “sovela”, “mosquito-prego” e “bicuda”. Parte dessas espécies, 11 ao todo, impacta na carga da doença (Brasil 2014).

No Brasil, o principal vetor da malária é o *An. darlingi*, encontrado em todo o território nacional, excluindo o sertão nordestino, o Rio Grande do Sul e as áreas com altitude acima de 1.000 metros. Os criadouros do *Anopheles*, normalmente, ocorrem em águas de baixo fluxo, profundas, límpidas, sombreadas e com pouco aporte de sais e matéria orgânica (Brasil 2014).

Os mosquitos machos e fêmeas do *Anopheles* se alimentam de néctares das plantas (fitófagos), mas, são os mosquitos fêmeas que procuram se alimentar de sangue (hematófagos) para desenvolver os seus ovos. Essa

busca do mosquito fêmea se dá após o acasalamento. Para algumas espécies do mosquito, uma única refeição sanguínea é suficiente para a maturação dos ovos, mas, há espécies que precisam de duas alimentações para o desenvolvimento da primeira postura de ovos (USAID 2012).

O comportamento da fêmea do vetor adulto se caracteriza por sugar o sangue humano dentro de habitações, preferencialmente, ou seja, comportamento antropofílico e endofágico (Brasil 2014). Assim o maior risco de transmissão da malária para o homem depende do horário de atividade dos vetores, sendo esses mais ativos nos horários crepusculares, ao entardecer e ao amanhecer.

2.2 Epidemiologia da malária no mundo e no Brasil

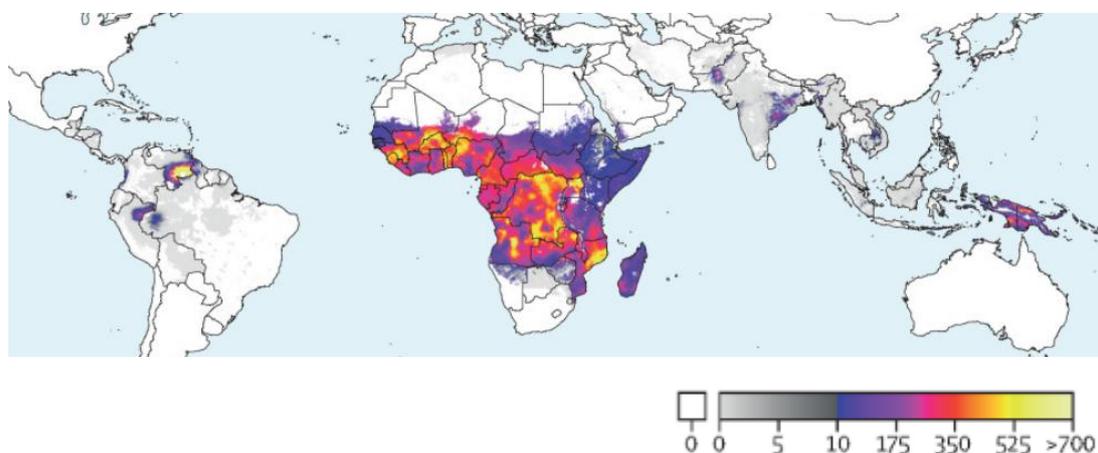
No mundo, estima-se que tenham ocorrido cerca de 219 milhões de novos casos no ano de 2017 (IC95%: 203 a 262 milhões). Atualmente, a malária integra a lista de doenças da Organização Mundial de Saúde com grande potencial epidêmico, tendo elevada incidência na África subsaariana, no Sudeste Asiático, na América Latina e no Oriente Médio (WHO 2018).

No ano de 2015, 91 países apresentavam transmissão ativa de malária, sendo que 13 deles responderam por mais de 70% dos casos e mortes em todo o mundo (WHO 2018). No ano de 2017, a África Subsariana contribuiu com cerca de 92% dos casos de malária no mundo, seguida da região sudeste da Ásia com 5% e região mediterrânea oriental com 2%. Cerca de 49% dos casos no mundo ocorreram na Nigéria (25%), República Democrática do Congo (11%), Moçambique (5%), Índia (4%) e Uganda (4%)(WHO 2018).

Entre os anos de 2010 e 2015, a taxa de incidência da malária entre as populações sob risco caiu 21% globalmente. Nesse mesmo período, a taxa de mortalidade reduziu 29%, sendo que em crianças < 5 anos de idade essa redução foi de 35%. Em áreas com alta transmissão da malária, as crianças de 0 a 4 anos de idade são particularmente mais susceptíveis a infecção,

doença e morte. Informações sobre mortalidade apontam que cerca de 70% de todas as mortes por malária no mundo ocorrem nesta faixa etária (WHO 2018). Além das crianças, idosos e mulheres grávidas, portadores do HIV/AIDS também são mais vulneráveis ao desenvolvimento de formas graves e morte por malária. Estimativas apontam que 6,8 milhões de mortes por malária foram evitadas no mundo desde 2001 (WHO 2018).

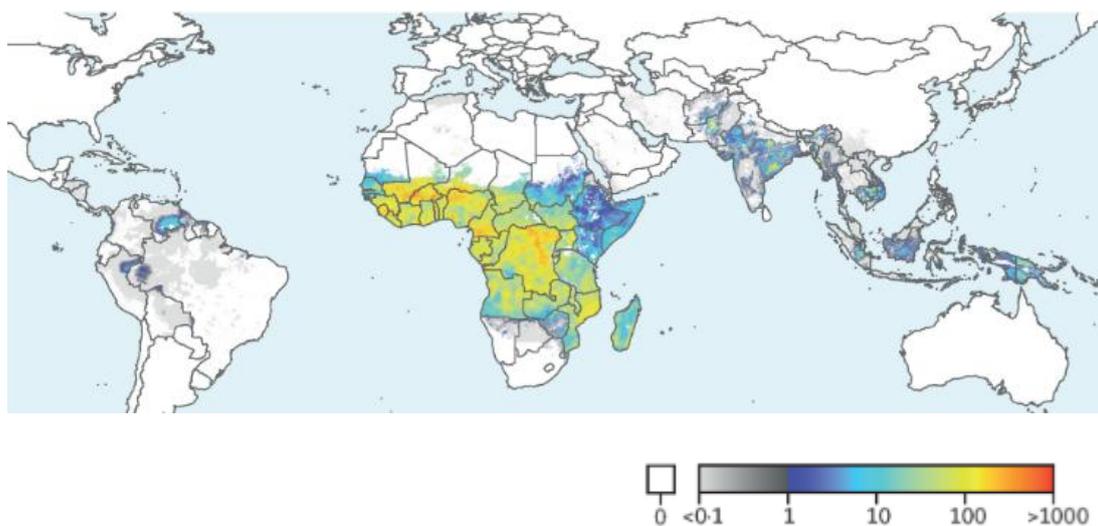
O *P. falciparum* é o parasito da malária associado às formas graves da doença, sendo responsável pela maioria das mortes relacionadas à malária globalmente. No ano de 2017, ocorreram 193,9 milhões de casos por *P. falciparum* (IC95%: 156,0 a 240,2 milhões) e 618 mil óbitos (IC95%: 368 a 952 mil) no mundo (Weiss 2019). O *P. falciparum* é o agente etiológico mais prevalente no continente africano (estimativa de 189,2 milhões de casos em 2000; IC95%: 157,1 a 227,2), onde também apresentou as maiores taxas de incidência (282,8 por 1000 hab.; IC95%: 234,8 a 339,6), taxa essa cerca de 8 vezes maior quando comparada com a taxa de incidência global – considerando todas as espécies – no ano de 2000 (figura 2)(Weiss 2019).



Fonte: Weiss DJ, Lucas TCD, Nguyen M, et al. Mapping the global prevalence, incidence, and mortality of *Plasmodium falciparum*, 2000-17: a spatial and temporal modelling study. *Lancet* 2019; published online June 19. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31097-9 (Weiss 2019)

Figura 2 – Distribuição espacial da taxa de incidência (por 1000 hab.) do *Plasmodium falciparum*, 2017

No que se refere a mortalidade por *P. falciparum*, estimativas indicam a ocorrência de 618,7 mil óbitos no ano de 2017 (IC95%: 368,6 a 952,2), com taxa de mortalidade de 8,4 por 100.000 hab. (IC95%: 5,0 a 12,9)(figura 3)(Weiss 2019). Se não for tratada dentro de 24 horas, a malária por *P. falciparum* pode evoluir para doença grave, muitas vezes levando à morte.



Fonte: Weiss DJ, Lucas TCD, Nguyen M, et al. Mapping the global prevalence, incidence, and mortality of Plasmodium falciparum, 2000-17: a spatial and temporal modelling study. Lancet 2019; published online June 19. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31097-9 (Weiss 2019)

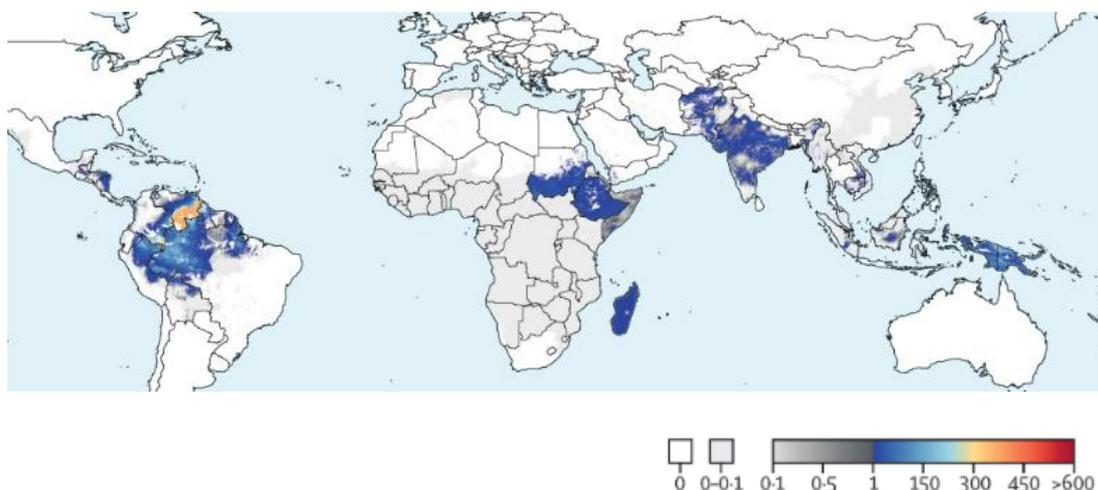
Figura 3 – Distribuição espacial da taxa de mortalidade (por 100.000 hab.) do *Plasmodium falciparum*, 2017

O *P. vivax* é o parasito da malária dominante na maioria dos países fora da África subsaariana (figura 4). Estimativas indicam redução no número de casos no mundo. No ano de 2017, estimativas indicam a ocorrência de 14,3 milhões (IC95%: 13,55 a 14,97), redução de 41,61% (IC95%: -39,35% a -44,58%) quando comparado com estimativas do ano 2000 (Battle 2019).

No ano de 2017, os países das Américas corresponderam a cerca de 1% dos casos de malária (WHO 2018). No Brasil, cerca de 99% dos casos identificados ocorrem nos estados da Região Amazônica: Acre, Amapá,

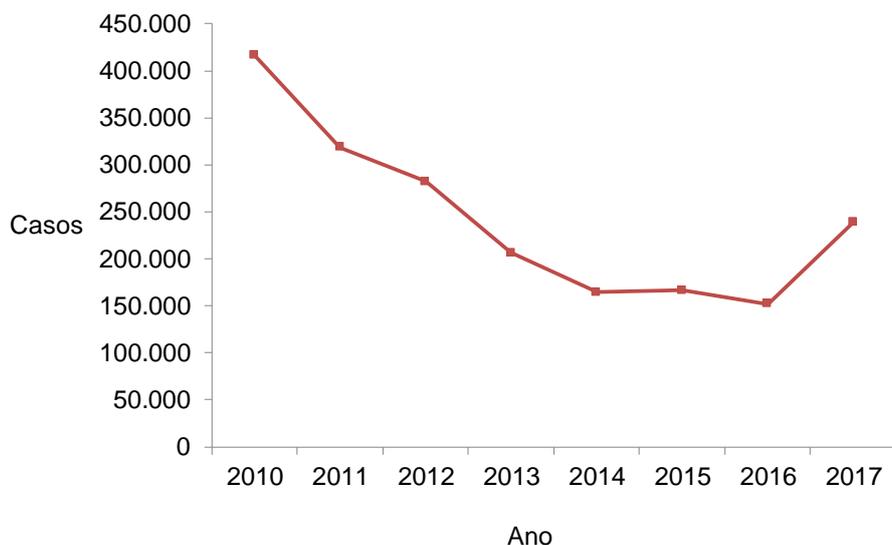
Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Maranhão (parte dos municípios do Estado) e Mato Grosso, sendo esses Estados pertencente a Amazônia Legal. Fora da região da Amazônia legal brasileira a malária ocorre apenas em focos residuais ou em casos isolados (Abreu 2019; Cerutti 2007).

Considerando a série de casos de malária de 2010 a 2017, no Brasil, observa-se declínio no número de casos até o ano de 2016, passando de 416 mil casos em 2010 para 152 mil em 2016. No entanto, há crescimento no número de casos no ano de 2017, chegando aos 238 mil casos (figura 5).



Fonte: Battle KE, Lucas TCD, Nguyen M, et al. Mapping the global endemicity and clinical burden of *Plasmodium vivax*, 2000-17: a spatial and temporal modelling study. Lancet 2019; published online June 19. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31096-7 (Battle 2019)

Figura 4 - Distribuição espacial da taxa de incidência (por 1000 hab.) do *Plasmodium vivax*, 2017



Fonte: Sistemas de Informação de Vigilância Epidemiológica (Sivep) e de Agravos de Notificação (Sinan) Malária. Bases de dados de julho de 2019

Figura 5 – Distribuição dos casos de malária segundo o ano. Brasil, 2010-2017

2.3 Controle vetorial e inseticidas

Ao longo da história diferentes medidas foram implementadas para o controle vetorial da malária. Atualmente, no Brasil, adotam-se estratégias de controle vetorial integrado e seletivo, com o objetivo de reduzir a densidade vetorial de mosquitos infectados em áreas de transmissão ativa, integrando técnicas tradicionais com intervenções específicas para cada caso. Entre essas ações estão o uso de inseticidas em borrifações residuais intradomiciliares, o uso de mosquiteiros impregnados de inseticidas de longa duração (MILD), o manejo ambiental para controle de criadouros e a nebulização espacial.

No que se refere à borrifação residual, o principal inseticida utilizado no mundo para o controle da malária é o dicloro-difenil-tricloroetano, conhecido sob a sigla DDT, tendo sido utilizado em larga escala na 2ª guerra mundial para o controle da malária e dengue. A sua principal característica está

associada ao seu longo efeito residual e baixo custo operacional (OMS 2002; D'Amato 2002; Berg 2009). O seu manejo se dá com a borrifação nas superfícies intradomiciliares onde os vetores de malária possam pousar (Brasil 2009 A). Várias teses têm sido colocadas dando ênfase as possíveis associações entre o uso do DDT e surgimento de doenças em seres humanos. Nesse sentido, a OMS realizou uma pesquisa para o controle global da malária, explorando o debate sobre o uso do DDT. As conclusões foram de que não havia evidências para efeitos nocivos à saúde humana após aplicação em interiores domiciliares, mas, indicava o surgimento de insetos resistentes do DDT (D'Amato 2002; Moreira 2012; OMS 2019). No Brasil, o Ministério da Saúde utiliza a estratégia de borrifação intradomiciliar como medida de prevenção coletiva, utilizando formulações de inseticidas, incluindo piretróides sintéticos, carbamatos e organofosfatos (Brasil 2009 A; Corrêa 2019).

Complementar à borrifação intradomiciliar tem sido adotada a política de distribuição de mosquiteiros impregnados de inseticidas de longa duração (MILD), em localidades de importante transmissão intradomiciliar. Essa ação tem como objetivos evitar o contato do mosquito com a pessoa e levar o vetor à morte pouco tempo depois de entrar em contato com o MILD (WHO 2018). Uma característica dessa intervenção é a sua durabilidade, pois pode manter a sua funcionalidade após dois a cinco anos de uso, a depender da frequência de lavagens (WHO 2018). Estudo realizado em comunidades no Estado do Acre, mostrou redução de 80,6% dos casos de malária após a instalação dos MILD (Galardo 2009). O Brasil tem adotado essa estratégia em localidades específicas em anos recentes. Por exemplo, no ano de 2011, no âmbito do "projeto de expansão do acesso às medidas de prevenção e controle da malária", o Ministério da Saúde adquiriu, distribuiu e financiou a instalação de 1,1 milhão de MILD para 54 municípios do Estado do Acre, Amazonas, Pará, Rondônia e Roraima (Brasil 2011). Mais recentemente, no ano de 2018, foram adquiridos 300 mil MILD, com o objetivo de atender emergencialmente 364,5 mil pessoas de 34 municípios prioritários nos

estados do Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia e Roraima e de nove Distritos Sanitários Especiais Indígenas (DSEIs) que concentravam cerca de 80% dos casos de malária do Brasil.

Em paralelo, o manejo ambiental para controle de criadouros tem sido utilizado com frequência e continuidade variadas, tais como: drenagem de coleções hídricas e obras de saneamento para eliminação de criadouros do vetor, aterro, limpeza das margens dos criadouros, modificação do fluxo da água, controle da vegetação aquática, melhoramento da moradia e das condições de trabalho e uso racional da terra (Brasil 2020 B).

Também como medida complementar, pode ser citada a aplicação da termonebulização, que é recomendada para controle vetorial somente em emergências epidemiológicas, pois, há requisitos operacionais obrigatórios a serem seguidos nesse tipo de intervenção para que seja efetiva (Brasil 2009 C). Esses requisitos são: utilização somente de equipamentos manuais; cumprimento rígido dos ciclos estabelecidos; aplicação nos horários de pico de atividade de alimentação do vetor; e nunca deve ser utilizada como atividade de rotina para o controle vetorial da malária.

Finalmente, no sentido de fortalecer a diminuição da carga da doença no Brasil, tem sido discutido o aprimoramento da integração das diferentes políticas de saúde, entre eles da vigilância em saúde com a atenção primária à saúde, o que deve potencializar o manejo adequado dos casos - desde a sua identificação até seu adequado tratamento – assim como a efetiva adoção de medidas de prevenção e controle da malária nos territórios.

2.4 Manifestações clínicas

A malária é uma doença febril aguda potencialmente fatal. (WHO 2018). As manifestações clínicas observadas em um caso de malária sem complicações são de febre, calafrios, cefaleia, vômitos, anorexia, diarreia e anemia. Em alguns pacientes, os sinais e sintomas aparecem vários dias antes do momento de intensidade máxima da doença, a exemplo de

náuseas, vômitos, perda de força física, fadiga e anorexia (Brasil 2009 B). Se não tratado oportunamente e adequadamente, o paciente com malária pode evoluir para complicações graves da doença, o que pode, eventualmente, ser fatal a depender da espécie envolvida, do estado imunitário do sujeito entre outros fatores. Essas complicações incluem edema pulmonar, complicações renais e neurológicas, malária cerebral, entre outras (Mohan 2008; Miranda 2010; Cruz 2018).

O aparecimento e intensidade dos sintomas e complicações estão fortemente associados à resposta imune do paciente adquirida após contínuo contato com a infecção (imunidade clínica) já amplamente reconhecida na literatura (Silva 2014; Barry 2016). Indivíduos podem desenvolver certa imunidade ao parasito após exposição continuada, em regiões endêmicas, passando aos poucos a apresentar redução dos sintomas, da densidade parasitária e das complicações da doença – o que se denomina imunidade clínica. Essa imunidade refere-se à diminuição de manifestações clínicas, pois, o indivíduo pode se infectar e se manter oligossintomático ou mesmo assintomático (Ladeia-Andrade 2009; Nicolete 2016).

Uma vez que o contato contínuo com a infecção produz um certo tipo de imunidade protetora contra doença grave e sintomas clínicos, existe amplo *spectrum* da doença, desde casos com sintomatologia bastante característica da malária, até casos completamente assintomáticos. Esses últimos são mais prevalentes em áreas de intensa transmissão. No entanto, no Brasil, mesmo em áreas de baixa transmissão, casos assintomáticos ou oligossintomáticos têm sido descritos. Estudo realizado em um assentamento agrícola localizado no sul do Estado do Amazonas, mostrou que cerca de dois terços dos indivíduos infectados com o parasito eram assintomáticos (Gozze 2012).

Como o homem é o principal reservatório com potencial de disseminação dos parasitos, os casos assintomáticos tendem a influenciar marcadamente a manutenção da transmissão, já que tendem a permanecer por mais tempo

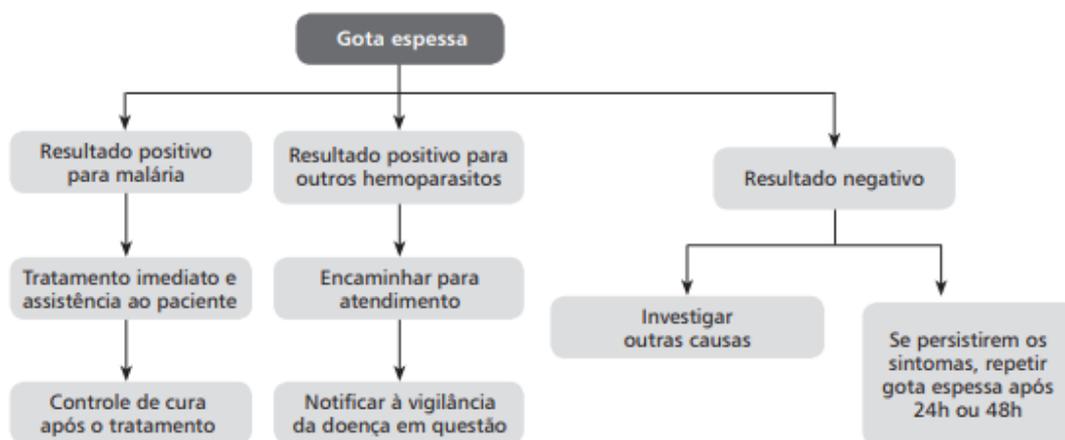
sem adequado tratamento da infecção, podendo perpetuar a transmissão no local onde circulam (Coura 2006). Além disso, em um estudo realizado com o objetivo de comparar a infectividade do vetor entre pacientes assintomáticos e sintomáticos, observou-se que os mosquitos que se alimentaram com o sangue de indivíduos assintomáticos se infectam e tendem a potencializar a transmissão da doença (Alves 2002).

2.5 Diagnóstico

O diagnóstico acurado e em tempo oportuno para identificação do parasito e orientar o início do tratamento adequado é uma etapa fundamental para a prevenção de casos graves e mortes e, em termos coletivos, para o controle da doença e interrupção do ciclo biológico do parasito. O diagnóstico laboratorial da infecção malárica é possível pela demonstração do parasito ou de antígenos relacionados ao parasito, no sangue periférico do paciente, por meio dos métodos diagnósticos: gota espessa, esfregaço delgado, testes rápidos para a detecção de componentes antigênicos de plasmódio e o diagnóstico por técnicas moleculares.

O exame de gota espessa por microscopia é o método mais utilizado no Brasil e seu uso segue um algoritmo de decisão preconizado pelo MS (Figura 6). O exame tem adequada acurácia – especialmente em altas parasitemias, é de baixo custo e relativamente de fácil execução, sendo considerado, portanto, o teste padrão-ouro para diagnóstico da malária pela Organização Mundial da Saúde (OMS 2002). O exame de gota espessa permite a detecção direta e diferenciação das espécies de plasmódios, possibilitando ainda a determinação da parasitemia por volume (mm^3) de sangue, além de permitir a identificação de outros hemoparasitos (Brasil 2009 B). Ainda assim, algumas limitações têm sido apresentadas quanto ao uso do método da gota espessa, principalmente em função de casos com a ocorrência simultânea com outras co-infecções, como HIV/AIDS, e baixas parasitemias (Lucchi 2013; Mangold 2005). De fato, exames moleculares têm

demonstrado que o exame de gota espessa pode resultar em falso-negativo quando existe pouca quantidade de parasitos no sangue (Bousema 2011).



Fonte: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Malária (Brasil 2017 A)

Figura 6 – Algoritmo de decisão após realização do exame de gota espessa para diagnóstico da malária no Brasil

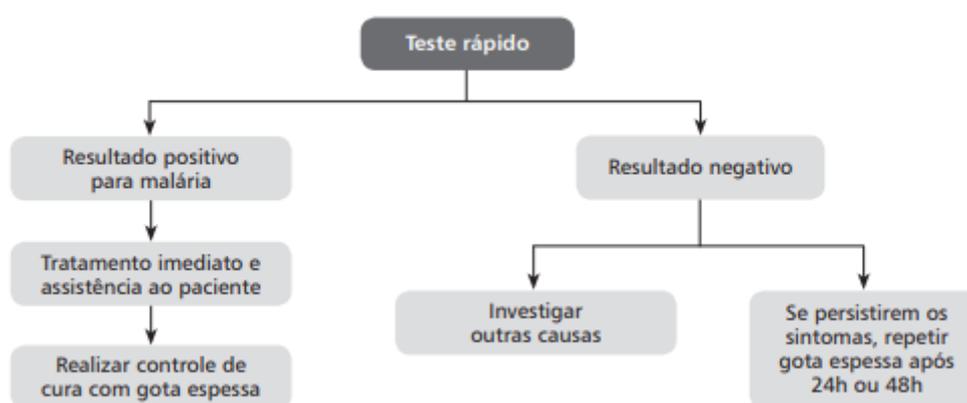
Novos métodos de diagnóstico têm sido implementados para diagnosticar a malária, entre eles destacam-se os testes de diagnóstico rápido (TDR) para a detecção de antígenos específicos dos parasitos de malária humana e os testes moleculares.

O TDR tem possibilitado o acesso ao diagnóstico de populações vivendo em áreas de difícil acesso, onde a microscopia não está disponível. Esse também segue algoritmo de decisão preconizado pelo MS no Brasil (Figura 7). Guia de orientação do Ministério da Saúde reconhece a utilidade do TDR para o diagnóstico da malária, mas destaca que se deve priorizar o uso do exame da gota espessa, uma vez que os TDR não identificam a densidade parasitária e nem a presença de outros hemoparasitos (figura 7)(Brasil 2020 B). Adicionalmente, o TRD não é útil para o controle de cura, uma vez que havendo persistência de partes do parasito após o tratamento, o TDR pode

apresentar resultado falso-positivo (Brasil 2020 B). Considerando as características da população e a espécie de *Plasmodium sp*, estudos tem demonstrado variabilidade na sensibilidade e especificidade segundo o tipo de TDR utilizado (Oliveira 2009). O Ministério da Saúde, no período de 2014-2016, disponibilizou na rede dois tipos de testes (Brasil 2019 E):

- Biênio 2014-2015 foi usado SD-Bioline Malária AG Pf/Pan (*Plasmodium falciparum*/proteína II rica em histidina (HRP-II), que diferencia *Plasmodium falciparum* dos não *falciparum* – sensibilidade (*P. falciparum* 99,7%, Pan 95,5%) e especificidade (95,5%) maximizadas.

- Biênio 2015-2016 foi utilizado o teste rápido SD-Bioline Malária AG Pf Pf Pv, que contém duas bandas de *P. falciparum* com sensibilidade para HRP-II de 100% e pLDH de 99,7%; e a sensibilidade para uma banda de *P. vivax* (que o diferencia do *P. falciparum*) é de 98,2% com especificidade de 99,3%.



Fonte: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Malária (Brasil 2017 A)

Figura 7 – Algoritmo de decisão após utilizar testes rápidos para diagnóstico de malária no Brasil

O diagnóstico por técnicas moleculares - tipo Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) - foi introduzido nas últimas décadas (Bousema 2011), no entanto o custo elevado e a necessidade de estrutura e pessoal específicos limitam seu uso. A PCR é capaz de identificar fragmentos de material genético do parasito. Em análises de três técnicas de PCR, Real-Time PCR (Mangold), PCR (Demas) e Real-Time PCR LAMAL, a sensibilidade variou de 85% a 90% e a especificidade de 76% a 86% (Amaral 2014).

2.6 Tratamento

A malária é uma doença grave e, sem tratamento, pode evoluir para malária cerebral, complicações neurológicas, coma e, eventualmente, a morte do paciente. No entanto, é – em sua maioria – uma doença tratável. Um número de drogas tem sido útil para promover a interrupção do ciclo reprodutivo do parasito e a cura radical da doença com a destruição das formas hepáticas, assim como prevenir a transmissão (Flannery 2013).

A escolha do tratamento dependerá da espécie de plasmódio, da idade do paciente, se a doença é recidiva, e qual é a gravidade da doença no momento do diagnóstico (Brasil 2020). Os medicamentos mais utilizados são: cloroquina, derivados da artemisinina (artemeter e artesunato), mefloquina, quinina e a primaquina. Essas drogas apresentam funções específicas quando usadas isoladamente ou em combinações (Quadro 1). No ano de 2019, a Anvisa aprovou o registro do medicamento succinato de tafenoquina para o tratamento da malária por *P. vivax*, tendo como destaque o seu manejo de dose única, ainda não foi disponibilizado no SUS (Brasil 2020 D).

Quadro 1 – Drogas utilizadas para o tratamento da malária segundo a sua ação

Droga	Ação
Cloroquina	Droga esquizontocida sanguínea e gametocida. Usada para tratar malária por <i>P. vivax</i> e <i>P. ovale</i> em combinações (ex. Primaquina), <i>P. malarie</i> isoladamente, gestantes com malária
Artemisinina (artemeter ou artesunato)	Droga esquizontocida sanguínea e gametocida. Usada para tratar <i>P. falciparum</i> isoladamente ou em combinações (com lumefantrina ou mefloquina)
Mefloquina	Droga esquizontocida sanguínea. Usada para tratar <i>P. falciparum</i> isoladamente ou em combinações (com artesunato)
Quinina	Droga eritrocítica, usada para tratar <i>P. falciparum</i> isoladamente ou em combinações (com Clindamicina)
Primaquina	Droga hipnozoítica (formas exoeritrocíticas hepáticas) e gametocida. Usada em combinação com drogas esquizontocidas sanguíneas para tratar <i>P. vivax</i> e <i>P. ovale</i> . Não deve ser usada em gestantes ou em pessoas com deficiência G6PD

Fonte: Martha 2018, Novartis 2020 e Guia de Vigilância Epidemiológica (Brasil 2017 B)

O Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil disponibiliza os medicamentos antimaláricos gratuitamente em todo o território brasileiro. A escolha do esquema terapêutico depende do tipo de *Plasmodium*, das características do paciente, da idade, presença de gestação e existência de contraindicações tais como a deficiência de G6PD.

O *P. vivax* desenvolve hipnozoítas (formas dormentes hepáticas), para os quais é usada a primaquina, droga essa que por sua vez pode causar hemólise se a pessoas tem deficiência de G6PD (Monteiro 2014). Novas tecnologias para o diagnóstico da deficiência de G6PD em pacientes com malária tem sido implementada. Entre elas, estão os testes rápidos para a

identificação dessa deficiência. Estudo para analisar a relação custo-efetividade no uso testes rápidos de diagnóstico para deficiência de G6PD em pacientes com malária por *P. vivax* foi realizado por Peixoto et al (2016), indicando que a estratégia CS-G6PD é custo-efetivo para o diagnóstico adequado, evitando assim a hospitalização (Peixoto 2016).

Tem sido observado uma crescente resistência do *P. falciparum* aos principais antimaláricos usados no mundo (Severini 2015). Considerando que o tratamento é uma peça fundamental para interromper o ciclo reprodutivo do parasito e interromper a sua transmissão, há a necessidade de se avançar nos estudos para identificação das causas associadas com a resistência, de forma a subsidiar a adaptação/atualização dos esquemas terapêuticos de tratamento da malária, ou ainda, propor novas soluções terapêuticas.

2.7 Vigilância e sistemas de informação no Brasil

No Brasil, a malária é uma doença de notificação compulsória. O Ministério da Saúde (MS) é o gestor nacional das ações de vigilância da malária e monitora continuamente os principais indicadores epidemiológicos da doença. A execução das ações voltadas à assistência é descentralizada para os estados, Distrito Federal e municípios. Os casos notificados são registrados no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica (Sivep) – modulo malária – quando o caso é originário da Região Amazônica; e no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), quando originados da Região extra-Amazônica. Os óbitos por malária são registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), com causa básica CID 10: B50 a B54, P373 e P374.

Para fins de vigilância, a confirmação de um caso se inicia com a identificação de caso suspeito e posterior confirmação por exames laboratoriais para identificação da presença de parasito ou algum de seus componentes no sangue do indivíduo (Brasil 2020 B). Segundo o MS, a definição de caso

suspeito para fins de vigilância depende do local onde o paciente foi detectado: Região Amazônica ou da extra-Amazônica, como segue:

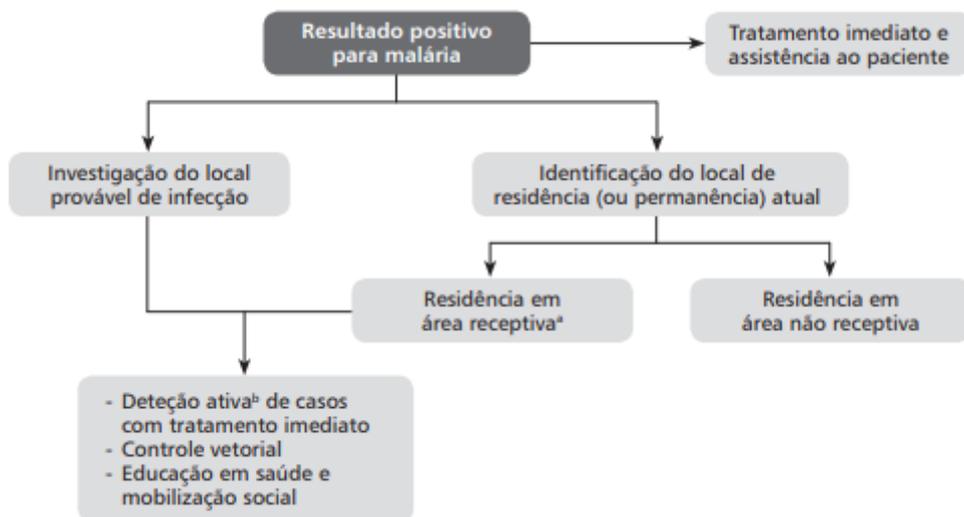
Caso suspeito da Região Amazônica:

Toda pessoa que apresente febre, seja residente em (ou tenha se deslocado para) área onde haja possibilidade de transmissão de malária, no período de 8 a 30 dias anterior à data dos primeiros sintomas; ou toda pessoa submetida ao exame para malária durante investigação epidemiológica.

Caso suspeito da Região extra-amazônica

Toda pessoa residente em (ou que tenha se deslocado para) área onde haja possibilidade de transmissão de malária, no período de 8 a 30 dias anterior à data dos primeiros sintomas, e que apresente febre, acompanhada ou não dos seguintes sintomas: cefaleia, calafrios, sudorese, cansaço, mialgia; ou toda pessoa submetida ao exame para malária durante investigação epidemiológica.

Como já mencionado anteriormente, a notificação do caso suspeito, quando se trata de Região Amazônica, é realizada no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária (Sivep-Malária), por meio da coleta de dados do paciente, local provável da infecção, dados do exame e tratamento (anexo). Quando se trata de um caso suspeito da Região extra-Amazônica, a notificação é feita no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), módulo malária, para fins de investigação de malária, por meio da coleta de dados do paciente, dados da residência, atendimento epidemiológico, dados do exame, tratamento e conclusão (anexo). Nesses casos, a investigação do caso – detecção ativa de casos – segue um algoritmo estabelecido pelo MS como descrito na figura 8.



Fonte: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Malária (Brasil 2017 A)

Figura 8 – Detecção ativa de casos: algoritmo de investigação a partir de um caso novo de malária segundo o Ministério da Saúde do Brasil.

Para o controle da malária no Brasil, o MS estabelece como objetivos para a vigilância estimar a magnitude da morbidade e mortalidade da malária; identificar grupos, áreas e épocas de maior risco; detectar precocemente epidemias; investigar autoctonia de casos em áreas onde a transmissão está interrompida; recomendar as medidas necessárias para prevenir ou reduzir a ocorrência da doença; e avaliar o impacto das medidas de controle (Brasil 2020 B).

2.8 Relacionamento e análise de base de dados

Desde a implementação e ampliação de sistemas de informação com registros individualizados e informatizados em vários setores, intensa discussão tem sido feita no sentido de se ter informações longitudinais dos indivíduos, principalmente no âmbito da saúde (Pinheiro 2006).

Especificamente no setor saúde, o Brasil possui tradição em manter e aprimorar grandes bases de dados originadas de sistema de informação universais ou de atendimentos SUS, “alimentadas” continuamente, com milhões de registros anuais. Por exemplo, é elevado o volume de registros originados dos diferentes sistemas informatizados utilizados no SUS, tais como o Sinasc (Sistema de Informações de Nascidos Vivos), SIA (Sistema de Informações Ambulatoriais), Sinan (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), SIH (Sistema de Informações Hospitalares do SUS) e SIM (Sistema de Informação sobre Mortalidade). No entanto, a inexistência de um indexador único do indivíduo impedindo a vinculação determinística desses dados dos diferentes sistemas de informação confere barreira importante para a realização de análises mais robustas das coortes de sujeitos e dados de saúde no Brasil. Dessa forma, métodos probabilísticos de vinculação de bases de dados na saúde têm sido desenvolvidos (Coeli 2002; Camargo-JR 2007).

Um desses métodos probabilísticos de vinculação de diferentes bases de dados (*linkage*), se baseia em três processos: padronização de registros, blocagem de registros e o pareamento de registros (Camargo-Jr 2000). Para que esse método possa ser utilizado, há a necessidade que se tenha acesso às bases de dados com as informações que identificam o indivíduo, pois são informações como o nome do indivíduo, nome da mãe e data de nascimento que permitem o uso da ferramenta. O *linkage* permite a reconstrução de coortes de pacientes e a vinculação de diferentes informações, ampliando as possibilidades de pesquisa, por exemplo, de fatores associados aos desfechos em saúde. Um exemplo de utilização do *linkage* é o feito pelo Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde (cidacs – Fiocruz)(Brasil 2020 C), com a criação de uma coorte com mais de 100 milhões de brasileiros, com informações oriundas Sinasc, Cadu – cadastro único (conjunto de informações sobre as famílias brasileiras em situação de pobreza e extrema pobreza), Sinan, SIM, entre outros sistemas de informação.

No ano de 2011, com a entrada em vigor da Lei que Regula o Acesso a Informações (Lei Nº 12.527, de 18 de novembro de 2011), conhecida como de Lei a Acesso à Informação, aconteceu a regulamentação do controle de informações sigilosas, tendo as informações de identificação do indivíduo sido classificadas como tal. Desde então, pesquisadores tem encontrado dificuldade em acessar tais informações, o que vem dificultando o avanço na pesquisa baseada em análises epidemiológicas que dependem de *linkage* de bases de dados nacionais. A busca de alternativas metodológicas para o estudo e vinculação de diferentes sistemas de informação em saúde se fez necessária.

Com respeito aos diferentes delineamentos de estudos epidemiológicos, os estudos caso-coorte permitem o uso de diferentes bases de dados sem a necessidade de vinculação dos seus sujeitos. A justificativa para essa afirmativa está detalhada no Artigo 1 dessa tese.

Brevemente, o estudo caso-coorte foi introduzido por Prentice (1986) e tem como particularidade o fato de os controles serem selecionados aleatoriamente da população de estudo, independentemente de ser ou não um futuro caso do estudo (Le Polain de Waurox 2012). De maneira independente, os casos são selecionados a partir de uma base de dados de casos, desde que originados da mesma população que deu origem aos controles e são necessariamente casos incidentes. Esse tipo de delineamento se mostra útil na identificação de fatores associados a ocorrência de determinados eventos de interesse e é mais bem debatido nos resultados dessa tese.

3. JUSTIFICATIVA

Em 2017, no mundo, a estimativa é de que ocorreram 618,7 mil mortes da malária por *P. falciparum* (Weiss 2019). Determinados grupos da população estão em situações de maior vulnerabilidade tanto para contrair a malária, como para desenvolver a doença da forma mais grave ou letal. Em áreas com alta transmissão da malária, as crianças <5 anos de idade, os idosos, as mulheres grávidas e os portadores do HIV/AIDS são os grupos mais vulneráveis ao desenvolvimento de formas graves e morte por malária (WHO 2018).

No Brasil, avanços substanciais foram obtidos no enfrentamento da doença, e particularmente na prevenção da morte por malária, tais como: a ampla disponibilização no Sistema Único de Saúde (SUS) de testes diagnósticos – particularmente por microscopia e testes rápidos TDR - e medicamentos antimaláricos, além de medidas de controle vetorial da malária. O acesso ao diagnóstico e tratamento oportuno (<24 horas do início dos sintomas) e adequado tem sido particularmente ampliado em toda a região endêmica na Amazônia Brasileira baseado em uma ampla rede de serviços de saúde fixos e itinerantes. Como consequência, substancial redução no número de mortes por essa doença foi documentado nas últimas décadas. Dessa forma, o evento “óbito por malária” no Brasil é, na atualidade, um evento considerado raro em termos estatísticos (< 1% dos casos), mas relevante em termos epidemiológicos devido a sua evitabilidade em um contexto de ampla disponibilidade de diagnóstico e tratamento efetivo pelo SUS.

Embora muitos estudos tenham abordado a epidemiologia da malária no Brasil, poucos tem se dedicado a descrever e analisar os fatores associados ao óbito por malária em nosso território, o que se tornou o objetivo do presente estudo, discutido do artigo 2 (Óbitos por malária no Brasil – 2010-2017: um estudo analítico do tipo caso-coorte).

O desenvolvimento desse estudo foi idealizado com o pressuposto da disponibilidade de um rico acervo de dados no Brasil. No entanto, as

limitações impostas pela lei de acesso à informação (que limitou a disponibilidade de dados nominais) exigiu a prospecção de diferentes metodologias para a realização desse estudo com o objetivo proposto, com o uso desse arsenal de dados de base nacional disponível, superando tais limitações. O estudo caso-controle apresentou-se como uma opção adequada e as várias opções metodológicas foram então revisadas e sistematizadas no Artigo 1 a fim de identificar a utilidade desses delineamentos no contexto apresentado para o presente estudo. Essa revisão narrativa (Artigo 1) poderá ainda contribuir para a ampliação do uso dos diferentes delineamentos do tipo caso-controle, inclusive para outros objetos de estudo.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Revisar opções metodológicas relacionadas aos estudos caso-controle e analisar os fatores prognósticos associados ao óbito por malária no Brasil no período de 2010 a 2017.

4.2 Objetivos Específicos

- Sistematizar tipologias dos distintos delineamentos de estudos caso-controle
- Descrever a letalidade por malária (como causa básica) no Brasil no período de 2010 a 2017
- Analisar os fatores associados aos óbitos por malária no Brasil no período de 2010 a 2017

5. MÉTODOS

Nessa tese foram desenvolvidos dois artigos, cujos delineamentos são apresentados brevemente a seguir:

Artigo 1 – Delineamentos de estudos caso-controle e caso-coorte: considerações metodológicas

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura de artigos com abordagem empírica, teórica e/ou conceitual que discutiam as diferentes tipologias de estudos caso-controle: “tradicional”, de base populacional, aninhado ou caso-coorte. As referências bibliográficas foram pesquisadas por meio do portal da Capes, PubMed e Google Scholar. No levantamento foram incluídos ainda livros, dissertações e teses acadêmicas. As palavras-chave para a pesquisa foram: caso-controle, caso-coorte e caso-controle aninhado. Não foi delimitado idioma ou ano de publicação.

Artigo 2 – Óbitos por malária no Brasil – 2010-2017: um estudo analítico do tipo caso-coorte

Para atender ao objetivo de identificar fatores associados aos óbitos por malária foi utilizado um estudo caso-coorte não pareado no tempo (delineamento esse discutido no artigo 1). Esse estudo considerou como “caso” todo indivíduo que evoluiu para óbito tendo malária como causa básica, identificado no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), e como “controle” o sujeito que compõe a população de onde os casos emergiram, identificado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) – módulo malária – e Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica (Sivep) – módulo malária.

As fontes das variáveis de estudo são, portanto, o SIM para os óbitos (“casos”), e o Sinan ou Sivep para a população de referência do estudo

“controles”). As variáveis estudadas foram: idade, sexo, raça/cor, gestação (segundo trimestre), tipo (espécie parasitária) de malária diagnosticada, ano de diagnóstico, ano do óbito, unidade federada (UF) de residência, UF de tratamento e ano do diagnóstico. Algumas variáveis tiveram categorias agregadas segundo semelhança de resultados ou interesse analítico específico, a saber:

i) Idade foi categorizada em 0 a 4, 5 a 19, 20 a 49, 50 a 69, e 70 e mais anos de idade, devido ao interesse específico nesses grupos;

ii) Gestação e sexo geraram uma única variável para prevenir colinearidade e foi categorizada em: mulher não grávida, mulher grávida entre 1º e 2º trimestre, mulher grávida de 3º trimestre e homem;

iii) UF de residência e de tratamento foram assim categorizadas: 1) na etapa descritiva: Foram agregados os estados da Região Nordeste (exceto Maranhão), da Sudeste, da Sul e do Centro-Oeste (exceto Mato Grosso) e, foram analisados individualizados, os estados de Rondônia, Acre, Amazonas, Roraima, Pará, Amapá, Tocantins, Maranhão e Mato Grosso, considerando a relevância na transmissão da malária; 2) na etapa analítica: Foram agregados os estados com resultados semelhantes, a saber: Acre e Amazonas; Rondônia, Pará, Roraima e Amapá; Maranhão, Tocantins e Mato Grosso; e demais UF.

Como mencionado, os “casos” eram todos os óbitos por malária - causa básica CID 10: B50 a B54 - notificados no SIM, no período de estudo (N=390); e os “controles” foram os casos de malária originados da população de estudo como um todo, ou seja, todos aqueles notificados no Sinan ou Sivep, no período de estudo (N=1.944.939). Esse total de controles foi ponderado de forma a representar uma relação de quatro controles para cada caso (óbito), ou seja, 1.560 casos (4 X o número de óbitos). Nesse sentido, cada caso de malária foi ponderado pelo valor 0,000802 (com dízima) para representar 1.560 controles. Com isso, todos os casos de

malária foram utilizados na análise. Essa estratégia visa não desconsiderar as informações já coletadas e disponibilizadas, e a minimizar a presença de associações sem relevância clínica ou epidemiológica devido ao número exagerado de controles.

Foi realizada análise descritiva da população de estudo e estimadas as taxas de letalidade segundo grupos de interesse. As associações de variáveis de interesse (independentes) com a chance de óbito por malária (variável dependente) foram estimadas por meio de razão de chances (“odds ratio”: OR) e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%) em modelos brutos e ajustados de regressão logística não condicional. As análises dos dados e a modelagem estatística foi realizada com auxílio do programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) da International Business Machines (IBM®), versão Statistics Subscription Trial. Esse estudo não precisou de aprovação de Comitê de Ética em Pesquisa por se tratar de estudo baseado exclusivamente na análise de dados da Vigilância em Saúde, não nominais e de acesso público.

6. RESULTADOS

6.1 Artigo 1: Delineamentos de estudos caso-controle e caso-coorte: considerações metodológicas

Artur Iuri Alves de Sousa, Elisabeth Carmen Duarte

Artur Iuri Alves de Sousa - Doutorando da Universidade de Brasília – UnB, Faculdade de Medicina, Brasília, Brasil. Núcleo de Medicina Tropical, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Asa Norte, Caixa Postal 4517, Brasília, DF 70910-900, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6688-568X> E-mail: aia.desousa@gmail.com

Elisabeth Carmen Duarte – Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília – UnB, Brasília, Brasil. Núcleo de Medicina Tropical, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Asa Norte, Caixa Postal 4517, Brasília, DF 70910-900, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-5063> E-mail: eduarte@unb.br

Resumo

Objetivo: Contribuir para a sistematização dos distintos delineamentos de estudos caso-controle sobre aspectos metodológicos e conceituais selecionados.

Métodos: Revisão narrativa de características que diferenciam os estudos caso-controle, tradicional e de base populacional, caso-controle aninhado e caso-coorte.

Resultados: O uso de base secundária para a escolha dos controles deixa os estudos caso-controle particularmente vulneráveis ao viés de seleção e limita a representatividade do grupo controle em relação à base populacional do estudo. Os estudos "casos e controles aninhados" e "caso-coorte" superam em parte essas limitações, pois são baseados em uma coorte verdadeira e usam frequentemente casos incidentes.

Conclusão: Os estudos "caso-coorte" enfatizam o contraste entre a experiência de exposição dos casos e de exposição da base populacional, fornecendo benefícios adicionais quando existe pareamento temporal entre casos e controles. O arsenal metodológico dos estudos "caso-controle" fornece vantagens relativas à validade interna e à eficiência para esse tipo de delineamento.

Palavras-chave: Epidemiologia Analítica, Estudos de Casos e Controles, Estudos de Coortes, Estudos Longitudinais, Revisão Narrativa.

Abstract

Objective: To contribute to the systematization of the different designs of case-control studies on selected methodological and conceptual aspects.

Methods: Narrative review of characteristics that differentiate case-control, traditional and population-based studies, nested case-control and case-cohort.

Results: The use of a secondary base for the choice of controls leaves the case-control studies particularly vulnerable to selection bias and limits the representativeness of the control group in relation to the population base of the study. "Nested case-control" and "case-cohort" studies partly overcome these limitations because they are based on a true cohort and often use incident cases.

Conclusion: "Case-cohort" studies give emphasis to the contrast between case exposure experience and population-based exposure experience, providing additional benefits when there is temporal matching between cases and the reference group. The methodological arsenal of case-control studies and highlights some of their limitations and advantages regarding the internal validity and efficiency of these designs.

Keywords: Analytical Epidemiology, Case-Control Studies, Cohort Studies, Longitudinal Studies, Narrative Review.

Introdução

Estudos epidemiológicos experimentais randomizados, como os ensaios clínicos e os comunitários, quando bem conduzidos apresentam resultados com alto grau de evidência sobre causalidade devido à sua elevada validade interna.¹⁻⁵ No entanto, apresentam, em geral, baixa validade externa e limitações éticas importantes. Os estudos de coorte tornaram-se alternativa mais aceitável sob o ponto de vista ético, tendo, em geral, maior validade externa do que os estudos experimentais. No entanto, ambos geralmente têm alto custo e consumo de tempo por demandarem um número grande de sujeitos e longos seguimentos. Isso é especialmente verdadeiro quando os desfechos de interesse são raros e/ou com longos períodos de indução ou latência.¹⁻⁵

Os estudos de caso-controle surgiram como alternativa mais eficiente para superar as limitações de custo e consumo de tempo nesses contextos. Estudos retrospectivos são documentados desde a década de 1920.⁶ No entanto, foi a partir da década de 1950 que o seu uso fica mais evidente, impulsionado pela necessidade de investigar doenças crônico-degenerativas em crescimento nos países desenvolvidos.⁶⁻⁸ Na década de 1960 o termo “caso-controle” foi proposto por Sartwell⁹ para unificar os diferentes termos utilizados naquele momento.⁶ No entanto, persiste a necessidade de se aprimorar a sistematização conceitual e metodológica que envolvem os estudos caso-controle, de forma a incorporar distintos métodos de análise epidemiológica. Esse estudo teve como objetivo contribuir para a sistematização dos distintos delineamentos de estudos caso-controle sobre aspectos metodológicos e conceituais selecionados.

Métodos

Foi realizada uma revisão narrativa¹⁰ com base em artigos selecionados com abordagem empírica, teórica e/ou conceitual que discutiam as diferentes

tipologias de estudos caso-controle: "tradicional", de base populacional, aninhado ou caso-coorte. As referências bibliográficas foram pesquisadas na coleção do portal da Capes, Medline e Google Scholar. No levantamento foram incluídos ainda livros, dissertações e teses acadêmicas. O levantamento bibliográfico foi feito no período de 2017 a 2019, sendo que não houve delimitação de ano ou idioma da publicação. As palavras-chave para a pesquisa foram: caso-controle, caso-coorte e caso-controle aninhado.

Considerações gerais e desafios metodológicos

Comparados os estudos do tipo coorte e experimentais, os estudos caso-controle são relativamente mais baratos por demandarem menor número de sujeitos para atingir determinado poder estatístico⁵, e mais rápidos por não exigirem tempo de seguimento prospectivo. No entanto, demandam períodos de "acompanhamento" retrospectivo-histórico entre exposição e desfecho por meio de recordatório/memória dos sujeitos, revisão documental ou algum tipo de observação retrospectiva pertinente. Isso os tornam muito atraentes por sua "eficiência"¹¹, especialmente para o estudo de doenças raras e/ou com longos períodos de latência e indução. De fato, "eficiência" é a principal razão de existir dos estudos caso-controle. Os estudos caso-controle quando adequadamente delineados e conduzidos, podem produzir evidências de causalidade tão robustas ou mais que estudos de coorte. Por outro lado, por seu delineamento retrospectivo, inverso à história natural da doença, alguns desafios metodológicos existem a fim de proteger sua validade interna,¹⁻⁵ A seguir discutimos alguns desses desafios.

Avaliação retrospectiva adequada dos determinantes de interesse

Nos diferentes estudos caso-controle, as exposições de interesse são aferidas no passado e a qualidade dessa aferição depende da memória dos sujeitos, dos profissionais de saúde e dos familiares e/ou da qualidade da revisão documental entre outros fatores. Como resultado, viés de informação

pode existir. Além disso, as exposições de interesse são aferidas após o desfecho já ter ocorrido e, podem, portanto, ser afetados por ele, potencializando viés de aferição “diferencial”.⁵ Cuidados adicionais nessa etapa devem estar presentes a fim de minimizar esses vieses.

Identificação adequada da "população-base" ou "população de referência" ou "base do estudo (study-base)"

O termo “*study-base*”, como proposto por Miettinen¹², será denominado “população-base” nesse artigo. Esta representa a população de onde os casos são derivados. De modo geral, os controles do estudo (ou grupo referência) precisam representar a experiência de exposição da população-base de onde os casos emergiram, e não necessariamente a população-base em todos os seus atributos. Um princípio geral é que a distribuição da exposição nos controles deve representar a distribuição de exposição da população que deu origem aos casos (população-base).

Segundo Miettinen¹², a população-base pode ser *primária* ou *secundária* com respeito à escolha da série de casos. *Base primária*: nesse caso a identificação da população-base é feita anterior à identificação da série de casos do estudo. É feito, inicialmente, um censo da população-base para a identificação e seleção da série de casos emanada da população-base. Posteriormente, uma amostra da população-base poderá ser feita para servir como grupo de controles. *Base secundária*: nesse caso a identificação da população-base é feita posterior à identificação da série de casos do estudo. Casos podem ser identificados na Atenção Básica, em hospitais, em emergências e centros de diagnósticos. Apenas após essa identificação, é escolhida a amostra de sujeitos para o grupo controle que devem representar, em teoria, a população-base de onde os casos emergiram. No caso da *base secundária*, um desafio adicional surge na definição adequada dessa população-base: como assegurar que essa população-base

corresponda à população de onde a série de casos emergiu, preservando a comparabilidade e a representatividade dos sujeitos.¹²

Seleção da série de casos

A série de casos a ser incluída deve ser a totalidade ou uma amostra representativa da totalidade de casos emanados da população-base do estudo. Segundo Miettinen¹², é realizado um censo da população-base exclusivamente para identificar a série de casos, e, posteriormente, selecionar uma amostra da população-base para que esses sujeitos formem o grupo controle. Nesse contexto, no lugar de usar a denominação “caso-controle”, Miettinen propõe “census-sample”, “case-base”, “case-referent approach”. O autor refere ao censo (“census”) para a identificar a forma de seleção da série de casos de uma dada população-base e à amostra (“sample”) para a identificar a forma de seleção do grupo-controle, também originado dessa população-base. Sendo o delineamento proposto por Miettinen¹² hipotético ou não, ele nos dirige a atenção para a arquitetura necessária de representatividade de casos e de controles dos estudos caso-controle em geral.

Ainda com respeito à seleção da série de casos, há a opção pelo uso de casos prevalentes ou casos incidentes. Os estudos caso-controle são, em geral, considerados úteis para estudar eventos raros. Assim, a escolha de casos prevalentes pode parecer atraente para aumentar o tamanho da série de casos a ser estudada e ganhar poder estatístico. No entanto, esta opção requer duas reflexões importantes: i) A prevalência de uma doença é diretamente proporcional à incidência e à duração média da doença, sendo esta última influenciada pelas probabilidades de cura e de morte¹³. “Casos prevalentes” são casos que “sobreviveram” na população de estudo com a manutenção da doença e excluem, com frequência, os casos agudos fatais e casos que se curaram rapidamente (no caso de doenças curáveis). O uso de casos prevalentes pode introduzir um tipo de “viés de seleção” definido

como “viés de sobrevivência” e está bem descrito na literatura.^{14,15} ii) Casos prevalentes podem modificar seus hábitos/comportamentos em função do diagnóstico da doença, mudando o padrão de sua exposição atual.^{1,3-5} Se a exposição atual é medida como uma *proxy* da exposição prévia, pode ocorrer “viés de causalidade reversa”; viés esse comum em estudos transversais.² Tendo isso em consideração, a investigação da exposição deve buscar a “janela temporal” que interessa à análise; ou seja, deve-se tentar investigar a exposição que antecede o desfecho de interesse. Mas isso nem sempre é fácil considerando a inacurácia em se identificar o início da doença quando casos prevalentes são utilizados, dando brechas ainda assim para o viés da causalidade reversa. Por essas limitações, a escolha de casos incidentes deve ser priorizada para minimizar o “viés de sobrevivência” e o “viés de causalidade reversa”.

Relação do número de casos e de controles

Em um estudo de caso-controle a definição da relação do número de controles para cada caso é tema relevante para proteger o poder estatístico e eficiência do estudo, mas deve ser criteriosamente avaliado.¹⁶⁻¹⁸

Visitaremos algumas situações específicas a seguir:

Em geral, quando existe pouca disponibilidade de casos, opta-se pela escolha de múltiplos controles para cada caso. Isso visa beneficiar o estudo com certo ganho de poder estatístico. No entanto, esse ganho é frequentemente prejudicado, pois o número pequeno dos casos continuará dirigindo fortemente a quantidade de erro aleatório injetado nas medidas de associação, limitando a precisão das estimativas. Considerando uma das fórmulas para estimar o erro padrão do logaritmo natural da razão de chances ($EP_{\ln(OR)}$) observa-se que essa medida é fortemente inflacionada na presença de pelo menos uma célula muito pequena na tabela 2x2 (Figura 1).

Na figura 2 são apresentados exemplos de estimativas de Intervalos com 95% de Confiança das razões de chances (OR) considerando dois

contextos: 1) número fixo de 10 casos e modificando as razões de número de casos:controles de 1:1 (1a), 1:3 (1b) e 1:9 (1d); 2) número fixo da amostra total (n=100) e usando uma razão de 1:9 (2a) ou equitativa de 1:1 (2b) para casos e controles (Figura 2).

No contexto 1 (Figura 2) existe ganho relevante de precisão (estreitamento dos intervalos de confiança) da situação "1a" para "1b". Não há aumento no poder do estudo que justifique a inclusão de seis ou mais controles por caso.^{16-18,20} No contexto 2, é possível concluir que é mais eficiente distribuir os sujeitos de forma equitativa entre casos e controles quando o n é fixo (ex. n=100). Isso, claro, só seria possível se o número de casos disponível for suficiente para garantir poder mínimo para o estudo.

Quando a exposição é, potencialmente, um fator de risco, é aconselhável otimizar a relação de casos:controles ampliando o número de controles para cada caso. Isso porque, nesse contexto, são esperados poucos controles expostos. Propor uma razão de casos:controles favorável aos controles irá prevenir que o número de controles expostos seja muito pequeno e, assim, proteger o poder estatístico do estudo.²⁰ Quando a exposição é, potencialmente, um fator protetor, é aconselhável otimizar essa relação ampliando o número de casos para cada controle. Dessa forma, tenta-se evitar que o número de casos expostos seja muito reduzido, protegendo o poder do estudo. Finalmente, quando não conhecemos o papel da exposição, e para um total de sujeitos fixo, o melhor cenário será a seleção de 1:1 (um controle para cada caso), conforme discutido anteriormente. Lógico que essa vantagem potencial dependerá de como a exposição se associa com o desfecho no final do estudo.²⁰

Controles exclusivos ou inclusivos

Um aspecto geral na definição da escolha dos controles em estudos tipo caso-controle é que os controles são sujeitos que se tivessem a doença sendo estudada teriam grande probabilidade de serem capturados para

compor a série de casos.¹² Ou seja, devem ser originados da mesma população-base que deu origem aos casos. Um ponto a ser discutido é se os controles podem ou não podem ser também casos:

Controles exclusivos (controles são necessariamente não-casos):

Controles exclusivos são que não tem a doença que está sendo estudada, ou seja, são necessariamente não-casos. Duas situações:

- a) controles representam não-casos arbitrariamente selecionados em hospitais, na demanda de serviços de saúde, entre outros (base secundária);
- b) controles representam uma amostra dos não-casos selecionados diretamente da população-base dos casos ou da "coorte" de onde os casos incidentes emergiram (base primária).

Controles inclusivos (controles podem ser casos):

Os controles inclusivos representam uma amostra da população-base do estudo ou da coorte de onde os casos incidentes emergiram (base primária). Como são escolhidos a partir da população-base completa, podem vir a serem casos. Estes controles podem ser pareados aos casos no tempo ou não. O pareamento por variáveis potenciais confundidoras é um procedimento tradicional nos estudos caso-controle, mas não será tratado neste artigo já que existe vasta bibliografia que discute o tema.²¹⁻²³ O pareamento discutido aqui se refere ao pareamento de controles e de casos (incidentes) "no tempo", com base em uma coorte em andamento. Assim: a) Controles pareados no tempo: são identificados no momento da identificação do caso incidente. No momento da identificação, esse controle é um não-caso, podendo vir a se tornar um caso ao longo do seguimento da coorte. Essa coorte pode ser originada de um estudo de coorte real, ou uma coorte "por definição" considerando a história natural da doença; b) Controles não pareados no tempo: são selecionados no tempo zero do acompanhamento da coorte e os casos serão identificados posteriormente ao longo do seguimento da coorte. Como a seleção dos casos é posterior à seleção dos

controles, os controles selecionados na linha de base poderão também vir a se tornar casos.

Tipologias de estudos caso-controle

Estudo de caso-controle "tradicional" - também denominado de caso-controle "cumulativo" ou caso-controle "clássico":

Os estudos caso-controle "tradicionais" tratam-se de delineamentos clássicos do tipo caso-controle e podem ser classificados como estudos de base populacional ou não. a) Nos estudos que não são de base populacional, a escolha dos casos - usualmente prevalentes - será baseada em uma amostra aleatória ou na totalidade (censo) de casos elegíveis disponíveis que emergiram hipoteticamente de uma dada população-base. A escolha dos controles será baseada em não-casos que hipoteticamente sejam também originados – em tese – da mesma população-base (Figura 3-a). A escolha deve ser guiada no sentido de que a experiência de exposição dos controles selecionados seja um bom estimador da experiência de exposição da população-base hipotética de onde os casos emergiram. Na dificuldade de se garantir essa representatividade, às vezes diferentes controles são escolhidos no sentido de validar - em certo grau - a estimativa da associação entre exposição e desfecho: por exemplo, controles hospitalares e de vizinhança. b) Nos estudos de base populacional a totalidade ou uma amostra representativa da população-base é identificada (base primária). Posteriormente, indivíduos são classificados como casos, usualmente casos prevalentes, ou controles - necessariamente não-casos. A experiência de exposição será aferida e comparada entre os grupos casos e controles²² (Figura 3-b). Neste delineamento, se for de interesse do pesquisador, é naturalmente possível manter no estudo a mesma razão de casos e controles que ocorre na população-base. Isso não ocorre em outros delineamentos de estudo caso-controle onde essa razão é arbitrada pelo pesquisador, conforme discutido anteriormente.

Estudos de caso-controle baseados em coorte ou aninhados:

Os estudos de caso-controle baseados em coortes ou estudos de caso-controle aninhados recebem diferentes denominações na literatura.^{1-5,22} São caracterizados como “aninhados” pois casos e controles são escolhidos dentro de um estudo de coorte verdadeiro, podendo ser essa coorte fixa ou dinâmica.^{21,24, 28} Além disso, são classificados quanto ao tipo de controles (inclusivos ou exclusivos) e quanto à existência de pareamento no tempo. Resumidamente, são selecionados casos incidentes e uma subamostra apropriada de controles a partir da coorte. Quando comparados ao estudo de coorte, esse tipo de delineamento tem vantagens quanto à redução de custos e logística. É especialmente eficiente quando amostras de material biológico coletadas na linha de base são armazenadas para análises futuras e/ou quando variáveis preditivas podem ser medidas no final do acompanhamento do estudo, podendo envolver processamentos caros e complexos.^{22,24} Assim, como os controles representam apenas um subgrupo de toda a coorte – seja na linha de base ou no momento da identificação dos casos – esse material será apenas processado para o subgrupo do estudo caso-controle e não para toda a coorte, poupando recursos. Quando os caso-controles aninhados são comparados aos demais estudos caso-controle, esse delineamento é também vantajoso pois é uma forma de assegurar que os casos e os controles sejam comparáveis e originados de uma mesma população-base, pois emergem de uma coorte verdadeira.

Descrição de algumas situações específicas quanto a esses delineamentos são apresentadas a seguir:

c) Caso-controle aninhado com controles excludentes - também denominado caso-controle “cumulativo”²⁸:

Neste delineamento, os casos são necessariamente incidentes, identificados e selecionados a partir de uma coorte (usualmente coortes fixas)²⁸. Além

disso, os controles são identificados de forma tradicional, entre os indivíduos que não desenvolveram a doença (controles excludentes) no final da coorte. Os controles representam, então, uma amostra do total de não-casos até um determinado tempo t observado na coorte (Figura 3: (c)).^{13,22}

d) Caso-coorte (caso-controle aninhado com controles inclusivos)

Esses tipos de delineamentos também são chamados: “case-base”, caso-controle “inclusivo”, caso-controle híbrido ou caso-coorte aninhado. Por simplicidade, neste artigo vamos chamá-los de “caso-coorte”. Esse método foi introduzido por Prentice²¹ e tem como particularidade o fato dos controles serem selecionados aleatoriamente da população de estudo, independentemente de vir a ser um caso no estudo.²⁵ Ou seja, os controles são inclusivos, o que significa dizer que um mesmo indivíduo pode ser incluído no grupo de controles e, no futuro, no grupo de casos. Semelhante ao caso-controle aninhado com controles excludentes, casos e controles são também originados de uma coorte verdadeira, sendo que os casos são necessariamente casos incidentes, identificados e selecionados a partir da coorte. Os controles são identificados seja na linha de base ou ao longo do acompanhamento da coorte de onde os casos emergiram. Controles representam, então, o total de sujeitos (soma dos casos e não casos) da coorte completa e, portanto, representam a experiência de exposição da população-base. Consequentemente, as denominações “grupo de referência”, ou “população-base”, ou “coorte” são, por vezes, preferíveis em contraponto ao uso da denominação “controle”. A vantagem desse método é que os controles fornecem uma base de referência para estimar a incidência na base populacional da qual os casos emergiram.²² Esse tipo de delineamento pode ser ou não pareado no tempo. No *caso-coorte não pareado no tempo* (Figura 3: (d)), os “controles” representam uma amostra aleatória de toda a coorte na linha de base (início do seguimento), independente de se tornarem casos ou não durante o seguimento da coorte, usualmente em coortes fixas.²⁸ No *caso-coorte pareado no tempo* (Figura 3: (e)), a seleção dos “controles” será feita no momento da identificação de cada

caso, ou seja, pareados no tempo, em coortes fixas ou dinâmicas.^{23,28} Essa seleção será feita dentre todos os sujeitos da coorte independente se esse sujeito se tornará ou não um caso no futuro.²³ Esse tipo de amostragem também é referida como amostragem segundo pessoa-tempo ou amostragem do tipo densidade de incidência (“incidence density sampling”)²⁸. Vantagens e desvantagens já comentadas estão sumarizadas na Figura 4.

Discussão

A demanda por estudos analíticos observacionais mais eficientes para abordar desfechos raros ou com longos períodos de indução e latência vem sendo atendida com o desenvolvimento e aprimoramento dos estudos caso-controle. Ao longo dessa história, vários desafios foram identificados e propostas metodológicas foram desenvolvidas. As diferentes abordagens metodológicas discutidas neste artigo incluíram o estudo caso-controle tradicional, o caso-controle aninhado com controles excludentes e o estudo caso-coorte.

Nos estudos do tipo caso-controle “tradicionais”, o uso de base secundária facilita a logística, mas dificulta a adequada escolha de controles e potencializa o viés de seleção. Essa limitação é superada nos outros delineamentos de estudos discutidos neste artigo. Entre eles, os estudos caso-controle de base populacional avançam com a identificação de uma população de referência (base primária). No entanto, usualmente esses tipos de caso-controle ditos “tradicionais” usam casos prevalentes, estando sujeitos à viés da causalidade reversa. Os estudos caso-controle aninhados com casos excludentes e os estudos caso-coorte (com controles inclusivos), por sua vez, são estudos baseados em uma coorte. Desta forma, permite naturalmente a identificação de casos incidentes. Em contraponto aos estudos de coorte, os estudos caso-controle baseados em uma coorte são justificáveis pelo ganho de eficiência, já que nesses estudos os dados processados e analisados se referem apenas aos casos e aos controles

selecionados e não à toda coorte.^{21-23,26} Outra vantagem, é que esses delineamentos preservam várias vantagens dos estudos de coorte, em particular àquelas associadas à adequada mensuração das variáveis de exposição, prevenindo viés de causalidade reversa e viés de informação, e minimizando viés de seleção associado à escolha de controles.

Segundo Sharp²³, existe a necessidade de se disponibilizar orientações sobre requisitos mínimos para aplicar e elaborar/avaliar o uso do método caso-coorte, tanto para autores, quanto para revisores de manuscritos e editores de revistas científicas.²³ Os autores observaram que houve aumento relevante no número de artigos publicados utilizando o método caso-coorte desde 2010. No entanto, foi identificada uma parte substancial de estudos classificados como caso-coorte sem, contudo, aplicar de fato esse método.²³ Além disso, Knol *et al* (2008), em uma revisão de 150 estudos caso-controle publicados em revistas científicas entre 2001 e 2007, identificou que os autores raramente discutem o que as medidas de efeito - Razão de Chances - estimam e frequentemente falham em apresentar os seus pressupostos.²⁸

Vale lembrar que nos estudos caso-controle com base em uma coorte, merece atenção a qualidade da coorte de referência, incluindo a representatividade da população de estudo, o volume de perdas durante o seguimento, a qualidade dos dados na linha de base, entre outros aspectos. Por fim, vale lembrar que quando estão disponíveis todos os dados de interesse para toda a coorte, sem custo adicional, nada se ganha ao estudar apenas uma subamostra em uma abordagem caso-controle. Nesse caso, deve-se utilizar a coorte inteira e conduzir um estudo de coorte tradicional.²²

Aspectos relacionados à estimação das medidas de efeito (razão de chances = OR) calculadas a partir dos diferentes delineamentos de estudo caso-controle são brevemente apresentadas, mas o aprofundamento dessa temática não faz parte do escopo desse artigo. Esse tema já foi tratado em detalhe por Knol e col²⁸ que propôs uma árvore de decisão indicando as medidas de efeito que são possíveis de serem calculadas em diferentes tipos de delineamento de caso-controle e seus respectivos pressupostos. Vale

notar que a escolha de casos (prevalentes ou incidentes), identificação da população base (primária ou secundária), tipo de coorte em estudos aninhados (fixa ou dinâmica), e as opções para a escolha dos controles (inclusivos ou excludentes; pareados no tempo ou não) devem ser consideradas na sua interpretação da Razão de Chances estimada.^{25,28}

Espera-se que esse debate alimente a reflexão sobre o arsenal de opções metodológicas de estudos observacionais retrospectivos disponíveis incluídos no grupo dos estudos denominados como estudos caso-controle. Além disso, esse debate deve estimular a escolha mais adequada para diferentes contextos da pesquisa epidemiológica, reconhecendo as limitações e vantagens dos diferentes delineamentos caso-controle.

Contribuição dos autores: Sousa AIA e Duarte EC contribuíram na concepção e delineamento do estudo, interpretação dos dados, redação e revisão crítica do conteúdo intelectual do manuscrito. Ambos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e declaram serem responsáveis por todos os aspectos do trabalho, garantindo sua precisão e integridade.

Referências

1. Gordis L. Epidemiology. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders; 5th ed.; 2014
2. Hennekens CH, Buring JE, Mayrent SL. Epidemiology in Medicine. Boston, USA: Little, Brown&Co.; 1987
3. Kleinbaum DG, Sullivan KM & Barker ND. A Pocket Guide to Epidemiology. New York, USA:Springer; 2007
4. Kleinbaum DG, Kupper LL & Morgenstern H. Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods. Belmont, CA: Lifetime Learning Publications; 1982
5. Pereira, MG. Epidemiologia: teoria e prática. Guanabara Koogan, 2012

6. Rêgo MAV. Aspectos históricos dos estudos caso-controle. Cad. de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 17(4):1017-1024, jul-ago, 2001
7. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung: Preliminary report. Br. med. j., 2:739-748, 1950
8. Schrek R, Baker LA, Ballard GP, Dolgoff S. Tobacco smoking as an etiologic factor in disease. I. Cancer. Proc. am. assoc. cancer res, 10:49-5, 1950
9. Cole P. The evolving case-control study. J. chronic dis., Vol.32:15-27, 1979
10. Toledo JA, Rodrigues MC. Teoria da mente em adultos: uma revisão narrativa da literatura. Bol. Acad. Paul. Psicol., São Paulo, Brasil-V.37, no92, p.139-156. 2017
11. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern Epidemiology – 3rd ed. p.; cm. Philadelphia, PA 19106 USA. Lippincott Williams & Wilkins. 2008
12. Miettinen, OS. The “case-control” study: valid selection of subjects. J. chronic dis. Vol.38, No.7, pp. 543-548, 1985
13. Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica: elementos essenciais (4ª edição). Porto Alegre: Editora Artmed, 2006
14. Lima-Costa MF, Barreto SM. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. Epidemiol Serv Saúde Volume12 - Nº4 - out/dez de 2003
15. Szklo M, Nieto FJ. Epidemiology: beyond the basics (2ª edição). Jones and Bartlett Publishers, 2007
16. Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mandel JS. Selection of Controls in Case-Control Studies. I – Principles. Am. j. epidemiol. Vol.135 No.9, 1992
17. Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS. Selection of Controls in Case-Control Studies. II – Types of Controls. Am. j. epidemiol. Vol. 135 No.9, 1992

18. Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS. Selection of Controls in Case-Control Studies. III – Design options. *Am. j. epidemiol.* Vol.135 No.9, 1992
19. Conover WJ. *Practical nonparametric statistics* (3rd ed.). John Wiley & Sons, INC, 1999 ISBN 0-471-16068-7
20. Walter SD. Determination of significant relative risks and optimal sampling procedures in prospective and retrospective comparative studies of various sizes. *American Journal Epidemiology.* 105(4):387–97, 1977. In Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-WoltersKluwer; 2008
21. Prentice RL. A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials. *Biometrika.* Vol.73, No.1 Apr., pp.1-11.1986
22. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica* (3ª edição). Porto Alegre: Editora Artmed, 2008
23. Sharp SJ, Poulaliou M, Thompson SG, White IR, Wood AM. A Review of Published Analyses of Case-Cohort Studies and Recommendations for Future Reporting. *PLoS ONE.* 9(6):e101176, 2014. doi:10.1371/journal.pone.0101176
24. Ganna A, Reilly M, Faire U, Pedersen N, Magnusson P, Ingelsson E. *Am. j. epidemiol.* 175(7):715–724, 2012. DOI:10.1093/aje/kwr374
25. Le Polain de Waroux O, Maguire H, Moren A. The case-cohort design in outbreak investigations. *Euro Surveill.* 2012;17(25):pii=20202
26. Cai T, Zheng Y. Evaluating prognostic accuracy of biomarkers in nested case–control studies. *Biostatistics.* (2012), 13, 1, pp.89–100. doi:10.1093/biostatistics/kxr021
27. Breslow NE, Lumley T, Ballantyne CM, Chambless LE, Kulich M. Using the Whole Cohort in the Analysis of Case-Cohort Data. *Am. j. epidemiol.* Vol.169, No.11, 2009. DOI:10.1093/aje/kwp055

28. Knol MJ, Vandebroucke JP, Scott P, Egger M. What do case-control studies estimate? Survey of methods and assumptions in published case-control research. *American journal of epidemiology*. 2008 Nov 1;168(9):1073-81

Figuras

$$EP_{\ln(OR)} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

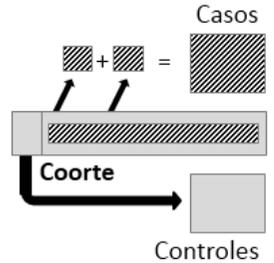
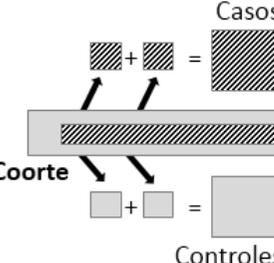
Figura 1 – Cálculo do Erro Padrão (EP) do logaritmo natural da Razão de Chances (ln(OR))¹⁹

Contextos		Razão caso:controle	Número de casos	Número de controles	Número total	OR (Intervalo de Confiança 95%)(1)	
1a		1:1	10	10	20	3.9	(0.3 – 45.6)
1b		1:3	10	30	40	3.9	(0.6 – 23.4)
1c		1:6	10	60	70	3.9	(0.8 – 19.0)
1d	2a	1:9	10	90	100	3.9	(0.8 – 17.6)
	2b	1:1	50	50	100	3.9	(1.3 – 11.6)

Nota (1): Razão de chances de 3,9 é constante considerando, para todos os exemplos, prevalências da exposição entre casos de 30% e controles de 10%. Intervalo com 95% de Confiança foram baseados em Conover²⁰.

Figura 2 – Simulação da estimação do OR considerando resultados de estudos com casos e controles em diferentes contextos.

Denominação	Arquitetura básica	População-base	Tipos de controles e casos	Pareamento no tempo	Medida de efeito estimada ^{28 (1)}
a) caso-controle "tradicional" com casos prevalentes		Base não populacional (base secundária)	Controles excludentes Casos usualmente prevalentes	Não se aplica	<i>Razão de chances baseada em casos prevalentes ("Prevalence Odds Ratio" POR)</i>
b) caso-controle de base populacional		Base populacional (base primária)	Controles excludente Casos usualmente prevalentes	Não se aplica	<i>Razão de chances baseada em casos prevalentes ("Prevalence Odds Ratio" POR). *POR estima Razão de Prevalências se atender ao pressuposto de doença rara⁽ⁱ⁾</i>
c) caso-controle aninhado e não pareado no tempo		Base populacional (base primária)	Controles excludentes (selecionados ao final da coorte) Casos incidentes	Não	<i>Razão de Chances (OR) *OR pode estimar o Risco Relativo (RR) se, em uma coorte fixa, atender ao pressuposto de doença rara⁽ⁱ⁾ e as perdas (censuras) não forem associadas com a exposição de interesse.⁽ⁱⁱ⁾ * OR pode estimar a Razão de Densidades de Incidência (RDI) se, em uma coorte dinâmica, atender ao pressuposto de população estável.⁽ⁱⁱⁱ⁾</i>

<p>d.1) caso-coorte não pareado no tempo</p>		<p>Base populacional (base primária)</p>	<p>Controles inclusivos (selecionados na linha de base) Casos incidentes</p>	<p>Não</p>	<p><i>Razão de Chances (OR)</i> * OR pode estimar o Risco Relativo (RR) se, em uma coorte fixa, as perdas (censuras) não forem associadas com a exposição de interesse.⁽ⁱⁱ⁾ * OR pode estimar a Razão de Densidades de Incidência (RDI) se, em uma coorte dinâmica, atender ao pressuposto de população estável.⁽ⁱⁱⁱ⁾</p>
<p>d.2) caso-coorte pareado no tempo</p>		<p>Base populacional (base primária)</p>	<p>Controles inclusivos (concorrentes pareados) Casos incidentes</p>	<p>Sim</p>	<p><i>Razão de Chances (OR)</i> *OR pode estimar a Razão de Densidades de Incidência (RDI) se (coorte fixa ou dinâmica) for estimado em análise de dados pareados.</p>

NOTAS: 1) A capacidade de estimação da medida de efeito (OR) em cada delineamento é apenas citada aqui, mas a sua discussão em detalhe e bases bibliográficas podem ser encontradas em Knol MJ, Vandenbroucke JP, Scott P, Egger M. What do case-control studies estimate? Survey of methods and assumptions in published case-control research. American Journal of Epidemiology. 2008 Nov 1;168(9):1073-81²⁸.

(i) Pressuposto da Doença Rara; (ii) Pressuposto das perdas (censuras) não associadas à (independentes da) exposição de interesse; (iii) Pressuposto população estável: denota uma população cuja composição, incluindo a distribuição da exposição, não muda ao longo do tempo (Knol, et al. 2008).

Figura 3 – Tipologias de delineamentos caso-control e características selecionadas.

Denominação	Vantagens	Desvantagens
a) caso-controle “tradicional” com casos prevalentes (não base populacional)	Facilidade para encontrar número adequado de casos por serem casos prevalentes e, às vezes, institucionalizados.	Uso de base secundária: potencial para viés de seleção Uso de casos prevalentes: potencial para viés de sobreviventes e viés de causalidade reversa Controles excludentes: controles representam a experiência de exposição dos “não casos” e não da “população-base”
b) caso-controle “tradicional” com casos prevalentes de base populacional	Facilidade para encontrar número adequado de casos devido ao uso de casos prevalentes Uso de base primária (população de referência): minimiza viés de seleção	Uso de casos prevalentes: potencial para viés de sobreviventes e viés de causalidade reversa Controles excludentes: controles representam a experiência de exposição dos “não casos” e não da “população-base”
c) caso-controle aninhado pareado ou não no tempo (c)	Uso de base primária (coorte previamente identificada): minimiza viés de seleção e viés de informação. Uso de casos incidentes: minimiza viés de causalidade reversa.	Controles excludentes: controles só podem ser identificados após a identificação dos casos; controles representam a experiência de exposição dos “não casos” e não da “população-base”
d.1) caso-coorte não pareado no tempo	Uso de base primária (coorte previamente identificada): minimiza viés de seleção e viés de informação. Uso de casos incidentes: minimiza viés de causalidade reversa. Uso de controles da população-base: controles representam a experiência de exposição da “população-base”	Os desfechos (casos) no grupo completo da coorte precisam ser conhecidos. Não pareamento no tempo: pode potencializar confundimento e não garante representatividade da base no momento de ocorrência do caso

<p>d.2) caso-coorte pareado no tempo</p>	<p>Uso de base primária (coorte previamente identificada): minimiza viés de seleção e viés de informação.</p> <p>Uso de casos incidentes: minimiza viés de causalidade reversa.</p> <p>Uso de controles da população-base: controles representam a experiência de exposição da “população-base” no momento de identificação dos casos (pareados).</p> <p>Pareamento no tempo minimiza confundimento e garante representatividade da população-base para cada caso.</p>	<p>Necessidade de se conhecer as frequências dos desfechos no grupo completo de indivíduos da coorte</p> <p>Logística pode ser mais complexa que as anteriores</p>
--	--	--

Figura 4 - Resumo das vantagens e desvantagens dos diferentes delineamentos de estudos caso-controle.

6.2 Artigo 2: Óbitos por malária no Brasil – 2010-2017: um estudo analítico do tipo caso-coorte

Artur Iuri Alves de Sousa, Elisabeth Carmen Duarte

Artur Iuri Alves de Sousa - Doutorando da Universidade de Brasília – UnB, Faculdade de Medicina, Brasília, Brasil. Núcleo de Medicina Tropical, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Asa Norte, Caixa Postal 4517, Brasília, DF 70910-900, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6688-568X> E-mail: aia.desousa@gmail.com

Elisabeth Carmen Duarte – Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília – UnB, Brasília, Brasil. Núcleo de Medicina Tropical, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Asa Norte, Caixa Postal 4517, Brasília, DF 70910-900, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-5063> E-mail: eduarte@unb.br

Resumo

Introdução: O óbito por malária no Brasil é, atualmente, um evento raro (< 1% dos casos), mas relevante em termos epidemiológicos devido à sua evitabilidade e grande impacto social por envolver com frequência crianças e adultos jovens. Considerando a existência de diagnóstico com alta acurácia, a baixa resistência do *Plasmodium sp.* aos antimaláricos e a disponibilidade gratuita do diagnóstico e tratamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS), é necessário compreender em quais situações o óbito por malária ainda ocorre atualmente no Brasil.

Objetivo: Descrever a letalidade e analisar os fatores prognósticos associados ao óbito por malária no Brasil no período de 2010 a 2017.

Métodos: Estudo caso-coorte de indivíduos que evoluíram ao óbito. Foram estimadas taxas de letalidade e associações entre variáveis selecionadas e a chance de óbito por meio de modelos de regressão logística.

Resultados: Ocorreram 390 óbitos e 1.944.939 casos de malária no período. Foi identificado maior chance de óbito (OR) em indivíduos com idades < 5 anos (OR = 2,6) e com idades maior que 50 anos (50 a 69 anos: OR = 4,9; 70 e mais anos: OR = 25,9), mulheres grávidas no 3º trimestre (OR = 4,8) comparadas às não grávidas, e indivíduos residentes ou tratados em Unidades Federadas fora da Amazônia Legal (OR = 5,6). A chance de óbito entre casos com *P. falciparum* foi 4,8 vezes maior quando comparada com casos não-*falciparum*.

Conclusão: O incremento de risco de morte em regiões com tendência de queda da endemia e, particularmente, entre pacientes tratados na região extra-amazônica aponta baixo alerta para a doença e falhas na atenção à saúde, indicando a necessidade de um esforço conjunto da comunidade e particularmente do setor saúde.

Palavras-Chave: Epidemiologia Analítica, Estudos de Casos e Controles, Estudos de Coortes, Malária

Introdução

Estima-se que cerca de 214 milhões de novos casos e 438 mil mortes por malária ocorreram no mundo em 2015 (PAHO 2016), afetando principalmente (90%) os países da África Subariana. Tendências de queda da incidência (-37%) e da mortalidade (-60%) da malária, entre 2000 e 2015, têm sido documentadas (PAHO 2016). A maioria das mortes por malária no mundo ocorre entre crianças <5 anos de idade (cerca de 70%), mulheres grávidas e pessoas com HIV/AIDS, principalmente infectados por *P. falciparum* – parasito da malária mais prevalente no continente africano. (PAHO 2016).

No Brasil, a ampla maioria da carga da malária (99%) ocorre nos estados pertencente a Amazônia Legal: Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins e parte dos municípios dos estados do Maranhão e Mato Grosso (Brasil 2019 A). Estudos também evidenciam redução da transmissão da malária nessa região, em especial nos estados do Maranhão, Mato Grosso e Tocantins (Duarte 2014; Lima 2017; Braz 2018). Um dos êxitos do enfrentamento do problema da malária no Brasil, foi a inversão do predomínio do *P. falciparum*, em favor do *P. vivax* nas últimas décadas, contribuindo decisivamente com a redução de mortes por malária (Oliveira-Ferreira 2010).

O óbito por malária no Brasil é, atualmente, um evento raro (< 1% dos casos), mas relevante em termos epidemiológicos devido à sua inevitabilidade e grande impacto social por envolver com frequência crianças e adultos jovens. A existência de diagnóstico com alta acurácia, a baixa resistência do *Plasmodium sp.* aos antimaláricos e a disponibilidade gratuita do diagnóstico e tratamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro em uma ampla rede de laboratórios e serviços de saúde, são elementos que contribuem de forma decisiva com a prevenção de mortes por malária em todo o território nacional. Porém, a despeito dessa rede de

proteção, é necessário compreender em quais situações o óbito por malária ainda ocorre atualmente.

Esse estudo teve como objetivo descrever a letalidade por malária no Brasil e analisar os fatores prognósticos associados a esse evento entre 2010 e 2017. Os resultados podem apoiar o direcionamento de ações para contextos de maior vulnerabilidade para ocorrência das mortes por malária no Brasil.

Métodos

Trata-se de um estudo caso-coorte (Prentice 1986). Os “casos” são os indivíduos que evoluíram para morte por malária e os “controles” (grupo de referência) são os indivíduos identificados com malária diretamente da coorte de casos notificados (Le Polain de Waroux O 2012). Dessa forma, controles representam a “experiência de exposição” da “população-base” como um todo, como descrito por Hulley (2008) e Miettinen (1985), independentemente de virem a ter ou não o desfecho “óbito por malária”.

A população de estudo é representada pelos óbitos e casos de malária identificados no Brasil no período de 2010 a 2017. Os óbitos por malária foram os registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM)(BRASIL 2019 D) com causa básica CID 10: B50 a B54. Os casos foram identificados por meio do módulo de malária do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan)(BRASIL 2019 C) e do módulo de malária do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica (Sivep)(BRASIL 2019 B). A partir desses sistemas de informação, “caso de malária” foi definido como resultado positivo – incluindo *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, positivo para mais de uma espécie e positivo classificado como “não *P. falciparum*”.

Assim, as fontes das variáveis de estudo são o SIM para os óbitos (“casos), e o Sinan ou Sivep para o grupo de referência (“controles”). Dessa forma, foi necessário estabelecer uma harmonização entre algumas variáveis que porventura estivessem com notação distinta entre os dois sistemas de

informação. Não foi realizada nenhuma vinculação dessas bases de dados, o que não impediu o desenvolvimento desse tipo de delineamento.

As variáveis estudadas foram: idade, sexo, raça/cor, gestação (segundo trimestre), tipo (espécie) de malária diagnosticada, ano de diagnóstico, ano do óbito, unidade federada (UF) de residência, UF de tratamento e ano do diagnóstico. A variável ano do diagnóstico foi definida como o ano em que ocorreu o diagnóstico do caso de malária (Sinan ou Sivep) ou o ano em que ocorreu o óbito por malária (SIM). Quando a variável data de diagnóstico de malária não estava preenchida (Sinan ou Sivep) foi utilizada a data de notificação como *proxy* da data de diagnóstico. A variável UF de tratamento foi definida como a UF de notificação do caso de malária (Sinan ou Sivep) ou a UF de ocorrência do óbito (SIM).

Algumas variáveis tiveram categorias agregadas segundo semelhança de resultados ou interesse analítico específico, a saber:

- i) Idade foi categorizada em 0 a 4, 5 a 19, 20 a 49, 50 a 69, e 70 e mais anos de idade, devido ao interesse específico nesses grupos;
- ii) Gestação e sexo geraram uma única variável para prevenir colinearidade e foi categorizada em: mulher não grávida, mulher grávida entre 1º e 2º trimestre, mulher grávida de 3º trimestre e homem;
- iii) UF de residência e de tratamento foram assim categorizadas: 1) na análise descritiva: Foram agregados os estados da Região Nordeste (exceto Maranhão), da Sudeste, da Sul e do Centro-Oeste (exceto Mato Grosso) e, foram analisados individualizados os estados de Rondônia, Acre, Amazonas, Roraima, Pará, Amapá, Tocantins, Maranhão e Mato Grosso, considerando a relevância na transmissão da malária; 2) na análise de regressão: Foram agregados os estados com resultados semelhantes, a saber: Acre e Amazonas; Rondônia, Pará, Roraima e Amapá; Maranhão, Tocantins e Mato Grosso; e demais UF.

Como mencionado, esse estudo caso-coorte considerou como “casos” todos os óbitos por malária - causa básica CID 10: B50 a B54 - notificados no SIM,

no período de estudo (N=390). “Controles” (grupo de referência) foram os exames positivos de malária originados da população de estudo como um todo, ou seja, todos aqueles notificados no Sinan ou Sivep, no período de estudo (N=1.944.939). Esse total de controles foi ponderado de forma a representar uma relação de quatro controles para cada caso (óbito), ou seja, 1.560 controles (4 X o número de casos = óbitos). Nesse sentido, cada exame positivo de malária (grupo de referência) foi ponderado pelo valor 0,000802 (com dízima) para representar 1.560 controles. Com isso, todos os exames de malária foram utilizados na análise. Essa estratégia visa não desconsiderar as informações já coletadas e disponibilizadas e objetiva minimizar a identificação de associações sem relevância clínica ou epidemiológica devido ao número exagerado de controles.

Foi realizada análise descritiva dos casos e controles e estimadas as taxas de letalidade segundo grupos de interesse. As associações de variáveis de interesse (independentes) com a chance de óbito por malária (variável dependente) foram estimadas por meio de razão de chances (“odds ratio” =OR) e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%) em modelos brutos e ajustados de regressão logística não condicional.

Inicialmente, realizou-se a análise bruta com o propósito de identificar associações entre o desfecho (óbito por malária) e as variáveis independentes de interesse. Nessa etapa foi considerado o nível de significância com valor de p (p) < 0,20 para considerar que a variável era elegível para a etapa seguinte da análise ajustada. Posteriormente, realizou-se a análise ajustada (múltipla) com as variáveis que indicaram associação na análise bruta. Colinearidade entre as variáveis independentes foi avaliada por meio das estimativas de correlações de *Spearman*. Nessa etapa, a variável UF de residência apresentou alta correlação com a variável UF de tratamento. Dessa forma a análise foi repetida considerando uma ou outra variável nos modelos ajustados. Para fins de definição do modelo final considerou-se como significativas estatisticamente as variáveis com p < 0,05. Para fins desse estudo, a OR foi utilizada por ser um ótimo estimador

da Razão de Densidades de Incidência (RDI) se, em uma coorte dinâmica (como é o caso), atender ao pressuposto de população estável (Knol 2008). A adequação desse pressuposto será discutida em limitações.

A descrição e a modelagem estatísticas dos dados foram realizadas com apoio do programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) da International Business Machines (IBM®), versão *Statistics Subscription Trial*. Esse estudo não precisou de aprovação de Comitê de Ética em Pesquisa por se tratar de estudo baseado exclusivamente na análise de dados da Vigilância em Saúde, não nominais e de acesso público.

Resultados

No período do estudo foram notificados 390 óbitos e 1.944.939 casos de malária. A malária, no Brasil, apresentou concentração de casos em determinados estratos populacionais, a saber: pessoas com idade entre 5 a 19 anos de idade (34,8%) e de 20 a 49 anos de idades (44,4%), do sexo masculino (61,0%), de raça/cor parda (47,5%) ou sem essa informação (32,5%), principalmente “não-falciparum” (86,3%) e principalmente no começo (2010 a 2012) ou final (2017) da série histórica analisada (Tabela 1). Os casos se concentraram, ainda, entre pessoas residentes e/ou tratadas nos estados do Amazonas, Pará e Acre, estados esses que concentram mais de 75% de todos os casos da população de estudo (Tabela 1).

A taxa de letalidade da malária média (TLM) para o Brasil foi estimada em 2,0 óbitos por 10.000 casos para o período de estudo (2,0 por 10 mil). As maiores TLM foram identificadas para os indivíduos com 70 e mais anos de idade (27,8 por 10 mil), raça/cor branca (9,1 por 10 mil), mulheres no terceiro trimestre de gestação (8,0 por 10 mil), com malária por *P. falciparum* (4,1 por 10 mil) ou por espécie não reportada (88,5 por 10 mil). As TLM variaram apenas discretamente entre homens (1,9 por 10 mil) e mulheres (2,1 por 10 mil), e entre os anos analisados (1,3 por 10 mil em 2017, e 2,6 por 10 mil em 2016).

Entre os estados da Amazônia Legal, as TLM foram maiores entre pessoas tratadas em Tocantins (18,6 por 10 mil), Mato Grosso (15,4 por 10 mil) e Maranhão (9,7 por 10 mil). Entre os tratados nos estados fora da Amazônia Legal, as TLM superaram cerca de 6 a 9 vezes as TLM dos estados com as maiores TLM da região da Amazônia Legal. A Região Centro-Oeste (excluindo Mato Grosso) apresentou TLM de 166,0 por 10 mil, a Região Sudeste de 133,0 por 10 mil, a Região Sul de 100,5 por 10 mil e a Região Nordeste (excluindo Maranhão) de 125,4 por 10 mil (tabela 1). Padrão semelhante é observado quando a UF de residência é analisada.

A TLM por *P. falciparum* (4,1 por 10 mil) se mostrou sempre maior quando comparado com a TLM por “não *P. falciparum*” (0,9 por 10 mil) (Tabela 2). No entanto, foram as pessoas que apresentaram malária não especificada que alcançaram as maiores TLM (88,5 por 10 mil). Entre as pessoas que tiveram malária por *P. falciparum*, apresentaram as maiores TLM os indivíduos com maior idade (50 anos ou mais), raça/cor branca ou amarela, diagnosticados nos anos de 2015 e 2016, tratadas nas UF de Mato Grosso (42,2 por 10 mil), ou em Estados fora da região da Amazônia Legal (>130 por 10 mil). Padrão semelhante foi observado se a UF de residência é analisada. As TLM por *P. falciparum* em residentes de UF fora da Região da Amazônia Legal chegaram a ser 34,6 vezes maior, na média, quando comparadas com essas mesmas taxas em UF pertencentes à Região da Amazônia Legal (tabela 2).

Na análise da TLM por ano de ocorrência e espécie do parasito observou-se que houve variação substancial da TLM por *P. falciparum* a partir de 2013, enquanto a TLM por “não *falciparum*” mantém-se relativamente constante (excluindo os casos sem especificação da espécie de *plasmodium sp.*)(figura 1).

Em análise ajustada, foi identificada maior chance de óbito por malária em pessoas com idades extremas (<5 e 50 anos ou mais), mulheres grávidas no 3º trimestre, pessoas cuja malária era *P. falciparum* ou não especificada e pessoas residentes ou tratadas em UF fora da Amazônia Legal (Tabela 3).

Crianças < 5 anos de idade (OR=2,7; IC95%: 1,66-4,19) e pessoas com 50 anos ou mais, especialmente as pessoas maiores de 70 anos de idade (OR=42,7; IC95%: 23,40-78,01) apresentaram chance aumentada de morte por malária quando comparadas com pessoas de 5 a 19 anos de idade (tabela 3). A variável raça/cor não apresentou qualquer relação com morte por malária exceto quando estava sem preenchimento (ignorada) quando então foi forte fator protetor. Não foi observada associação significativa entre risco de morte e sexo do paciente ($p=0,310$).

Na análise da associação por tipo de malária, observou-se que a chance de um indivíduo vir a óbito por malária causada por *P. falciparum* foi 4,8 vezes a chance desse evento quando a malária foi causada por parasito não-*falciparum* – grupo de referência – (OR=4,8, IC95%: 3,56-6,38). Considerando os casos onde o tipo de malária foi “não especificada”, a chance de vir a óbito nesse grupo chegou a ser 102 vezes (OR=101,8, IC95%: 55,87-185,33) a do grupo de referência (tabela 3).

A distribuição da chance de morte por malária foi marcadamente desigual a considerar o estado ou região do tratamento (figura 2). Pessoas tratadas em estados fora da Região da Amazônia Legal apresentou chance marcadamente aumentada de morte por malária (OR=33,7, IC95%: 12,38 a 91,67) quando comparadas com aquelas tratadas nos Estados do Acre e Amazonas (referência)(Tabela 3). Para pessoas tratadas dentro da Amazônia Legal, aquelas tratadas nos estados de Rondônia, Pará, Roraima e Amapá (OR=1,9, IC95% 1,31-2,63), ou Maranhão, Tocantins e Mato Grosso (OR=6,7, IC95% 3,17 a 14,11) apresentam, também, maiores chances de morte por malária quando comparadas com as pessoas tratados nos Estados de comparação (Acre e Amazonas). Padrão semelhante foi observado quando as unidades federadas de residência são analisadas uma vez que apresentam grande coincidência com unidades federadas de tratamento (dados não apresentados).

Discussão

Este estudo identificou um total de 390 óbitos por malária no período de 2010-2017, com números absolutos decrescentes, de 76 óbitos, em 2010, a 32 óbitos, em 2017. A taxa de letalidade de malária média (TLM) estimada foi de 2,0 mortes por 10 mil casos, apresentando certa estabilidade no período de estudo, mas com variação marcante a depender do agente etiológico: 4,1 (por 10 mil) para malária por *P. falciparum* e 0,9 (por 10 mil) para malária não-*P. falciparum*. Para os pacientes sem identificação da espécie parasitária, a TLM foi de 88,5 (por 10 mil). Na análise ajustada foi observado que o risco de morte por malária, estimado pela *odds ratio* (OR), foi significativamente ($p < 0,05$) maior nas idades extremas, particularmente em <5 anos (TLM de 1,7 por 10 mil) e em >70 anos de idade (TLM de 27,8 por 10 mil). Além disso, esse risco foi também significativamente maior entre mulheres no terceiro trimestre de gestação (TLM de 8,0 por 10 mil) comparadas aos homens. Finalmente, foi observado que pacientes tratados nos Estados de Maranhão, Tocantins e Mato Grosso (TLM >10 por 10 mil), ou em estados fora da Região da Amazônia Legal (TLM >100 por 10 mil) apresentaram também risco significativamente maior de morte por malária na população de estudo quando comparados aos tratados nos estados do Acre e Amazonas.

Em termos gerais, a TLM no Brasil pode ser considerada baixa (4,1 por 10 mil casos de malária por *P. falciparum*), com estabilidade durante o período de estudo. No entanto, deve ser lembrado que o óbito por malária é um evento em sua maioria evitável por diagnóstico oportuno e tratamento adequado, ambos disponíveis na atenção primária à saúde do Sistema Único de Saúde (SUS). No Brasil, o SUS disponibiliza medicamentos antimaláricos em todo o território brasileiro. O acesso ao diagnóstico acurado e tratamento efetivo e oportuno é particularmente ampliado em toda a região endêmica da Amazônia Brasileira, o que pode explicar - pelo menos em parte - que exista excesso de risco de morte por essa causa na Região extra-Amazônica. (Brasil 2016).

No Brasil a maior predominância é de malária por *P. vivax* e *P. falciparum*. A TLM da malária por *P. falciparum* nesse estudo foi 4,8 vezes superior à TLM produzida pelos demais agentes, resultado esperado pelo fato do *P. falciparum* desenvolver os quadros mais graves da malária (Gomes 2011). No entanto, nos últimos anos, tem sido descrito que pessoas com malária por *P. vivax* tem apresentado complicações no seu quadro clínico, o que pode levar a óbito em função do desenvolvimento de formas graves da doença (Carvalho 2010; Lacerda 2012; Oliveira-Ferreira 2010). Lacerda et al. (2012) realizaram uma revisão da literatura sobre a variação clínica da malária por *P. vivax* complicada, especialmente focada no Brasil. Os autores relatam que os fatores prognósticos negativos envolvidos com a malária por *P. vivax* são subestimados e envolvem: anemia, trombocitopenia, icterícia e síndrome de angústia respiratória, entre outros, em todos os grupos de idade, além de complicações em gestantes. De fato, no presente estudo foram identificados 139 óbitos por malária por *P. vivax* e TLM de 0,8 (por 10 mil) para esse agente etiológico.

Um destaque importante foi a alta TLM dos casos com espécie não identificada: TLM=88,5 por 10 mil. É possível que esse tipo de diagnóstico pode estar associado à um grupo de pessoas com precário acesso aos serviços de saúde e ao diagnóstico específico da malária, e/ou aos casos de malária notificados exclusivamente após a morte, sem diagnóstico laboratorial e notificação anteriores, o que justificaria – em parte – a associação com óbito encontrada nesse estudo. Esse achado deve ser mais bem elucidado em estudos futuros.

No período de 2010 a 2017 foi observado risco de morte por malária significativamente maior entre crianças (< 5 anos) e pessoas com idade de 50 a 69 anos (TL de 5,8 por 10mil) e 70 anos de idade ou mais (TL 27,8 por 10 mil). Os indivíduos com mais idade e as crianças são os grupos que sabidamente tem maior probabilidade de evoluir para as formas mais graves, chegando ao óbito com mais frequência, especialmente quando a infecção se dá por *P. falciparum* (Grobusch 2005). Os idosos, assim como as

crianças, estão mais vulneráveis ao agravo por terem uma imunidade mais baixa, além do fato de que os idosos apresentam com maior frequência outras doenças associadas dificultando o manejo da doença. Além disso, Lima & Duarte (2017) relatam que pessoas com 60 anos e mais tem probabilidade significativamente menor do que o grupo de comparação (30-59 anos de idade) de ter tratamento oportuno para a malária (< 24 horas do início dos sintomas) em modelos ajustados (Lima 2017), o que poderia contribuir também para o desfecho observado no presente estudo.

Maior risco de morte por malária em gestantes no terceiro trimestre de gestação (TLM de 8,0 por 10mil) foi observado nesse estudo quando comparadas aos homens. É conhecido o fato de que as gestantes estão mais suscetíveis a desenvolver formas mais graves da malária para quaisquer das principais espécies plasmodiais, sendo esta doença prejudicial tanto para a gestante quanto para o feto (Noster 2007; Lacerda 2012). Além disso, segundo Noster (2007) a segurança e eficácia dos medicamentos antimaláricos são pouco documentadas para as mulheres grávidas em função do reduzido número de ensaios clínicos envolvendo esse grupo. Há de se considerar ainda o aumento da gravidade dos casos quando o diagnóstico e início do tratamento é tardio nessa população especificamente (Fernandes 2010).

Finalmente, considerando o local de tratamento, pode ser observado que os casos tratados nos estados do Acre (0,7 por 10 mil) e Amazonas (1,1 por 10 mil) foram os que apresentaram menor risco de morte por malária. Considerando os Estados da região da Amazônia Legal, esse risco foi ampliado para os Estados de Maranhão, Tocantins e Mato Grosso (TLM: 10 por 10 mil ou superior). Esses são estados onde a queda da incidência da malária vem sendo documentada nos últimos anos e por essa razão se prevê redução do alerta dos profissionais de saúde e da população com respeito a essa doença (Duarte 2014; Braz 2018). Além disso nos estados da região extra-Amazônica a TLM por essa doença foi marcadamente superior (TL >100 por 10 mil) aos estados endêmicos de referência (Acre e Amazonas).

A região não amazônica brasileira é praticamente livre de transmissão sustentada da malária, exceto por focos residuais de transmissão de malária em áreas remanescentes de floresta tropical; existindo, no entanto, casos importados ocasionais de viajantes por questões de trabalho, turismo ou outras razões de contato com a região endêmica (Cerutti 2007; Oliveira-Ferreira 2010). Nesse estudo, em análise ajustada, pessoas tratadas em Estados de baixa endemicidade (MA, TO e MT) ou em Estados fora da Amazônia Legal, tiveram 6,7 e 33,7 vezes o risco de morte por malária daquelas pessoas tratadas nos estados endêmicos de referência. Esse resultado é bastante constrangedor, reconhecendo que as regiões Sudeste, Centro-Oeste e Sul do Brasil – regiões fora da Amazônia brasileira – possuem, em média, maior tecnologia e cobertura de profissionais e serviços de saúde. As evidências denotam possivelmente, falta de suspeita clínica da malária nessas regiões, tanto por parte dos indivíduos em reconhecer os sintomas e a necessidade de procura de atenção à saúde, quanto por parte dos profissionais de saúde em realizar o diagnóstico oportunamente, aumentando a probabilidade de instituição de tratamento tardio e desenvolvimento de formas mais graves da doença (Parise 2009; Monteiro 2013; Costa 2010). Além disso, a carência de serviços especializados sobre saúde dos viajantes, pode comprometer ainda mais esse cenário, favorecendo o não acolhimento do paciente com malária tratado em região não endêmica (Oliveira-Ferreira 2010). Limitantes associados à formação médica integral e à capacitação continuada dos profissionais de saúde já em atividade, que contribuíram certamente com esse resultado, merecem também atenção.

Este estudo apresenta limitações que merecem nota, em especial aquelas relacionadas ao uso de dados secundários. A baixa completude de variáveis como escolaridade, ocupação e raça/cor nas notificações dos casos e óbitos, comprometem em parte tanto a etapa descritiva como a etapa analítica e já foram apontadas também em outros estudos (Braz 2016). Um destaque refere-se ao campo raça/cor, pois observou-se que o conjunto de indivíduos

com a resposta “ignorada” para essa variável apresentou menor probabilidade do desfecho óbito, indicando que existe informação adicional entre esses indivíduos não acessada no presente estudo. O inverso ocorreu para os casos sem identificação da espécie do agente etiológico da malária, que apresentaram maiores TLM quando comparados aos demais, também indicando informação adicional relevante, mas oculta nesses grupos. Ainda em função do uso de dados secundários, considerando que um indivíduo pode ter feito mais de um exame com resultado positivo para o diagnóstico da malária, a TLM pode ter sido subestimada com inflação do denominador. Finalmente vale lembrar que algumas variáveis relevantes não foram analisadas, uma vez que não estavam disponíveis nos dois bancos de dados usados. Uma dessas variáveis bastante estudada, e importante preditora de óbito por malária, é a variável “oportunidade do tratamento”: tempo entre o início de sintomas e o início do tratamento (Lima 2017). No entanto, vale lembrar que essa é uma variável mediadora de algumas das associações estudadas, o que torna inadequado o seu ajuste nas modelagens estatísticas feitas. Por exemplo, a associação encontrada entre o local do atendimento (UF ou região) e o desfecho “morte por malária” pode ser mediada pela demora para elucidação do diagnóstico e início do tratamento. Nesse caso, a variável mediadora não deveria mesmo ser incluída na análise, e o interesse maior dos pesquisadores era estimar o efeito global do local de tratamento. Finalmente a capacidade do OR estimar a razão de densidades de incidência deve ser examinada à luz das limitações de seu pressuposto mais relevante que é de “população estável” ao longo da “coorte” de casos na qual esse caso-coorte encontra-se aninhado: ou seja, as taxas de mortalidade e de emigração compensam as taxas de imigração e casos novos (Knol 2008) Considerando o longo período de tempo de análise (oito anos), esse pressuposto pode não ter sido atendido amplamente

A malária continua como problema importante de saúde pública no Brasil em função das condições humanas e ambientais, das atitudes e das práticas com respeito à ocupação dos territórios e das prioridades de governos e

gestores de saúde, em especial nos estados da Região Amazônica Brasileira (Oliveira-Ferreira 2010; Duarte 2014; Maciel 2014; Lapouble 2015). Influência significativa de indicadores socioeconômicos nas taxas de malária em diferentes países da América Latina tem sido documentada (Franco-Herrera 2018). Por outro lado, para além dos determinantes sociais do adoecimento por malária, a morte por essa causa é, em grande parte, de responsabilidade direta do setor saúde, especialmente em um país onde o diagnóstico e tratamento efetivos são concebidos com acesso universal e gratuito no SUS. Embora seja um evento nacionalmente raro, altas TLM por malária foram identificadas para alguns grupos populacionais. O risco de morte ampliado entre pessoas com malária em idades extremas, especialmente idosos, portadores de malária por *P. falciparum* e gestantes, especialmente no terceiro trimestre de gestação, encontra explicações biológicas já bem documentadas (PAHO 2016). No entanto, o incremento de risco de morte entre pessoas de regiões onde existe tendência de queda da endemia (Maranhão, Tocantins e Mato Grosso) e, particularmente, entre pacientes tratados na região extra-amazônica aponta para falhas na atenção à saúde, na formação profissional e na estruturação de serviços voltados para os viajantes que devem ser abordadas. Destaca-se, portanto, a necessidade de um esforço conjunto da comunidade e particularmente do setor saúde no sentido de ampliar o alerta dos profissionais de saúde e o devido acolhimento do paciente de malária nessas áreas, em especial no âmbito da atenção primária à saúde (Tasca 2020), a fim de prevenir essa causa de morte evitável e de grande impacto social.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. [publicado em 25 de abril de 2019]. Disponível em: www.saude.gov.br
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sivep-malária - Sistema de informações de vigilância epidemiológica da

- malária [Internet]. Brasília; 2019 [07 de dezembro de 2019]. Disponível em: www.saude.gov.br/sivep_malaria
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sinan - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - malária [Internet]. Brasília; 2019 [publicado em 08 de março de 2016]. Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br/malaria>
 4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. SIM - Sistema de Informação de Mortalidade [Internet]. Brasília; 2019 [07 de dezembro de 2019]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/>
 5. Braz RM, Tauil PL, Santelli ACFS, Fontes CJF. Avaliação da completude e da oportunidade das notificações de malária na Amazônia Brasileira, 2003-2012. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 25(1):21-32, jan-mar, 2016
 6. Braz RM, Barcellos C. Análise do processo de eliminação da transmissão da malária na Amazônia brasileira com abordagem espacial da variação da incidência da doença em 2016. *Epidemiol. Serv. Saude*, Brasília, 27(3):e2017253, 2018
 7. Carvalho BO, Lopes SCP, Nogueira PA; Orlandi PP; Bargieri DY; Blanco YC, et al. On the Cytoadhesion of *Plasmodium vivax*-Infected Erythrocytes. *Journal of Infectious Diseases*, v. 202, n. 4, p. 638-647, AUG 15, 2010
 8. Cerutti C, Boulos M, Coutinho AF, Hatab MCLD, Falqueto A, Rezende HR. et al. Epidemiologic aspects of the malaria transmission cycle in an area of very low incidence in Brazil. *Malar J* 6, 33, 2007. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-6-33>
 9. Costa AP, Bressan CS, Pedro RS, Valls-de-Souza R, Silva S, Souza PR, et al. Diagnóstico tardio de malária em área endêmica de dengue na extra-Amazônia Brasileira: experiência recente de uma unidade sentinela no estado do Rio de Janeiro. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 43(5), 571-574, 2010
 10. Duarte EC, Ramalho WR, Tauil PL, Fontes CJF, Pang L. The changing distribution of malaria in the Brazilian Amazon, 2003-2004 and 2008-

2009. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 47(6):763-769, Nov-Dec, 2014
11. Fernandes FB, Lopes RGC, Mendes Filho SPM. Malária grave em gestantes. Rev Bras Ginecol Obstet. 32(12):579-83, 2010
 12. Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica: elementos essenciais (4ª edição). Porto Alegre: Editora Artmed, 2006
 13. Franco-Herrera D, González-Ocampo D, Restrepo-Montoya V, Gómez-Guevara JE, Alvear-Villacorte N, Rodríguez-Morales AJ. Relationship between malaria epidemiology and the human development index in Colombia and Latin America. Le Infezioni in Medicina, n. 3, 255-262, 2018
 14. Gomes AP, Vitorino RR, Costa AP, Mendonça EG, Oliveira MGA, Siqueira-Batista R. Malária grave por *Plasmodium falciparum*. Rev. bras. ter. intensiva [Internet]. 2011
 15. Grobusch MP, Kremsner PG. Uncomplicated malaria. Curr Top Microbiol Immunol, 295:83-104, 2005
 16. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica (3ª edição). Porto Alegre: Editora Artmed, 2008
 17. Knol MJ, Vandenbroucke JP, Scott P, Egger M. What do case-control studies estimate? Survey of methods and assumptions in published case-control research. American journal of epidemiology. 2008 Nov 1;168(9):1073-81
 18. Lacerda MVG, Mourão MPG, Alexandre MAA, Siqueira AM, Magalhães BML, Martinez-Espinosa FE, Santana Filho FS. et al. Understanding the clinical spectrum of complicated *Plasmodium vivax* malaria: a systematic review on the contributions of the Brazilian literature. Lacerda et al. Malaria Journal 2012, 11:12
 19. Lapouble OMM, Santelli ACFS, Muniz-Junqueira MI. Situação epidemiológica da malária na região amazônica brasileira, 2003 a 2012. Rev Panam Salud Publica. 2015;38(4):300–6

20. Le Polain de Waroux O, Maguire H, Moren A. The case-cohort design in outbreak investigations. *Euro Surveill.* 2012;17(25):pii=20202
21. Lima IDSF, Duarte EC. Factors associated with timely treatment of malaria in the Brazilian Amazon: a 10-year population-based study. *Rev Panam Salud Publica.* Aug 21;41:e100, 2017
22. Lima ISF, Lapouble OMM, Duarte EC. Time trends and changes in the distribution of malaria cases in the Brazilian Amazon Region, 2004-2013. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz,* v. 112, p. 8-18, 2017
23. Maciel GBML, Oliveira EC. Perfil entomológico e epidemiológico da malária em região garimpeira no norte do Mato Grosso, 2011. *Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília,* 23(2):355-360, abr-jun, 2014
24. Miettinen, OS. The “case-control” study: valid selection of subjects. *Journal of Chronic Diseases* Vol.38, No.7, pp. 543-548, 1985
25. Monteiro MRCC, Ribeiro MC, Fernandes SC. Clinical and epidemiological aspects of malaria in a university hospital in the City of Belém, Pará State, Brazil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde,* 4(2), 33-43, 2013
26. Nosten F, McGready R, Mutabingwa T. Case management of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis;* 7:118-125, 2017
27. Oliveira-Ferreira J, Lacerda MV, Brasil P, Ladislau JLB, Tauil PL, Daniel-Ribeiro CT. Malaria in Brazil: an overview. *Malar J* 9, 115, 2010. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-9-115>
28. PAHO. Organização Pan-Americana da Saúde. Organização Mundial da Saúde. OPAS Brasil. [atualizado em abril de 2016]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5287:malaria-2&Itemid=875
29. Parise EV. Malária grave em Palmas, Estado do Tocantins: relato de caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 42(4):463-468, jul-ago, 2009
30. Prentice RL. A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials. *Biometrika,* Vol.73, No.1 Apr., pp.1-11, 1986

31. Richard JL, Zwahlen M, Feuz M, Matter HC. Comparison of the effectiveness of two mumps vaccines during an outbreak in Switzerland in 1999 and 2000: A case-cohort study. *European Journal of Epidemiology* 18: 569-577, 2003
32. Tasca R, Massuda A, Carvalho WM, Buchweitz C, Harzheim E. Recomendações para o fortalecimento da atenção primária à saúde no Brasil. *Rev Panam Salud Publica.* 44:e4, 2020. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.4>

Tabela 1 - Distribuição dos casos e óbitos por malária e taxas de letalidade (por 10.000), Brasil, 2010-2017 (n = 1.945.329)

Característica	casos (%)		óbitos (%)		Taxa Letalidade (por 10.000)
Total	1.944.939		390		2,0
Idade					
0-4	227.028	11,7%	39	10,0%	1,7
5-19	676.114	34,8%	44	11,3%	0,7
20-49	864.022	44,4%	153	39,2%	1,8
50-69	154.756	8,0%	89	22,8%	5,8
70 e mais	23.019	1,2%	64	16,4%	27,8
Não informado	0	0,0%	1	0,3%	-
Sexo					
Homem	1.186.615	61,0%	227	58,2%	1,9
Mulher	758.219	39,0%	163	41,8%	2,1
Não informado	105	0,0%	0	0,0%	-
Raça/cor					
Branca	104.196	5,4%	95	24,4%	9,1
Preta	65.589	3,4%	31	7,9%	4,7
Amarela	15.118	0,8%	4	1,0%	2,6
Parda	923.765	47,5%	214	54,9%	2,3
Indígena	204.043	10,5%	36	9,2%	1,8
Não informado	632.228	32,5%	10	2,6%	-
Gestação e sexo					
Mulher não grávida	737.109	37,9%	157	40,3%	2,1
Mulher grávida 1º ou 2º trimestre	13.564	0,7%	0	0,0%	0,0
Mulher grávida 3º trimestre	7.546	0,4%	6	1,5%	8,0
Homem	1.186.615	61,0%	227	58,2%	1,9
Não informado	105	0,0%	0	0,0%	-
Tipo de malária					
Falciparum	250.735	12,9%	104	26,7%	4,1
Não Falciparum	1.678.388	86,3%	146	37,4%	0,9
Não especificado	15.816	0,8%	140	35,9%	88,5
Ano da notificação (caso ou óbito)					
2010	416.322	21,4%	76	19,5%	1,8
2011	318.410	16,4%	70	17,9%	2,2
2012	282.097	14,5%	60	15,4%	2,1
2013	206.528	10,6%	41	10,5%	2,0
2014	164.379	8,5%	37	9,5%	2,3
2015	166.437	8,6%	35	9,0%	2,1
2016	152.208	7,8%	39	10,0%	2,6
2017	238.558	12,3%	32	8,2%	1,3
UF de tratamento (diagnóstico do caso ou ocorrência do óbito)					
Rondônia	182.748	9,4%	38	9,7%	2,1
Acre	280.605	14,4%	20	5,1%	0,7
Amazonas	648.281	33,3%	69	17,7%	1,1
Roraima	109.635	5,6%	20	5,1%	1,8
Pará	544.537	28,0%	80	20,5%	1,5

Amapá	138.199	7,1%	26	6,7%	1,9
Tocantins	537	0,0%	1	0,3%	18,6
Maranhão	20.700	1,1%	20	5,1%	9,7
Mato Grosso	12.319	0,6%	19	4,9%	15,4
Região Nordeste (exceto Maranhão)	1.674	0,1%	21	5,4%	125,4
Região Sudeste	3.685	0,2%	49	12,6%	133,0
Região Sul	995	0,1%	10	2,6%	100,5
Região Centro-Oeste (exceto Mato Grosso)	1.024	0,1%	17	4,4%	166,0
UF de residência					
Rondônia	180.599	9,3%	41	10,5%	2,3
Acre	279.383	14,4%	18	4,6%	0,6
Amazonas	652.196	33,5%	70	17,9%	1,1
Roraima	109.588	5,6%	19	4,9%	1,7
Pará	544.775	28,0%	80	20,5%	1,5
Amapá	137.429	7,1%	27	6,9%	2,0
Tocantins	553	0,0%	1	0,3%	18,1
Maranhão	21.336	1,1%	22	5,6%	10,3
Mato Grosso	11.833	0,6%	18	4,6%	15,2
Região Nordeste (exceto Maranhão)	1.648	0,1%	18	4,6%	109,2
Região Sudeste	3.562	0,2%	48	12,3%	134,8
Região Sul	996	0,1%	11	2,8%	110,4
Região Centro-Oeste (exceto Mato Grosso)	1.041	0,1%	17	4,4%	163,3

Tabela 2 - Distribuição da taxa de letalidade (por 10.000) por malária, Brasil, 2010-2017 (n = 1.945.329)

Característica	Casos	Óbitos	Taxa de letalidade (por 10.000)		
			Falci-parum	Não Falci-parum	Não especificada (n = 15.956)
Total	1.945.329	390	4,1	0,9	88,5
Idade					
0-4	227.028	39	3,8	0,8	48,9
5-19	676.114	44	1,4	0,3	20,7
20-49	864.022	153	4,2	0,8	83,4
50-69	154.756	89	10,5	2,1	455,6
70 e mais	23.019	64	26,4	12,6	1.565,7
Não informado	-	1	-	-	-
Sexo					
Homem	1.186.615	227	4,0	0,8	94,9
Mulher	758.219	163	4,4	1,0	80,2
Não informado	105	0	-	-	-
Raça/cor					
Branca	104.196	95	23,8	2,3	530,9
Preta	65.589	31	8,7	2,0	314,3
Amarela	15.118	4	10,3	0,8	93,5
Parda	923.765	214	4,6	1,1	92,0
Indígena	204.043	36	1,9	1,3	13,8
Não informado	632.228	10	-	-	-
Gestação X Sexo					
Mulher não grávida	737.109	157	4,6	1,0	79,5
Mulher grávida 1º ou 2º trimestre	13.564	0	0,0	0,0	0,0
Mulher grávida 3º trimestre	7.546	6	0,0	6,4	285,7
Homem	1.186.615	227	4,0	0,8	94,9
Não informado	105	0	-	-	-

Ano da notificação (caso ou óbito)						
2010	416.322	76	4,1	0,6	2.029,0	
2011	318.410	70	3,6	1,0	610,5	
2012	282.097	60	3,9	1,0	48,8	
2013	206.528	41	2,4	1,1	46,4	
2014	164.379	37	4,1	1,0	169,5	
2015	166.437	35	6,9	0,9	58,8	
2016	152.208	39	6,3	1,2	66,2	
2017	238.558	32	4,5	0,5	34,1	
UF de tratamento (diagnóstico do caso ou ocorrência do óbito)						
Rondônia	182.748	38	2,8	1,6	327,1	
Acre	280.605	20	0,4	0,6	36,7	
Amazonas	648.281	69	1,5	0,7	59,1	
Roraima	109.635	20	4,9	0,7	10.000,0	
Pará	544.537	80	3,5	0,6	27,7	
Amapá	138.199	26	5,3	0,9	28,3	
Tocantins	537	1	0,0	21,6	0,0	
Maranhão	20.700	20	5,9	1,2	8.888,9	
Mato Grosso	12.319	19	42,2	4,6	2.051,3	
Região Nordeste (exceto Maranhão)	1.674	21	130,4	21,6	448,3	
Região Sudeste	3.685	49	133,4	28,4	1.121,1	
Região Sul	995	10	256,4	40,3	363,6	
Região Centro-Oeste (exceto Mato Grosso)	1.024	17	315,3	0,0	1.282,1	
UF de residência						
Rondônia	180.599	41	3,6	1,6	429,2	
Acre	279.383	18	0,4	0,6	18,4	
Amazonas	652.196	70	1,3	0,7	61,4	
Roraima	109.588	19	4,9	0,7	3.571,4	
Pará	544.775	80	3,5	0,6	27,7	
Amapá	137.429	27	5,3	0,9	33,9	
Tocantins	553	1	0,0	21,7	0,0	
Maranhão	21.336	22	5,6	1,1	5.454,5	
Mato Grosso	11.833	18	33,2	4,9	2.758,6	
Região Nordeste	1.648	18	136,7	21,1	381,7	

(exceto Maranhão)					
Região Sudeste	3.562	48	136,6	29,2	1.283,4
Região Sul	996	11	315,8	39,8	384,6
Região Centro-Oeste (exceto Mato Grosso)	1.041	17	297,9	0,0	1.449,3

Tabela 3 - Associação (bruta e ajustada) entre chance de morte por malária (relação de 1 óbito:4 casos) e variáveis selecionadas. Brasil, 2010-2017(1)

Variáveis independentes	N		Bruta			Ajustada (n = 1.945.328)				
	Óbitos	Casos	OR	IC 95%		p-valor	OR	IC 95%		p-valor
				LI (2)	LS (3)			LI (2)	LS (3)	
Idade										
5-19 (referência)	44	542	1,0				1,0			
0-4	39	182	2,6	1,7	4,2	< 0,001	2,6	1,5	4,6	0,001
20-49	153	693	2,7	1,9	3,9	< 0,001	2,1	1,3	3,2	0,001
50-69	89	124	8,8	5,9	13,3	< 0,001	4,9	2,8	8,4	< 0,001
70 e mais	64	18	42,7	23,4	78,0	< 0,001	25,9	12,2	54,7	< 0,001
Raça/cor										
Branca (referência)	95	84	1,0				1,0			
Preta	31	53	0,5	0,3	0,9	0,016	0,7	0,3	1,5	0,300
Amarela	4	12	0,3	0,1	0,9	0,038	0,7	0,2	3,2	0,654
Parda	214	741	0,3	0,2	0,4	< 0,001	0,7	0,4	1,1	0,153
Indígena	36	164	0,2	0,1	0,3	< 0,001	0,8	0,4	1,5	0,411
Não informado	10	507	0,0	0,0	0,0	< 0,001	0,1	0,0	0,1	< 0,001
Gestação X Sexo										
Mulher não grávida (referência)	157	591	1,0				1,0			
Mulher grávida 1º ou 2º trimestre	0	11	1,0	-	-	-	1,0	-	-	-
Mulher grávida 3º trimestre	6	6	3,7	1,2	11,7	0,024	4,8	1,3	18,2	0,022
Homem	227	952	0,9	0,7	1,1	0,355	0,7	0,5	1,0	0,079
UF de tratamento (diagnóstico do caso + ocorrência do óbito)										
Acre + Amazonas (referência)	89	745	1,0				1,0			
RO + PA + RR + AP (5)	164	782	1,8	1,3	2,3	< 0,001	1,9	1,3	2,6	0,001
MA + TO + MT (6)	40	27	12,4	7,3	21,3	< 0,001	6,7	3,2	14,1	< 0,001

Demais UF	97	6	137,2	58,2	323,8	< 0,001	33,7	12,4	91,7	< 0,001
Tipo de malária										
Não Falciparum (referência)	146	1346	1,0				1,0			
Falciparum	104	201	4,8	3,6	6,4	< 0,001	3,7	2,6	5,3	< 0,001
Não especificado	140	13	101,8	55,9	185,3	< 0,001	45,0	22,8	88,5	< 0,001

Notas:

- (1) Resultados de regressão logística (OR = *Odds Ratio* e respectivos intervalos com 95% de confiança - IC95%).
- (2) LI: Limite inferior do IC95%.
- (3) LS: Limite superior do IC95%.
- (4) Foram considerados todos dos municípios do Estado do Maranhão.
- (5) RO = Rondônia, PA = Pará, RR = Roraima e AP = Amapá.
- (6) MA = Maranhão, TO = Tocantins e MT = Mato Grosso.

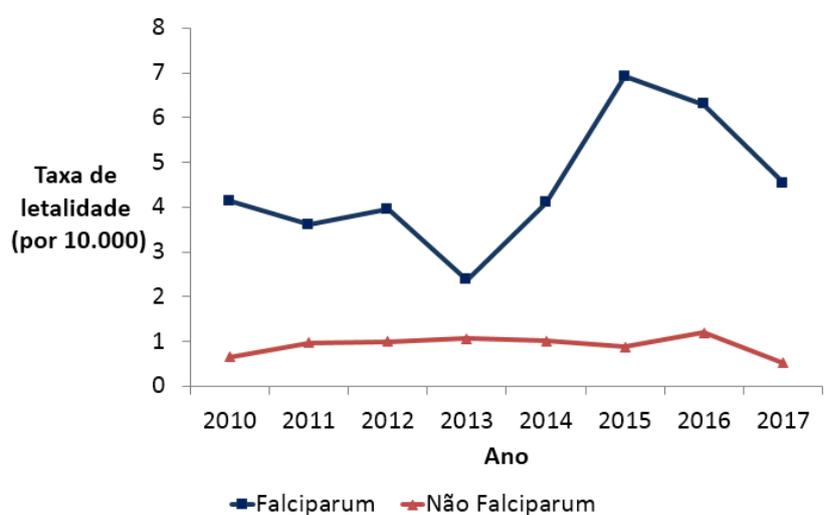
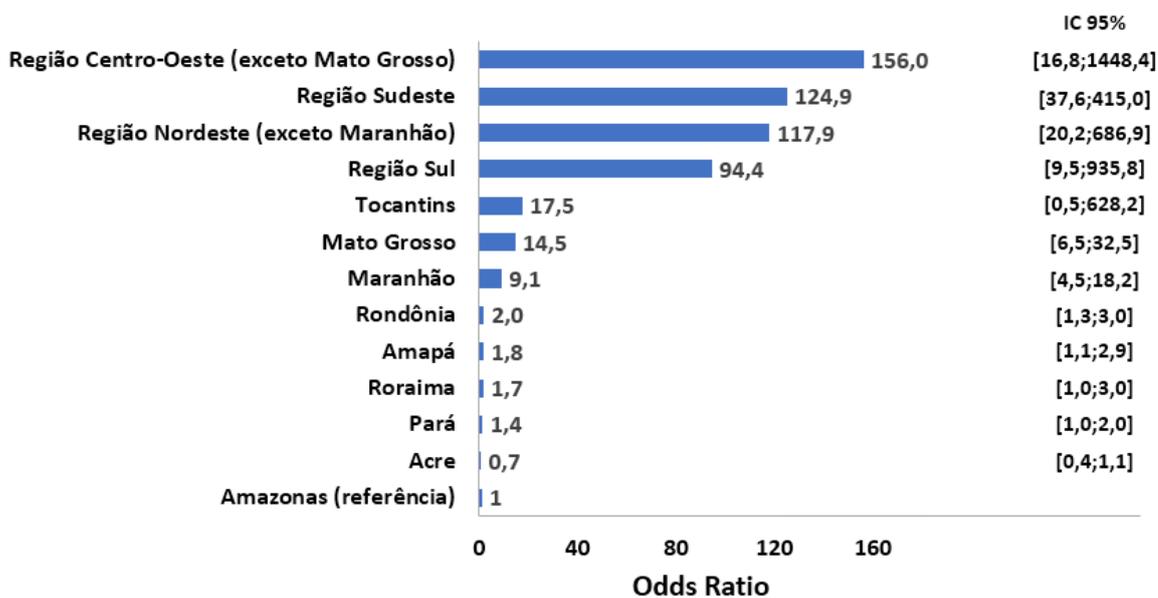


Figura 1 – Distribuição da taxa de letalidade por tipo de malária (*falciparum* e não-*falciparum*) segundo o ano, Brasil, 2010-2017



(a) Associação estimada por regressão logística bruta (Razão de chances = "Odds Ratio" e respectivos intervalos com 95% de confiança - IC95%).

Figura 2 – Associação^(a) bruta entre a chance de óbito por malária e o local de tratamento. Brasil, 2010-2017

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo analisou a associação dos óbitos por malária no Brasil no período de 2010 a 2017, utilizando um estudo analítico do tipo caso-coorte. No período analisado ocorreram quase 2 milhões de casos e 390 óbitos por malária no Brasil, oriundos de todas as unidades federadas, com informações de casos oriundos do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica (Sivep) e do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), e de óbitos registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM).

Considerando um contexto onde as informações sobre os antecedentes epidemiológicos de agravos a saúde dos indivíduos, seja por meio de notificações em sistemas de informação de agravos ou em prontuários, não dispõem de uma chave integradora, adicionado a limitação de acesso as informações do indivíduos para a utilização de ferramentas de relacionamento probabilístico de registro, foi possível demonstrar que o uso de estudos analíticos do tipo caso-coorte permitem a realização de análises de informações oriundas de diferentes sistemas, sem utilizar procedimentos de relacionamento probabilístico das bases de dados nominais ou “*linkage*”.

Neste estudo, foram discutidas as diferentes abordagens metodológicas para os estudos caso-controle, incluindo o “tradicional”, o caso-controle aninhado com controles excludentes e caso-coorte, destacando seus usos, assim como suas facilidades e limitações. Na discussão foi destacado que, nos estudos do tipo caso-controle “tradicional”, o uso de base secundária facilita a logística, mas dificulta a adequada escolha de controles e potencializa o viés de seleção. Essa limitação é superada em outros delineamentos, entre eles, os estudos caso-controle de base populacional. No entanto, usualmente esses tipos de estudos usam casos prevalentes, estando sujeitos à viés da causalidade reversa e viés de sobrevivência. Os estudos caso-controle aninhados com casos excludentes e os estudos caso-coorte, por sua vez, são estudos baseados em uma coorte verdadeira,

permitindo, naturalmente, a identificação de casos incidentes. Em contraponto aos estudos de coorte, os estudos caso-controle baseados em uma coorte são justificáveis pelo ganho de eficiência, já que nesses estudos os dados processados e analisados se referem apenas aos casos e aos controles selecionados, e não à toda a coorte (Prentice 1986; Hulley 2008; Cai 2012; Sharp 2014). Outra vantagem em seu uso – em comparação aos estudos de caso-controle “tradicionais” - é que esses delineamentos preservam várias vantagens dos estudos de coorte, em particular àquelas associadas à adequada mensuração das variáveis de exposição, prevenindo viés de causalidade reversa, viés de informação, viés de sobrevivência, e minimizando viés de seleção associado à escolha de controles.

No que se refere aos óbitos por malária, no período de 2010-2017, foi possível demonstrar uma variação marcante na taxa de letalidade de malária (TLM) considerando o agente etiológico, sendo de 4,1 (por 10 mil) para malária por *P. falciparum* e 0,9 (por 10 mil) para malária não-*P. falciparum*. Um destaque é para os pacientes sem identificação da espécie parasitária, onde a TLM foi de 88,5 (por 10 mil). Com o uso do delineamento do tipo caso-coorte, foi possível também demonstrar que indivíduos nas idades extremas, particularmente em <5 anos (TLM de 1,7 por 10 mil) e em >70 anos de idade (TLM de 27,8 por 10 mil), e mulheres no terceiro trimestre de gestação (TLM de 8,0 por 10 mil) tem maior risco de morte por malária. Pacientes tratados nos Estados de Maranhão, Tocantins e Mato Grosso (TLM >10 por 10 mil), ou em estados fora da Região da Amazônia Legal (TLM >100 por 10 mil) apresentaram também risco significativamente maior de morte por malária.

No Brasil, existe predominância da malária causada por *P. vivax* e *P. falciparum*. Conforme demonstrado, é a malária por *P. falciparum* que apresenta as maiores TLM (4,8 vezes superior à TLM produzida pelos demais agentes), resultado esperado pelo fato do *P. falciparum* desenvolver os quadros mais graves da malária (Gomes 2011). No entanto, nos últimos anos, tem sido descrito que pessoas com malária por *P. vivax*

tem apresentado complicações no seu quadro clínico, o que pode levar a óbito em função do desenvolvimento de formas graves da doença (Carvalho 2010; Lacerda 2012; Oliveira-Ferreira 2010). De fato, no presente estudo foram identificados 139 óbitos por malária por *P. vivax* e TLM de 0,8 (por 10 mil) para esse agente etiológico, indicando a necessidade de ampliar estudos voltados aos fatores prognósticos da malária por *P. vivax*. Adicionalmente, foi identificada alta TLM dos casos com espécie não identificada (TLM=88,5 por 10 mil). É possível que esse tipo de diagnóstico pode estar associado à um grupo de pessoas com precário acesso aos serviços de saúde e ao diagnóstico específico da malária, e/ou aos casos de malária notificados exclusivamente após a morte, sem diagnóstico laboratorial e notificação anteriores, o que justificaria – em parte – a associação com óbito encontrada nesse estudo. Esse achado deve ser mais bem elucidado em estudos futuros.

A taxa de letalidade de malária no Brasil pode ser considerada baixa (estimada foi de 2,0 mortes por 10 mil casos), no entanto deve ser lembrado que o óbito por malária é um evento em sua maioria evitável por diagnóstico oportuno e tratamento adequado, ambos disponíveis na atenção primária à saúde do Sistema Único de Saúde (SUS). O acesso ao diagnóstico acurado e tratamento efetivo e oportuno é particularmente ampliado em toda a região endêmica da Amazônia Brasileira, indicando que a manutenção dessa oferta impacta diretamente na epidemiologia da doença, pois foi observado menor risco de morte nesta região. Por outro lado, demonstrou-se excesso de risco de morte por essa causa na Região extra-Amazônica, indicando uma possível carência de serviços especializados para doenças infecciosas especificamente aquelas de baixa transmissão e de serviços de atenção à saúde de viajantes, favorecendo o não acolhimento do paciente com malária tratado em região não endêmica (Oliveira-Ferreira 2010). Nesse sentido, merece atenção à formação médica integral e a capacitação continuada dos profissionais de saúde já em atividade.

A malária continua como problema importante de saúde pública no Brasil em função das condições humanas e ambientais, das atitudes e das práticas com respeito à ocupação dos territórios e das prioridades de governos e gestores de saúde, em especial nos estados da Região Amazônica Brasileira (Duarte 2014; Maciel 2014; Lapouble 2015). A morte por malária é evento de responsabilidade direta, em sua grande maioria, da ação do setor saúde, em um país onde o diagnóstico e tratamento efetivos são concebidos com acesso universal e gratuito no SUS.

Algumas reflexões são indicadas com os achados desse estudo. Inicialmente, discutir as ferramentas de análise estatística considerando o contexto de estudos de caso-coorte, de forma a favorecer a identificação de possíveis fatores associados ao desfecho em estudo. Considerando a ocorrência de óbitos por malária, reflexão sobre o risco acrescido de óbitos ocorridos fora da região da Amazônia Legal, avaliando intervenções no sentido de aprimorar o desenvolvimento do profissional de saúde, tanto do serviço público quanto do privado, revisando protocolos de atendimento e disseminando informações na rede de atenção à saúde de forma que favoreça a identificação de um possível caso de malária de forma oportuna.

Espera-se que esse debate alimente a reflexão sobre o arsenal de opções metodológicas de estudos observacionais retrospectivos disponíveis incluídos no grupo dos estudos denominados como estudos caso-controle. Adicionalmente, espera-se que esse debate estimule a escolha mais adequada considerando diferentes contextos da pesquisa epidemiológica para estudar os fatores associados a agravos de saúde, em especial à malária, auxiliando a tomada de decisão para direcionar a atenção para pessoas e regiões de maior vulnerabilidade para esse evento.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abreu FVS, Santos ED, Mello ARL, Gomes LR, Alvarenga DAM, Gomes MQ. et al. Howler monkeys are the reservoir of malarial parasites causing zoonotic infections in the Atlantic forest of Rio de Janeiro. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Dec 9;13(12):e0007906. doi: 10.1371/journal.pntd.0007906. eCollection 2019 Dec
2. Agência dos Estados Unidos para o Desenvolvimento Internacional (USAID). Manual de Entomologia da Malária Para Técnicos de Entomologia e Controlo de Vetores (Nível Básico). 2012
3. Alves FP, Durlacher RR, Menezes MJ, Krieger H, Silva LH, Camargo EP. High prevalence of asymptomatic *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* infections in native Amazonian populations. *Am J Trop Med Hyg*. 2002 Jun;66(6):641-8
4. Amaral LC. Desenvolvimento de um protocolo de PCR em Tempo Real para diagnóstico de malária subpatente e infecções mistas por *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum* [tese]. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, 2014
5. Barry A, Hansen D. Naturally acquired immunity to malaria. *Parasitology* 2016, 143, 125-128. doi:10.1017/S0031182015001778
6. Battle KE, Lucas TCD, Nguyen M, et al. Mapping the global endemicity and clinical burden of *Plasmodium vivax*, 2000-17: a spatial and temporal modelling study. *Lancet* 2019; published online June 19. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31096-7
7. Berg H. Global status of DDT and its alternatives for use in vector control to prevent disease. *Environ Health Perspect*. 2009 Nov;117(11):1656-63. doi: 10.1289/ehp.0900785. Epub 2009 May 29. PMID: 20049114; PMCID: PMC2801202

8. Bousema T, Drakeley C. Epidemiology and infectivity of Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax gametocytes in relation to malaria control and elimination. Clin Microbiol Rev. 2011 Apr; 24(2):377-410
9. Brasil 2009 A. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Guia para gestão local do controle da malária: módulo 2: controle vetorial - Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 59p. - (Série B. Normas e Manuais Técnicos)
10. Brasil 2009 B. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da malária/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde - 2. ed. - Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 116 p. - (Série A. Normas e Manuais Técnicos)
11. Brasil 2009 C. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Guia para gestão local do controle da malária: módulo 2: controle vetorial - Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 59p. - (Série B. Normas e Manuais Técnicos)
12. Brasil 2011. Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro. Portaria nº 2850, de 2 de dezembro de 2011
13. Brasil 2014. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Descrição da Doença. Disponível em: https://www.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=11342&catid=662&Itemid=250. Acesso em 28/02/2020
14. Brasil 2017 A. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único - 2ed. - Brasília: Ministério da Saúde, 2017
15. Brasil 2017 B. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume 3 - 1. ed. atual. - Brasília: Ministério da Saúde, 2017

16. Brasil 2019 A. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Malária. [publicado em 25 de abril de 2019]. Disponível em: www.saude.gov.br
17. Brasil 2019 B. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sivep-malária - Sistema de informações de vigilância epidemiológica da malária [Internet]. Brasília; 2019 [07 de dezembro de 2019]. Disponível em: www.saude.gov.br/sivep_malaria
18. Brasil 2019 C. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sinan - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - malária [Internet]. Brasília; 2019 [publicado em 08 de março de 2016]. Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br/malaria>
19. Brasil 2019 D. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. SIM - Sistema de Informação de Mortalidade [Internet]. Brasília; 2019 [07 de dezembro de 2019]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/>
20. Brasil 2019 E. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Descrição do processo de monitoramento dos testes de diagnóstico rápido de malária, Brasil, 2014 a 2016. Boletim Epidemiológico. Volume 50 | Mar. 2019
21. Brasil 2020 A. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Guia de tratamento da malária no Brasil [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. - Brasília: Ministério da Saúde, 2020
22. Brasil 2020 B. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Malária: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. 2020. <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/malaria>. Acessado em 21/02/2020

23. Brasil 2020 C. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde. 2020. <http://cidacs.bahia.fiocruz.br/>. Acessado em 18/03/2020
24. Brasil 2020 D. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. 2020. <https://portal.fiocruz.br/noticia/tratamento-contra-malaria-tera-novo-medicamento-no-brasil>. Acessado em 03/04/2020
25. Braz RM, Tauil PL, Santelli ACFS, Fontes CJF. Avaliação da completude e da oportunidade das notificações de malária na Amazônia Brasileira, 2003-2012. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 25(1):21-32, jan-mar 2016
26. Braz RM, Barcellos C. Análise do processo de eliminação da transmissão da malária na Amazônia brasileira com abordagem espacial da variação da incidência da doença em 2016. *Epidemiol. Serv. Saude*, Brasília, 27(3):e2017253, 2018
27. Breslow NE, Lumley T, Ballantyne CM, Chambless LE, Kulich M. Using the Whole Cohort in the Analysis of Case-Cohort Data. *American Journal of Epidemiology* Vol.169, No.11, 2009. DOI:10.1093/aje/kwp055
28. Cai T, Zheng Y. Evaluating prognostic accuracy of biomarkers in nested case-control studies. *Biostatistics* (2012), 13, 1, pp.89-100. doi:10.1093/biostatistics/kxr021
29. Camargo-JR KR, Coeli CM. ReLink III. Guia do Usuário. Rio de Janeiro 2007
30. Camargo-Jr KR. Coeli CM. ReLink: aplicativo para o relacionamento de bases de dados, implementando o método probabilistic record linkage. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 16(2):439-447, abr-jun, 2000
31. Carvalho BO, Lopes SCP, Nogueira PA; Orlandi PP; Bargieri DY; Blanco YC, et al. On the Cytoadhesion of Plasmodium vivax-Infected

Erythrocytes. *Journal of Infectious Diseases*, v. 202, n. 4, p. 638-647, AUG 15 2010

32. Centers for Disease Control and Prevention. Malaria. 2020. Disponível em <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>. Acesso em 28/02/2020
33. Cerutti C, Boulos M, Coutinho AF, Hatab MCLD, Falqueto A, Rezende HR. et al. Epidemiologic aspects of the malaria transmission cycle in an area of very low incidence in Brazil. *Malar J* 6, 33, 2007. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-6-33>
34. Coeli CM, Camargo-Jr. KR. Avaliação de diferentes estratégias de blocagem no relacionamento probabilístico de registros. *Rev.bras.epidemiol*, [Internet]. 2002 <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2002000200006>
35. Cole P. The evolving case-control study. *Journal of Chronic Diseases*, Vol.32:15-27, 1979
36. Conover WJ. *Practical nonparametric statistics* (3rd ed.). John Wiley & Sons, INC, 1999 ISBN 0-471-16068-7
37. Consoli RAGB, Lourenço-de-Oliveira R. (1994). Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil (PDF). [S.l.]: Editora Fundação Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil
38. Corrêa APSA, Galardo AKR, Lima LA, Câmara DCP, Müller JN, Barroso JFS, Lapouble OMM, Rodvalho CM, Ribeiro KAN, Lima JBP. Efficacy of insecticides used in indoor residual spraying for malaria control: an experimental trial on various surfaces in a "test house". *Malar J*. 2019 Oct 10;18(1):345. doi: 10.1186/s12936-019-2969-6. PMID: 31601226; PMCID: PMC6785876
39. Costa AP, Bressan CS, Pedro RS, Valls-de-Souza R, Silva S, Souza PR, et al. (2010). Diagnóstico tardio de malária em área endêmica de dengue na extra-Amazônia Brasileira: experiência recente de

- uma unidade sentinela no estado do Rio de Janeiro. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 43(5), 571-574
40. Coura JR, Suárez-Mutis M, Ladeia-Andrade S. A new challenge for malaria control in Brazil: asymptomatic *Plasmodium* infection - a review. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [Internet]. 2006 May; 101(3): 229-237. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762006000300001>
 41. Cox FE. História da parasitologia humana. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Oct; 15 (4): 595-612. doi: 10.1128 / cmr.15.4.595-612.2002. Errata em: *Clin Microbiol Rev.* 2003 Jan; 16 (1): 174
 42. Cruz LAB, Barral-Netto M, Andrade BB. Distinct inflammatory profile underlies pathological increases in creatinine levels associated with *Plasmodium vivax* malaria clinical severity. *PLoS Negl Trop Dis* 12(3): e0006306, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006306>
 43. D'Amato C, Torres JPM, Malm O. (2002). DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane): toxicity and environmental contamination - a review. *Química Nova*, 25(6a), 995-1002. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000600017>
 44. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung: Preliminary report. *British Medical Journal*, 2:739-748, 1950
 45. Duarte EC, Ramalho WR, Tauil PL, Fontes CJF, Pang L. The changing distribution of malaria in the Brazilian Amazon, 2003-2004 and 2008-2009. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 47(6):763-769, Nov-Dec, 2014
 46. Fernandes FB, Lopes RGC, Mendes Filho SPM. Malária grave em gestantes. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010; 32(12):579-83
 47. Flannery EL, Chatterjee AK, Winzeler EA. Antimalarial Drug Discovery: Approaches and Progress towards New Medicines. *Nat Rev Microbiol.* 2013 December; 11(12): 849-862. doi:10.1038/nrmicro3138

48. Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica: elementos essenciais (4ª edição). Porto Alegre: Editora Artmed, 2006
49. Franco-Herrera D, González-Ocampo D, Restrepo-Montoya V, Gómez-Guevara JE, Alvear-Villacorte N, Rodríguez-Morales AJ. Relationship between malaria epidemiology and the human development index in Colombia and Latin America. *Le Infezioni in Medicina*, n. 3, 255-262, 2018
50. Galardo AKR, Galardo CD. Relatório técnico sobre o Estudo da Eficácia de Redes Impregnadas com Inseticidas e do uso de de Fendona® em borrifações domiciliares para o Controle de Anopheles sp. em Bioensaios de Campo e Laboratório no Estado do Amapá - Brasil. Departamento de Zoologia-Laboratório de Entomologia Médica, Instituto de Pesquisas Científicas e Tecnológicas do Estado do Amapá, Macapá, 29 pp. 2009
51. Ganna A, Reilly M, Faire U, Pedersen N, Magnusson P, Ingelsson E. *American Journal of Epidemiology*. 175(7):715-724, 2012. DOI:10.1093/aje/kwr374
52. Gomes AP, Vitorino RR, Costa AP, Mendonça EG, Oliveira MGA, Siqueira-Batista R. Malária grave por Plasmodium falciparum. *Rev. bras. ter. intensiva* [Internet]. 2011
53. Gordis L. *Epidemiology*. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders; 5th ed.; 2014
54. Gozze AB. Epidemiologia da malária de fronteira agrícola: fatores associados á infecção e doença em estudo de base populacional na Amozônia rural brasileira [dissertação]. Programa de Pós-Graduação em Biologia da Relação Patógeno-Hospedeiro do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. 2012
55. Grobusch MP, Kremsner PG. Uncomplicated malaria. *Curr Top Microbiol Immunol* 2005; 295:83-104

56. Harper K, Armelagos G. The changing disease-scape in the third epidemiological transition. *Int J Environ Res Public Health*. 2010 Feb;7(2):675-97. doi: 10.3390/ijerph7020675
57. Hennekens CH, Buring JE, Mayrent SL. *Epidemiology in medicine*. Boston, USA: Little, Brown&Co.; 1987
58. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica (3ª edição)*. Porto Alegre: Editora Artmed, 2008
59. Kleinbaum DG, Kupper LL & Morgenstern H. *Epidemiologic research: Principles and quantitative methods*. Belmont, CA: Lifetime Learning Publications; 1982
60. Kleinbaum DG, Sullivan KM & Barker ND. *A pocket guide to Epidemiology*. New York, USA:Springer; 2007
61. Knol MJ, Vandenbroucke JP, Scott P, Egger M. What do case-control studies estimate? Survey of methods and assumptions in published case-control research. *American journal of epidemiology*. 2008 Nov 1;168(9):1073-81
62. Lacerda MVG, Mourão MPG, Alexandre MAA, Siqueira AM, Magalhães BML, Martinez-Espinosa FE, Santana Filho FS. et al. Understanding the clinical spectrum of complicated *Plasmodium vivax* malaria: a systematic review on the contributions of the Brazilian literature. *Lacerda et al. Malaria Journal* 2012, 11:12
63. Ladeia-Andrade S, Ferreira MU, Carvalho ME, Curado I, Coura JR. Age-dependent acquisition of protective immunity to malaria in riverine populations of the Amazon Basin of Brazil. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 60, p. 452-459, 2009
64. Lapouble OMM, Santelli ACFS, Muniz-Junqueira MI. Situação epidemiológica da malária na região amazônica brasileira, 2003 a 2012. *Rev Panam Salud Publica*. 2015;38(4):300-6

65. Le Polain de Waroux O, Maguire H, Moren A. The case-cohort design in outbreak investigations. *Euro Surveill.* 2012;17(25):pii=20202
66. Lima-Costa MF, Barreto SM. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. *Epidemiologia e Serviços de Saúde.* Volume12 - Nº4 - out/dez de 2003
67. Lima IDSF, Duarte EC. Factors associated with timely treatment of malaria in the Brazilian Amazon: a 10-year population-based study. *Rev Panam Salud Publica.* Aug 21;41:e100, 2017
68. Lima ISF, Lapouble OMM, Duarte EC. Time trends and changes in the distribution of malaria cases in the Brazilian Amazon Region, 2004-2013. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz,* v. 112, p. 8-18, 2017
69. Lopes G. *Anopheles gambiae* no Brasil: antecedentes para um "alastramento silencioso", 1930-1932. *Hist. cienc. saude-Manguinhos [Internet].* 2019 Sep 26(3): 823-839
70. Lucchi NW, Oberstaller J, Kissinger JC, Udhayakumar V. Malaria diagnostics and surveillance in the post-genomic era. *Public Health Genomics.* 2013; 16(1-2):37-43
71. Maciel GBML, Oliveira EC. Perfil entomológico e epidemiológico da malária em região garimpeira no norte do Mato Grosso, 2011. *Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília,* 23(2):355-360, abr-jun 2014
72. Mangold KA, Manson RU, Koay ES, Stephens L, Regner M, Thomson RB Jr, et al. Real-time PCR for detection and identification of *Plasmodium* spp. *J Clin Microbiol.* 2005 May; 43(5):2435-40
73. Martha RCD. Estudo da diversidade genética em população de *Plasmodium falciparum* isolados de pacientes durante tratamento antimalárico através de marcadores de microssatélites [tese].

Programa de Pós-Graduação em Biologia Experimental - Pgbioexp.
Fundação Universidade Federal de Rondônia - Unir, 2018

74. Miettinen, OS. The "case-control" study: valid selection of subjects. *Journal of Chronic Diseases* Vol.38, No.7, pp. 543-548, 1985
75. Miranda AS, Queiroz NL, Rachid MA, Teixeira AL. Sintomas neurológicos agudos e residuais na malária. *Revista Brasileira de Neurologia*. Volume 46 N°3 jul - ago - set, 2010
76. Mohan A, Sharma SK, Bollineni S. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in malaria. *J Vector Borne Dis*. 2008; 45(3):179-93. PMID:18807374
77. Monteiro WM, Val FFA, Siqueira AM, Franca GP, Sampaio VS, Melo GC, et al. G6PD deficiency in Latin America: systematic review on prevalence and variants. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 109, n. 5, Aug. 2014
78. Monteiro MRCC, Ribeiro MC, Fernandes SC. Clinical and epidemiological aspects of malaria in a university hospital in the City of Belém, Pará State, Brazil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 4(2), 33-43, 2013
79. Moreira MF, Mansur JF, Figueira-Mansur J. Resistência e Inseticidas: Estratégias, Desafios e Perspectivas no Controle de Insetos - capítulo 15. *Tópicos Avançados em Entomologia Molecular Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Entomologia Molecular INCT - EM - 2012*
80. Nicolete VC, Frischmann S, Barbosa S, King CL; Ferreira MU. Naturally Acquired Binding-Inhibitory Antibodies to Duffy Binding Protein and Clinical Immunity to Malaria in Rural Amazonians. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 214, p. 1539-1546, 2016
81. Nosten F, McGready R, Mutabingwa T. Case management of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:118-125

82. Novartis 2020. *bulário*, disponível em <https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/2153.pdf>. Acesso em: 01/03/2020
83. Oliveira MRF, *Análise de custo-efetividade de teste rápido para o diagnóstico de casos novos de malária em doze municípios endêmicos do Estado do Pará [tese]*. Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública de Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2009
84. Oliveira-Ferreira J, Lacerda MV, Brasil P, Ladislau JLB, Tauil PL, Daniel-Ribeiro CT. Malaria in Brazil: an overview. *Malar J* 9, 115, 2010. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-9-115>
85. Omer SA, Adam I, Noureldien A, Elhaj H, Guerrero-Latorre L, Silgado A. et al. Congenital Malaria in Newborns Delivered to Mothers with Malaria-Infected Placenta in Blue Nile State, Sudan. *J Trop Pediatr*. 2020 Jan 17. pii: fmz083. doi: 10.1093/tropej/fmz083
86. Organização Mundial da Saúde. *Manual para borrifação de inseticida de efeito residual para controle de vetores. Controle, Prevenção e Erradicação de Doenças Transmissíveis Sistema de Avaliação de Pesticidas OMS 2002*
87. Organização Mundial da Saúde. *Folha informativa - Malária*. https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5682:folha-informativa-malaria&Itemid=812. Acessado em 15/12/2019
88. PAHO 2016. *Organização Pan-Americana da Saúde. Organização Mundial da Saúde. OPAS Brasil. [atualizado em abril de 2016]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5287:malaria-2&Itemid=875*

89. Parise EV. Malária grave em Palmas, Estado do Tocantins: relato de caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 42(4):463-468, jul-ago, 2009
90. Peixoto HM, Brito MAM, Romero GAS, Monteiro WM, Lacerda MVG; Oliveira MRF. Cost-effectiveness analysis of rapid diagnostic tests for G6PD deficiency in patients with *Plasmodium vivax* malaria in the Brazilian Amazon. *Malaria Journal (Online)*, v. 15, p. 82, 2016
91. Pereira, MG. *Epidemiologia: teoria e prática*. Guanabara Koogan, 2012
92. Pinheiro RS, Camargo-Jr. KR, Coeli CM. Relacionamento de bases de dados em saúde. *Cadernos Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, 14 (2): 195 - 196, 2006 - 195
93. Prentice RL. A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials. *Biometrika*, Vol.73, No.1 Apr., pp.1-11.1986
94. Rêgo MAV. Aspectos históricos dos estudos caso-controle. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 17(4):1017-1024, jul-ago, 2001
95. Rich SM, Leendertz FH, Xu G, LeBreton M, Djoko CF, Aminake MN, et al. The origin of malignant malaria. *Formenty. PNAS* September 1, 2009 106 (35) 14902-14907; <https://doi.org/10.1073/pnas.0907740106>
96. Richard JL, Zwahlen M, Feuz M, Matter HC. Comparison of the effectiveness of two mumps vaccines during an outbreak in Switzerland in 1999 and 2000: A case-cohort study. *European Journal of Epidemiology* 18: 569-577, 2003
97. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology - 3rd ed.* p.; cm. Philadelphia, PA 19106 USA. Lippincott Williams & Wilkins. 2008

98. Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha AMJ, Portela MC et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciênc. saúde coletiva* [Internet]. 2004 Dec [cited 2020 Feb 19]; 9(4): 897-908
99. Schrek R, Baker LA, Ballard GP, Dolgoff S. Tobacco smoking as an etiologic factor in disease. I. Cancer. *American Association for Cancer Research*, 10:49-5, 1950
100. Sabbatani S, Manfredi R, Fiorino S. Malaria infection and the anthropological evolution. *Saúde Soc. São Paulo*, v.19, n.1, p.64-83, 2010
101. Severini C, Menegon M. 2015. Resistance to antimalarial drugs: An endless world war against Plasmodium that we risk losing. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 3, 58-63. doi:10.1016/j.jgar.2015.02.002
102. Silva HB. Mecanismos efetores da resposta imune à malária experimental [tese]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas; 2014 [citado 2020-03-01]. doi:10.11606/T.42.2014.tde-12082014-152303
103. Sharp SJ, Poulaliou M, Thompson SG, White IR, Wood AM. A Review of Published Analyses of Case-Cohort Studies and Recommendations for Future Reporting. *PLoS ONE* 9(6):e101176, 2014. doi:10.1371/journal.pone.0101176
104. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: beyond the basics* (2ª edição). Jones and Bartlett Publishers, 2007
105. Tasca R, Massuda A, Carvalho WM, Buchweitz C, Harzheim E. Recomendações para o fortalecimento da atenção primária à saúde no Brasil. *Rev Panam Salud Publica.* 2020; 44:e4. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.4>
106. Tauil P. A malária no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, RJ, 1(1): 71-111, jan/mar, 1985

107. Toledo JA, Rodrigues MC. Teoria da mente em adultos: uma revisão narrativa da literatura. Bol. Acad. Paulista de Psicologia, São Paulo, Brasil-V.37, no92, p.139-156. 2017
108. Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mandel JS. Selection of Controls in Case-Control Studies. I - Principles. American Journal of Epidemiology Vol.135 No.9, 1992
109. Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS. Selection of Controls in Case-Control Studies. II - Types of Controls. American Journal of Epidemiology Vol. 135 No.9, 1992
110. Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS. Selection of Controls in Case-Control Studies. III - Design options. American Journal of Epidemiology Vol.135 No.9, 1992
111. Walter SD. Determination of significant relative risks and optimal sampling procedures in prospective and retrospective comparative studies of various sizes. American Journal Epidemiology. 105(4):387-97, 1977. In Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern epidemiology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-WoltersKluwer; 2008
112. Weiss DJ, Lucas TCD, Nguyen M, et al. Mapping the global prevalence, incidence, and mortality of Plasmodium falciparum, 2000-17: a spatial and temporal modelling study. Lancet 2019; published online June 19. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31097-9
113. World Health Organization; 2018 World Malaria Report 2018. Geneva:. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

9. ANEXOS

Anexo – Fichas de notificação

Ficha de notificação/investigação de malária – Sivep-malária

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SIVEP SISTEMA DE INFORMAÇÕES DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA NOTIFICAÇÃO DE CASO MALÁRIA			1 Nº da Notificação:
DADOS DA NOTIFICAÇÃO	2 Data da Notificação:	3 Tipo de Detecção: 1-Passiva 2-Ativa	4 Sintomas: 1-Com sintomas 2-Sem sintomas	5 UF Notificação:	
	6 Município da Notificação:				7 Cód.Mun. Notificação:
	8 Unidade Notificante:				9 Código da Unidade:
	10 Nome do Agente Notificante:				11 Código do Agente:
DADOS DO PACIENTE	12 Nome do Paciente:				
	13 Nº Cartão Nacional de Saúde:	14 Data de Nascimento:	15 Idade:	Dia Mes Ano	
	16 Sexo: M- Masculino F- Feminino	17 Paciente é gestante? 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4-Idade gestacional ignorada 5-Não 6-Não se aplica			
	18 Escolaridade: 0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF 2-4ª série completa do EF 3-5ª a 8ª série incompleta do EF 4-Ensino fundamental completo 5-Ensino médio incompleto 6-Ensino médio completo 7-Educação superior incompleto 8-Educação superior completa 10-Não se aplica				
	19 Raça/Cor: 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena	20 Nome da mãe:			
	21 Principal Atividade nos Últimos 15 Dias: 1-Agricultura 2-Pecuária 3-Doméstica 4-Turismo 5-Garimpagem 6-Exploração vegetal 7-Caça/pesca 8-Construção de estradas/barragens 9-Mineração 10-Viajante 11-Outros				
	22 Endereço do Paciente:	23 Outro País de Residência:			
	24 UF Residência:	25 Município de Residência:	26 Cód. Mun. Resid:		
	27 Localidade de Residência:	28 Cód. Localid. Resid:			
	29 Data dos Primeiros Sintomas:	30 Recebeu tratamento para malária vivax nos últimos 60 dias? 1-Sim 2-Não	31 Recebeu tratamento para malária falciparum nos últimos 40 dias? 1-Sim 2-Não		
LOCAL PROVÁVEL DA INFECÇÃO	32 Outro País Provável de Infecção:			33 UF Provável de Infecção:	
	34 Município Provável de Infecção:			35 Cód. Mun. Provável Infecção:	
	36 Localidade Provável de Infecção:			37 Cód. Localid. Prov. Infecção:	
DADOS DO EXAME	38 Data do Exame:	39 Tipo de exame: 1-Gota espessa/Esfregaço 2-Teste rápido	40 Resultado do Exame: 1- Negativo; 2- F; 3- F+FG; 4- V; 5- F+V; 6- V+FG; 7- FG; 8- M; 9- F+M; 10- Ov; 11-Não F	41 Parasitos por mm ³ :	
	42 Parasitemia em "cruzes": 1- < +/2 (menor que meia cruz); 2- +/2 (meia cruz); 3- + (uma cruz); 4- ++ (duas cruzes); 5- +++ (três cruzes); 6- ++++ (quatro cruzes)			43 Outros Hemoparasitos Pesquisados: 1-Negativo 2-Trypanosoma sp. 3-Microfilária 4-I ryanosoma sp.+Microfilária 9-Não pesquisados	
	44 Nome do Examinador:			45 Cód Examinador:	

SMS-JF MUNICÍPIO	TRATAMENTO	<p>46 Esquema de tratamento utilizado, de acordo com Manual de Terapêutica da Malária</p> <p>1- Infecções pelo P. vivax ou P. ovale com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias (esquema curto); 2- Infecções pelo P. vivax, ou P. ovale com cloroquina em 3 dias e primaquina em 14 dias (esquema longo); 3- Infecções pelo P. malariae para todas as idades e por P. vivax ou P. ovale em gestantes e crianças com menos de 6 meses, com cloroquina em 3 dias; 4- Prevenção das recaídas frequentes por P. vivax ou P. ovale com cloroquina semanal em 12 semanas; 5- Infecções por P. falciparum com a combinação fixa de artemeter+lumefantrina em 3 dias; 6- Infecções por P. falciparum com a combinação fixa de artesunato+mefloquina em 3 dias; 7- Infecções por P. falciparum com quinina em 3 dias, doxiciclina em 5 dias e primaquina no 6º dia; 8- Infecções mistas por P. falciparum e P. vivax ou P. ovale com Artemeter + Lumefantrina ou Artesunato + Mefloquina em 3 dias e Primaquina em 7 dias; 9- Infecções não complicadas por P. falciparum no 1º trimestre da gestação e crianças com menos de 6 meses, com quinina em 3 dias e clindamicina em 5 dias; 10- Malária grave e complicada pelo P. falciparum em todas as faixas etárias; 11- Infecções por P. falciparum com a combinação fixa de artemeter+lumefantrina em 3 dias e primaquina em dose única; 12- Infecções por P. falciparum com a combinação fixa de artesunato+mefloquina em 3 dias e primaquina em dose única; 99- Outro esquema utilizado (por médico) - descrever:</p>	<p>47 Data Início do Tratamento:</p>	
	<p>12 Nome do Paciente:</p>	<p>15 Idade:</p>		
	<p>1 Nº da Notificação</p>	<p>38 Data do Exame</p>	<p>40 Resultado do Exame</p>	<p>44 Nome do Examinador:</p>

Comprovante de resultado do exame para ser entregue ao paciente

MS/SVS 28/02/2014

Ficha de notificação/investigação de malária – Sinan-malária

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO		MALÁRIA		Nº		
CASO SUSPEITO (área não endêmica): Toda pessoa residente ou que tenha se deslocado para área onde haja transmissão de malária, no período de 8 a 30 dias anterior à data dos primeiros sintomas, e que apresente febre acompanhada ou não dos seguintes sintomas: cefaléia, calafrios, sudorese, cansaço, mialgia; ou toda pessoa testada para malária durante investigação epidemiológica.								
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação		2 - Individual					
	2 Agravado/doença		MALÁRIA		3 Código (CID10)		3 Data da Notificação	
	4 UF		5 Município de Notificação		Código (IBGE)			
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)				Código		7 Data dos Primeiros Sintomas	
Notificação Individual	8 Nome do Paciente			9 Data de Nascimento				
	10 (ou) Idade		11 Sexo M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> 1 - Ignorado		12 Gestante		13 Raça/Cor	
	14 Escolaridade							
	15 Número do Cartão SUS			16 Nome da mãe				
	17 UF		18 Município de Residência		Código (IBGE)		19 Distrito	
Dados de Residência	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)			Código		
	22 Número		23 Complemento (apto., casa, ...)			24 Geo campo 1		
	25 Geo campo 2			26 Ponto de Referência			27 CEP	
	28 (DDD) Telefone			29 Zona		30 País (se residente fora do Brasil)		
	Dados Complementares do Caso							
	Antecedente Epidemiológico	31 Data da Investigação		32 Ocupação				
33 Principal Atividade nos Últimos 15 Dias:				34 Tipo de lâmina		35 Sintomas:		
Dados do Exame	36 Data do Exame:		37 Resultado do Exame:			38 Parasitos por mm ³ :		
	39 Parasitemia em "cruzes".:							
Tratamento	40 Esquema de tratamento utilizado, de acordo com Manual de Terapêutica da Malária							
	41 Data Início do Tratamento:							

Malária

Sinan NET

SVS

01/01/2010

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

Observações adicionais:

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

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