

Panorama epidemiológico da Malária em um estado da Amazônia Brasileira**Epidemiological overview of Malaria in a Brazilian Amazon state**

DOI:10.34117/bjdv6n10-126

Recebimento dos originais: 08/09/2020

Aceitação para publicação: 07/10/2020

Antônio Alexandre Valente Meireles

Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Amapá

Instituição: Universidade Federal do Amapá

Endereço: Rodovia Juscelino Kubitschek, KM 2, Jardim Marco Zero, Macapá, Amapá; CEP:
68903-419

E-mail: alevantel4@gmail.com

Fernanda Géssica da Silva Duarte

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal do Amapá

Instituição: Universidade Federal do Amapá

Endereço: Rodovia Juscelino Kubitschek, KM 2, Jardim Marco Zero, Macapá, Amapá; CEP:
68903-419

E-mail: fernandagessica15@gmail.com

Rosilene Ferreira Cardoso

Doutora em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Instituição: Universidade Federal do Amapá

Endereço: Rodovia Juscelino Kubitschek, KM 2, Jardim Marco Zero, Macapá, Amapá; CEP:
68903-419

E-mail: rosilenecardoso7@gmail.com

RESUMO

O presente estudo objetivou avaliar o panorama epidemiológico da malária no estado do Amapá, delimitando o perfil de acometimento da doença e sua distribuição geográfica no estado, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2019. Trata-se de um estudo de caráter descritivo, e retrospectivo, a partir da coleta de dados no Sistema de Vigilância Epidemiológica (SIVEP-Malária), com posterior análise estatística descritiva, associativa e comparativa. Os resultados demonstram diminuição percentual e do Índice Parasitário Anual (IPA), das lâminas positivas para malária no estado, com os municípios de Serra do Navio, Calçoene, Mazagão e Pedra Branca do Amapari registrando os maiores valores médios de IPA. Evidenciou-se maior prevalência na faixa etária de 10 a 19 anos (24,8%), seguida pela faixa de 20 a 29 anos (21,5%); no sexo masculino (62,1%), em relação ao feminino (37,9%); nos indivíduos com menores níveis de escolaridade; e naqueles que desenvolvem atividades relacionadas à agricultura (46,44%) e à garimpagem (19,5%), quando desconsiderada a categoria "outras". A diminuição bruta e ajustada dos casos sugere possibilidade de controle da doença pela implementação de políticas de educação em saúde, conscientização para medidas preventivas, mecanismos para controle de vetores e estratégias de diagnóstico e tratamento precoces.

Palavras Chave: Malária, Epidemiologia, Amazônia.

ABSTRACT

The present study aimed to evaluate the epidemiological overview of malaria in the state of Amapá, defining the profile of the disease and its geographic distribution in the state, between January 2015 and December 2019. This is a descriptive and retrospective study, based on data extraction in the Epidemiological Surveillance System (SIVEP-Malaria), with subsequent descriptive, associative and comparative statistical analysis. The results show a decrease of the percentual positive blades and of the Annual Parasite Index (API), for malaria in the state, with cities of Serra do Navio, Calçoene, Mazagão and Pedra Branca do Amapari, registering the highest API averages. There was a higher prevalence in the age group of 10 to 19 (24.8%), followed by 20 to 29 (21.5%); in males (62.1%), in relation to females (37.9%); in individuals with lower levels of education; and in those who develop activities related to agriculture (46.44%) and gold mining (19.5 %), when the category “other” is disregarded. The absolute and adjusted decrease in cases suggests the possibility of disease control through the implementation of health education policies, awareness of preventive measures, mechanisms for vector control and strategies for early diagnosis and treatment.

Key-words: Malaria, Epidemiology, Amazonian Ecosystem.

1 INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa febril aguda, típica das regiões tropicais e subtropicais, a qual ressurgiu no final do século XX depois de tentativas fracassadas de promover sua erradicação^{1,2}. Possui como agentes etiológicos cinco espécies de protozoários do gênero *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi*; sendo apenas as três primeiras associadas à doença em seres humanos no Brasil¹.

Sua transmissão natural ocorre através de mosquitos vetores da ordem Diptera, da família Culicidae, do gênero *Anopheles*. Porém, apenas as fêmeas são capazes de infectar o ser humano, já que são hematófagas. Apesar de o gênero compreender quase 400 espécies, somente 60 são encontradas no Brasil e uma espécie possui destaque epidemiológico, o *Anopheles darlingi*, devido à alta densidade, elevado grau de antropofilia e endofagia, ampla distribuição geográfica no país e potencial de transmitir espécies diversificadas de *Plasmodium*^{3,4}.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), somente em 2018, ocorreram 228 milhões de novos casos e 405 mil óbitos por malária em todo o mundo, sendo a Região Africana responsável pela maioria dos casos (213 milhões ou 93%) e mortes (380 mil ou 94%). Ademais, a taxa de incidência global da doença (número de casos por 1.000 habitantes) sofreu redução, passando de 71 em 2010 para 57 em 2018, como também houve decréscimo na taxa global de mortalidade (mortes por 100.000 da população em risco), de 16,6 em 2010 para 10 em 2018⁵.

No Brasil, a região Amazônica, composta por nove estados (Acre, Amazonas, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins), é responsável pela maior parte dos casos de malária, aproximadamente 99%^{6,7}. Em contraste, a região Extra-Amazônica, constituída pelos demais estados brasileiros e o Distrito Federal, registra apenas 1% do total de casos, os quais

geralmente ocorrem em área de Mata Atlântica. Além disso, grande parte dos casos notificados na Extra-Amazônica são importados de estados endêmicos ou outros países⁷.

Tal discrepância tem como justificativa as condições favoráveis da Amazônia Legal, que abrangem aspectos diversificados, como fatores ambientais (clima, vegetação e hidrologia), sociodemográficos (migrações, densidade populacional, tipo de moradia, nível de escolaridade, diferenças culturais, atividade laboral e renda, desmatamento), biológicos (espécie e quantidade de mosquitos do gênero *Anopheles*, espécie de *Plasmodium* e grau de imunidade da população) e político-organizacionais (divisão territorial, disponibilidade e acesso aos serviços de saúde, ocupação desordenada do solo)^{6,8,9}.

Dados da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), apontam redução no número de casos de malária no Brasil desde 2010 até 2016. Mas, em 2017, com 194.426 casos registrados, houve aumento de cerca de 50% em relação ao ano anterior¹⁰. Já em 2018, foram notificados 194.578, aumento de aproximadamente 0,1% em relação a 2017⁷. E, dados preliminares de 2019 registram 155.638 casos no país, demonstrando redução em comparação ao ano de 2018. O número de óbitos por malária também exhibe constante redução desde 2005, com exceção os anos de 2009 e 2018 que apresentaram aumento¹⁰. Para mensurar o risco de se adoecer por malária no Brasil utiliza-se o indicador Incidência Parasitária Anual (IPA), classificando o resultado em alto risco (≥ 50), médio risco e baixo risco^{1, 11}.

O ciclo de vida do *Plasmodium spp.* envolve uma fase sexuada no mosquito vetor, onde há formação de novos protozoários capazes de infectar o ser humano, e uma fase assexuada no hospedeiro, em que ocorre inicialmente a invasão e ruptura dos hepatócitos e, posteriormente, a invasão e ruptura das hemácias, dando início ao estágio sintomático da doença¹².

As manifestações clínicas de um quadro não complicado de malária envolvem episódios de calafrio, febre e sudorese, com duração variável de 6 a 12 horas, que geralmente são acompanhados por cefaleia, mialgia, náuseas e vômitos. Entretanto, os sintomas dependem da espécie do parasito (mais graves associados ao *P. falciparum*), da quantidade de parasitos circulantes (parasitemia), do tempo de doença e do nível de imunidade adquirida pelo paciente, podendo atingir quadros graves e letais (malária grave e complicada)¹³.

Para o diagnóstico, o exame padrão-ouro consiste em identificar o parasito através da microscopia de gota espessa do sangue, colhida por punção digital e corada pelo método de Walker. Entretanto, tal exame somente apresenta eficácia diagnóstica dependendo da qualidade dos reagentes, de pessoal bem treinado e experiente na leitura das lâminas e de permanente supervisão.

Dessa forma, novas técnicas estão sendo empregadas para facilitar o diagnóstico, dentre elas o uso de testes rápidos e técnicas de biologia molecular¹⁴.

A abordagem terapêutica da doença possui como objetivo cessar pontos cruciais no desenvolvimento do *Plasmodium spp.*, o que envolve abolir a etapa de reprodução sanguínea do parasito, responsável pelas manifestações clínicas da infecção; destruir as formas hepáticas latentes do parasito (hipnozoítos) das espécies *P. vivax* e *P. ovale*, a fim de evitar recaídas; e barrar a transmissão, utilizando drogas que impeçam o desenvolvimento de formas sexuadas dos parasitos (gametócitos)¹³.

Tendo em vista o impacto da malária na sociedade brasileira, sobretudo na região Amazônica, e as mudanças epidemiológicas observadas no Brasil e no mundo, objetiva-se analisar se o estado do Amapá acompanha tal parâmetro e obter dados que subsidiem a intensificação das ações de prevenção e controle da doença.

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo, transversal e observacional, do tipo epidemiológico e de caráter retrospectivo, acerca do perfil clínico, epidemiológico, e laboratorial dos casos positivados para malária no estado do Amapá, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2019. O estudo utiliza dados secundários dispostos no Sistema de Vigilância Epidemiológica (SIVEP-Malária), e disponibilizados pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS).

2.2 LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO

O estado do Amapá situa-se na região norte do Brasil, inserindo-se no extremo norte da Amazônia. Com 16 municípios, a população do Amapá segundo censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística de 2010 era de 669.526, com população estimada no último ano de estudo (2019) de 845.731. A casuística do estudo engloba os pacientes cujas amostras foram testadas e positivas para infecção pelo *Plasmodium spp.* e foram notificadas, sendo as fichas preenchidas e registradas por meio dos Departamentos de Vigilância em Saúde. Incluíram-se todas as lâminas positivadas que se enquadravam no registro temporal do estudo. Excluíram-se as amostras cujos campos de interesse não haviam sido preenchidos, impossibilitando a plena análise dos dados.

2.3 COLETA, TRATAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados coletados foram dispostos em planilhas e armazenados no *Microsoft Office Excel* versão 2013, segundo as variáveis de interesse para a pesquisa. Os dados foram filtrados segundo variáveis sociodemográficas: idade, sexo, raça, nível de escolaridade, ocupação; variáveis clínicas e laboratoriais: presença de sintomas, resultado do exame, quantidade parasitológica por cm^3 , esquema terapêutico utilizado, infecção prévia por *Plasmodium falciparum* e infecção prévia por *Plasmodium vivax*; e a presença de malária na gravidez.

Após seleção de variáveis os dados foram armazenados no software *IBM SPSS Statistics* versão 20.0, para análise estatística apurada da amostra. A distribuição dos dados foi testada por meio do Teste de Kolmogorov-Smirnov, escolhido segundo tamanho amostral.

Para as variáveis quantitativas que rejeitaram a hipótese nula de distribuição normal dos dados, aplicou-se, pois, para a análise estatísticas dos grupos, testes não paramétricos para amostras independentes. O teste U de Mann-Whitney - quando até dois grupos - e o Teste de Kruskal Wallis - quando três ou mais grupos - foi utilizado para comparar então, o sexo (masculino e feminino) e a existência de diferença significativa em relação à idade e a quantidade parasitológica, e a espécie parasitária (*falciparum*, *vivax*, e outras espécies) e a existência de diferença entre os grupos quando se avalia a quantidade parasitológica, considerando $p\text{-valor} \leq 0,05$.

Obteve-se análise descritiva das variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais, por meio de medidas usais, tais como de frequência e tendência central. As variáveis que poderiam apresentar relação clínico-epidemiológica relevante foram submetidas a testes de associação, o que se deu por meio do Teste Qui-quadrado (*Chi-square test*), considerando nível de significância de 5% para delimitar valor estatístico entre grupos e testar hipóteses. O teste apresenta como pressuposto teórico a comparação de frequências esperadas e observadas entre variáveis qualitativas (ou categóricas) para avaliar se há relação de dependência entre elas, logo, rejeitando ou aceitando a hipótese nula de que as variáveis de interesse estudadas são independentes. Os testes de associação não podem ser, contudo, utilizados para estabelecer causalidade entre duas variáveis, estabelecendo, portanto, somente relação de dependência entre elas. Uma vez que o qui-quadrado demonstra a existência de associação, para medir o grau dessa associação, também foi calculado o V de Cramer (*Cramer's V*).

Para se avaliar o risco epidemiológico ajustado de determinada localidade, realizou-se cálculo do Índice Parasitário Anual (IPA) a partir da razão entre o número de exames positivados para malária (excluindo-se as Lâminas de Verificação de Cura) em um intervalo de um ano pela população total da região geográfica naquele período de tempo (delimitada por previsão

demográfica do IBGE segundo censo de 2010), multiplicado por mil. A estratificação de risco foi determinada conforme especificações do Ministério da Saúde, em alto (IPA > 50/1000), médio (IPA 10-49/1000), e baixo risco (IPA < 10/1.000) ^{1, 11}. No estudo, para viabilizar a exclusão das lâminas de verificação de cura, no intuito de evitar duplicidade de amostras – supervalorizando o número real de infecções – foi criada uma nova planilha de dados, os quais foram tabulados sem as lâminas positivas, representando uma exclusão de 15,58% da amostra total e estabelecendo uma nova casuística somente para fins de cálculos estatísticos com o IPA.

Para demonstrar a distribuição espacial dos casos por município, ajustada segundo população estimada, por meio do Índice Parasitário Anual, foi elaborado um mapeamento geográfico a partir de malhas digitais disponibilizadas pelo IBGE e por meio da importação de dados e aplicação de camadas vetoriais no software de geoprocessamento *QGIS* versão 4.0.

2.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo utilizou dados secundários, os quais não possibilitam a identificação do indivíduo, disponíveis em plataforma online do Ministério da Saúde após anuência e disponibilização de registro pela Superintendência de Vigilância em Saúde do Amapá (SVS/AP). Este estudo seguiu os critérios para pesquisa das resoluções número 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Brasil.

3 RESULTADOS

No estado do Amapá registraram-se um total de 41.889 lâminas positivadas para malária autóctone, distribuídas nos cinco anos de análise temporal. O ano de 2015 apresentou o maior número de lâminas positivas, 9.196, (22%), com os casos apresentando perfil decrescente ao longo dos próximos anos, 9.023 (21,5%) casos em 2016, 8.846 (21,1%) em 2017, 8.120 (19,4%) em 2018, e 6.704 (16%) em 2019, último ano do estudo. Os cinco municípios que apresentaram o maior número de lâminas positivadas para malária em valores brutos e percentuais foram o de Pedra Branca do Amapari, 11,9% (n=4.971), Calçoene, 11% (n=4.627), Mazagão, 15,6% (n=6.529) Porto Grande, 12,3% (n=5.173), e Santana, 17,9% (n=7.514), os demais dados são demonstrados na Tabela 2.

A análise do perfil sociodemográfico da população demonstrou média de idade de $\bar{x}=27,13\pm 16,456$ (Tabela 3), sendo o perfil mais prevalente na população estudada: faixa etária de 10 a 19 anos, representando 24,8% (n=10.373) da amostra; sexo masculino 62,1% (n=26.004); raça/cor parda, 75,7% (n=31.730); escolaridade de 5^a a 8^a ano do Ensino Fundamental Incompletos,

21,7% (n=9.109); enquanto a ocupação mais prevalente foi a agricultura, 18,3% (n=7.674), desconsiderando “Outras” que representaram 60,6% (n=25.367), como demonstrado na Tabela 1.

Em relação à frequência de sintomas, 41.313 (98,6%) apresentaram quadro sintomático, enquanto 576 (1,4%) não apresentaram sintomas. No que tange aos resultados do exame utilizado para diagnóstico, são 10 possíveis análises para o paciente com lâmina positiva, elas incluem: Falciparum; Vivax; Falciparum+ gametócitos para falciparum; Falciparum + vivax; Vivax + gametócitos para falciparum; Gametócitos para falciparum isolados; Malariae; Falciparum + malariae; Ovale; e Não falciparum. Para fins de melhor análise estatística dos dados, baseando-se na distribuição parasitológica dos casos e no perfil epidemiológico característico da região amazônica, as variáveis foram agrupadas em três grupos: Falciparum (F); Vivax (V); e Outros (O), sendo as duas primeiras variáveis originais mantidas para F e V, enquanto as demais foram enquadradas na categoria “Outros”. No total da amostra, a frequência de F foi 2.031 (4,8%), de V foi de 39.302 (93,8%), e O de 556 (1,3%). Com relação à presença de infecção prévia por *P.falciparum* ou *P. vivax*, notou-se percentual de 1,5% (n=622) para a primeira espécie de plasmodium e 16,2% (n=6766) para a segunda.

A frequência de infecção durante a gestação foi de 4,58% entre as mulheres, e 1,73% em relação ao total da amostra, de modo que, das 728 mulheres grávidas, 185 (25,41%) delas encontravam-se no 1º trimestre, 248 (30,06%) no segundo trimestre, 254 (34,89%) no terceiro trimestre, e 41 (5,63%) tiveram a idade gestacional ignorada.

Em relação ao diagnóstico por meio de exames, 99,8% (n=41.794) foram feitos através do exame de Gota espessa/esfregaço, enquanto 0,2% (n=95) foram realizados por meio do Teste rápido. A Quantidade Parasitológica (QP) média foi de $\bar{x}=2.704,62\pm 11.449,69$, observando diferença estatisticamente significativa entre os sexos, em que este mostrou efeito sobre a QP (U= 196362433,5; $p < 0,001$) através do Teste U de Mann-Whitney (Tabela 3).

O teste qui-quadrado de independência mostrou que há associação entre a espécie parasitária e a faixa etária [$X^2(14)= 94,12$; $p < 0,001$], raça [$X^2(8)= 94,12$; $p < 0,001$], o município provável de infecção [$X^2(30)= 94,12$; $p < 0,001$], e a escolaridade [$X^2(18)= 94,12$; $p < 0,001$]. A associação existiu, também, entre o município provável de infecção e o sexo [$X^2(15)= 78,46$; $p < 0,001$]; a faixa etária [$X^2(105)= 889,05$; $p < 0,001$], e a escolaridade [$X^2(135)= 3507,39$; $p < 0,001$].

O teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes mostrou que há efeito da espécie parasitária sobre a Quantidade Parasitológica [$X^2(2)= 114,512$; $p < 0,001$], sendo complementado por teste *pos-hoc* de comparação entre pares que demonstrou diferença estatisticamente significativa

(considerando valor de p ajustado) entre os grupos Vivax e Falciparum ($p < 0,001$) e Vivax e Outros ($p < 0,05$).

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica da amostra nos cinco anos de análise.

Variável	n	%	
Faixa etária	0 a 9 anos	6557	15,7
	10 a 19 anos	10373	24,8
	20 a 29 anos	9013	21,5
	30 a 39 anos	6831	16,3
	40 a 49 anos	4778	11,4
	50 a 59 anos	2676	6,4
	60 a 69 anos	1155	2,8
	70 anos ou mais	506	1,2
Sexo	Feminino	15885	37,9
	Masculino	26004	62,1
Raça	Branca	3922	9,4
	Preta	2623	6,3
	Amarela	397	0,9
	Parda	31730	75,7
	Indígena	3217	7,7
Escolaridade	Analfabeto	2712	6,5
	1ª a 4ª série incompleta do EF	8555	20,4
	4ª série completa do EF	3738	8,9
	5ª a 8ª série incompleta do EF	9109	21,7
	Ensino fundamental completo	2988	7,1
	Ensino médio incompleto	4708	11,2
	Ensino médio completo	5176	12,4
	Educação superior incompleto	412	1,0
	Educação superior completa	676	1,6
	Não se aplica	3815	9,1
Ocupação	Agricultura	7674	18,3
	Pecuária	124	0,3
	Doméstica	4031	9,6
	Turismo	138	0,3
	Garimpagem	3221	7,7
	Exploração vegetal	276	0,7
	Caça/pesca	555	1,3
	Construção de estradas/barragens	60	0,1
	Mineração	127	0,3
	Viajante	316	0,8
	Outros	25367	60,6
Total	41889	100,0	

Tabela 2. Número de casos por ano, por município provável de infecção, no estado do Amapá.

Município Provável de Infecção		2015	2016	2017	2018	2019	Total	IPA Médio
Serra do Navio	Casos	1302	745	227	283	172	2729	-
	% MPI	47,7%	27,3%	8,3%	10,4%	6,3%	100,0%	-
	% Ano	14,2%	8,3%	2,6%	3,5%	2,6%	6,5%	-
	IPA	223,77	125,97	39,91	43,54	26,50	-	91,94
Amapá	Casos	7	14	12	6	7	46	-
	% MPI	15,2%	30,4%	26,1%	13,0%	15,2%	100,0%	-
	% Ano	0,1%	0,2%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	-
	IPA	0,70	1,38	1,26	0,55	0,55	-	0,89
Pedra Branca do Amapari	Casos	1557	1083	711	821	799	4971	-
	% MPI	31,3%	21,8%	14,3%	16,5%	16,1%	100,0%	-
	% Ano	16,9%	12,0%	8,0%	10,1%	11,9%	11,9%	-
	IPA	91,08	61,47	37,69	41,87	39,33	-	54,29
Calçoene	Casos	1373	1339	1144	425	346	4627	-
	% MPI	29,7%	28,9%	24,7%	9,2%	7,5%	100,0%	-
	% Ano	14,9%	14,8%	12,9%	5,2%	5,2%	11,0%	-
	IPA	101,15	96,96	83,61	29,20	24,11	-	67,00
Cutias	Casos	17	2	1	6	4	30	-
	% MPI	56,7%	6,7%	3,3%	20,0%	13,3%	100,0%	-
	% Ano	0,2%	0,0%	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%	-
	IPA	2,96	0,36	0,18	1,02	0,67	-	1,04
Ferreira Gomes	Casos	164	171	103	36	49	523	-
	% MPI	31,4%	32,7%	19,7%	6,9%	9,4%	100,0%	-
	% Ano	1,8%	1,9%	1,2%	0,4%	0,7%	1,2%	-
	IPA	15,79	19,33	11,00	4,48	5,53	-	11,23
Itaubal	Casos	1	11	7	6	5	30	-
	% MPI	3,3%	36,7%	23,3%	20,0%	16,7%	100,0%	-
	% Ano	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	-
	IPA	0,20	2,17	0,97	1,11	0,55	-	1,00
Laranjal do Jari	Casos	160	124	212	222	219	937	-
	% MPI	17,1%	13,2%	22,6%	23,7%	23,4%	100,0%	-
	% Ano	1,7%	1,4%	2,4%	2,7%	3,3%	2,2%	-
	IPA	3,04	2,47	4,23	3,96	3,17	-	3,37
Macapá	Casos	730	846	701	600	549	3426	-
	% MPI	21,3%	24,7%	20,5%	17,5%	16,0%	100,0%	-
	% Ano	7,9%	9,4%	7,9%	7,4%	8,2%	8,2%	-
	IPA	1,38	1,58	1,30	1,03	0,87	-	1,23
Mazagão	Casos	1311	1462	992	1488	1276	6529	-
	% MPI	20,1%	22,4%	15,2%	22,8%	19,5%	100,0%	-
	% Ano	14,3%	16,2%	11,2%	18,3%	19,0%	15,6%	-
	IPA	60,24	66,51	43,26	61,35	49,09	-	56,09
Oiapoque	Casos	648	600	793	905	555	3501	-
	% MPI	18,5%	17,1%	22,7%	25,8%	15,9%	100,0%	-
	% Ano	7,0%	6,6%	9,0%	11,1%	8,3%	8,4%	-
	IPA	22,21	20,17	27,83	30,23	17,79	-	23,65
Porto Grande	Casos	594	640	1185	1415	1339	5173	-
	% MPI	11,5%	12,4%	22,9%	27,4%	25,9%	100,0%	-
	% Ano	6,5%	7,1%	13,4%	17,4%	20,0%	12,3%	-
	IPA	26,44	27,11	48,23	53,90	48,66	-	40,87
Pracuúba	Casos	26	15	10	6	5	62	-
	% MPI	41,9%	24,2%	16,1%	9,7%	8,1%	100,0%	-

	% Ano	0,3%	0,2%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	-
	IPA	5,30	2,15	2,09	1,00	0,98	-	2,30
Santana	Casos	884	1238	2446	1711	1235	7514	-
	% MPI	11,8%	16,5%	32,6%	22,8%	16,4%	100,0%	-
	% Ano	9,6%	13,7%	27,7%	21,1%	18,4%	17,9%	-
	IPA	6,95	9,87	18,71	12,24	9,04	-	11,36
Tartarugalzinho	Casos	415	657	209	177	124	1582	-
	% MPI	26,2%	41,5%	13,2%	11,2%	7,8%	100,0%	-
	% Ano	4,5%	7,3%	2,4%	2,2%	1,8%	3,8%	-
	IPA	70,27	33,51	10,61	9,26	6,53	-	26,04
Vitória do Jari	Casos	7	76	93	13	20	209	-
	% MPI	3,3%	36,4%	44,5%	6,2%	9,6%	100,0%	-
	% Ano	0,1%	0,8%	1,1%	0,2%	0,3%	0,5%	-
	IPA	0,35	4,90	5,20	0,77	1,26	-	2,50
Estado do Amapá (Total)	Casos	9196	9023	8846	8120	6704	41889	-
	% MPI	22,0%	21,5%	21,1%	19,4%	16,0%	100,0%	-
	IPA	10,18	9,78	9,50	8,28	6,62	-	8,87

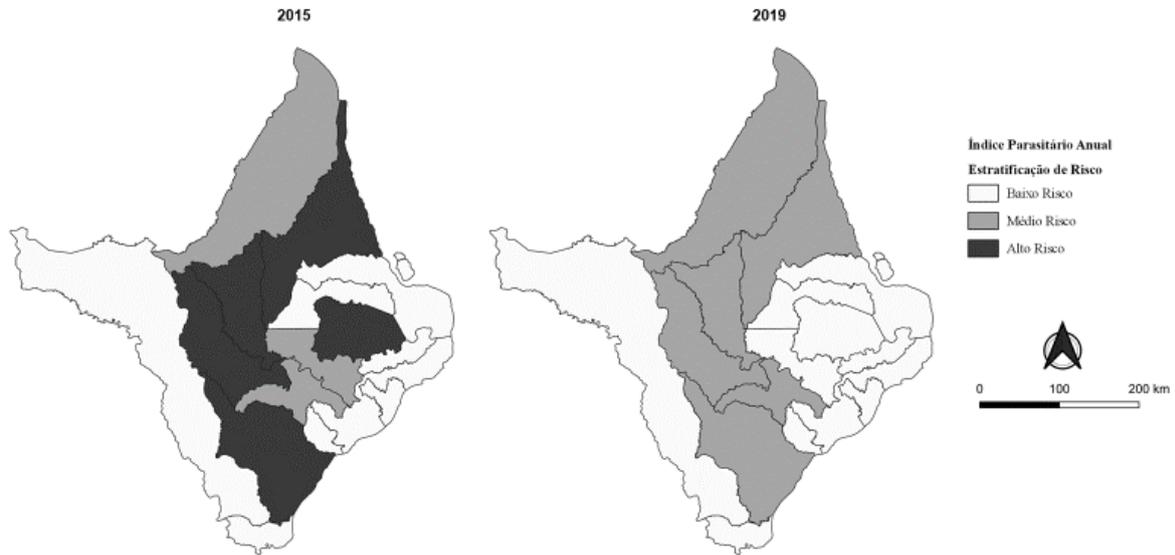
Tabela 3. Resultado dos testes estatísticos para as variáveis quantitativas.

Variável	Sexo				p-valor para Testes Estatísticos	
	Masculino		Feminino		p-valor normalizada de (M ⁵ /F ⁶)	p-valor teste M-W ⁷
	$\bar{x} \pm DP^2$	Min ³ /Max ⁴	$\bar{x} \pm DP$	Min/Max		
Idade (em anos)	27,13±16,456	1/101	25,24/16,756	1/100	< 0,001/< 0,001	< 0,001
Quantidade Parasitológica	2.704,62±11.44 9,69	0/82500 0	2.562,35/10.761, 673	1/5002 00	< 0,001/< 0,001	<0,001

¹Média; ²Desvio Padrão; ³Valor Mínimo; ⁴Valor Máximo; ⁵Masculino; ⁶Feminino; ⁷Teste U de Mann-Whitney para amostras independentes.

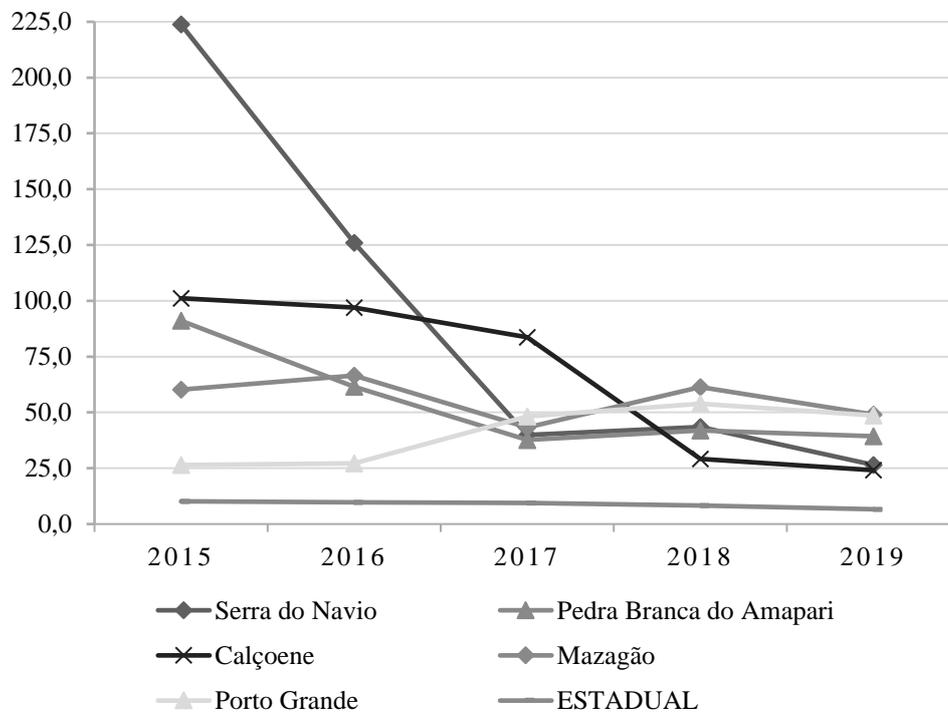
O comportamento dos Índices Parasitários Anuais demonstrou-se heterogêneo entre os municípios, com perfil estadual decrescente, demonstrando uma variação de 10,18 (2015) para 6,62 para mil habitantes (2019). A estratificação de risco apresentou mudança considerável entre os cinco anos de estudo, de modo que municípios que anteriormente classificavam-se como de alto risco, passaram a representar risco baixo ou médio (Figura 1). Os cinco municípios com maiores valores médios (média aritmética simples dos índices anuais) de IPA são: Serra do Navio (91,94), Pedra Branca do Amapari, (54,29), Calçoene (67,00), Mazagão (56,09), Porto Grande (40,87), os quais tem a evolução representada no Gráfico 1, comparando com o comportamento do estado, que apresentou IPA médio de 8,87 para mil habitantes.

Figura 1. Evolução da estratificação de risco para Malária por município a partir do Índice Parasitário Anual no estado do Amapá.



Sistema de Coordenadas geográficas, SIRGAS2000. Bases cartográficas: IBGE; 2018. Fonte: Autores.

Gráfico 1. Série histórica comparativa entre os cinco municípios com maiores valores de IPA e o valores estaduais em 5 anos de análise no estado do Amapá.



4 DISCUSSÃO

O expressivo número de lâminas positivas para malária no período analisado evidencia o perfil de alta transmissibilidade da doença nos municípios do estado do Amapá. O estudo de Canelas et al.¹⁵ analisa aspectos de risco envolvidos na transmissão da malária na Amazônia, ratificando seu caráter multifatorial, revelando fatores socioeconômicos relevantes na epidemiologia, com destaque para o índice de Gini – relativo à desigualdade social, visto que a patologia está relacionada à pobreza; e fatores ambientais, como a possível associação entre duração mais longa da estação chuvosa e aumento da abundância do vetor.

A variação decrescente do número de casos acompanha o parâmetro mundial, como aponta o relatório da OMS em 2019⁵, porém contrasta com o que é observado a nível nacional, ou seja, acréscimo considerável de casos em 2017 e 2018^{7,10}. Tal achado pode ser resultado das medidas implementadas pelos governos estaduais e municipais do Amapá para o controle e redução da incidência de malária, como a melhoria no acesso aos serviços de saúde e a distribuição de redes mosquiteiras tratadas com inseticida¹⁶. Nesse sentido, muitas estratégias vêm alcançando sucesso, enfatizando-se no Brasil o Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária (2003) e o Plano de Eliminação da Malária (2015), e internacionalmente a Estratégia Técnica Global para Malária 2016–2030 da OMS, porém as constantes mudanças ambientais por ação antrópica e o aumento da resistência às drogas antimaláricas e aos inseticidas representam desafios^{5,13,17}.

A prevalência de casos em alguns municípios pode estar relacionada às ocupações que predominam nessas áreas, tais como a agricultura e a garimpagem, que representam, como pode ser visualizado na Tabela 1, aproximadamente 46,44% e 19,5%, respectivamente, das ocupações observadas na amostra analisada, quando se desconsidera a categoria “Outros”. As atividades de extrativismo dos recursos naturais geram modificações ambientais significativas, responsáveis por desequilíbrio ecológico, o que favorece a interação entre o vetor infectado pelo plasmódio e o homem suscetível, potencializando a transmissão da doença^{18,19}. Entretanto, desconsiderando as crianças e adolescentes que não possuem uma função laborativa, a porcentagem de ocupação classificada como “Outros”, no total de 60,6%, inviabiliza a análise e correlação mais fidedignas desse aspecto com a transmissão da malária no estado.

Com relação à faixa etária, observa-se alto número de casos nos menores de 19 anos, com uma porcentagem de 40,5%, seguido da população nas faixas etárias de 20 a 29 e 30 a 39 anos, cujo percentual conjunto é 37,8%. Tais achados, observados na Tabela 1, demonstram a ampla distribuição da malária em todos os segmentos etários, acometendo desde os extremos da vida até faixas etárias de média idade e economicamente ativas, fato semelhante constatado no estado do

Pará²⁰. Em locais de transmissão contínua, a prevalência da doença diminui à medida que aumenta o grupo etário, sendo os maiores de 6 meses de idade particularmente suscetíveis, já crianças com mais de 5 anos e adultos desenvolvem uma imunidade parcial em razão da exposição repetida ao parasita, de forma que o grupo de 50 a 60 anos de idade exhibe graus máximos da frequência e dos níveis de anticorpos antiplasmódio, indicando o caráter cumulativo da imunidade^{3,12}.

Os dados de gênero revelam que indivíduos do sexo masculino são mais acometidos, da mesma maneira que apontam outros estudos na Amazônia Legal^{21, 22}. Possivelmente, essa predominância da malária em homens se relaciona ao tipo de atividade laboral desenvolvida, especialmente nas populações rurais, de modo que eles estejam mais expostos aos períodos de maior atividade do mosquito, que geralmente são em horários crepusculares, como ao entardecer e ao amanhecer^{1,23}.

No período analisado, a maior parte dos casos prevaleceu na raça/cor parda, o que pode ser justificado pelo perfil populacional no estado do Amapá, que conforme o Censo Demográfico 2010, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, é predominantemente constituído por pessoas autodeclaradas pardas. Ademais, é salutar a análise dos casos na população indígena, que somam percentual de 7,7%, condizente com o fato de que essa população representa parte importante da constituição étnica do estado, segundo o IBGE (2010) os indígenas totalizavam 7.408 habitantes. Outrossim, Baroni et al.²⁴ apontam os índios como os mais afetados pela malária nos estados da Amazônia Legal, com maior incidência da infecção em comparação com outras raças. O estudo realizado por Mendes et al.²⁵, na região fronteira entre o Brasil e a Guiana Francesa - a qual apresenta significativa densidade populacional de povos tradicionais - aponta um Índice Parasitário Anual elevado na localidade, com um risco de adoecer por malária mais expressivo entre povos indígenas, fato associado à proximidade desses aos ambientes silvestres, à elevada mobilidade transfronteira dos indígenas, à dificuldade de acesso aos serviços de saúde e à persistente incursão de garimpeiros.

A escolaridade constitui importante fator para a transmissibilidade da malária e, como constata os dados da Tabela 1, mais da metade dos casos se concentra na população com baixo nível educacional. Partindo desse pressuposto, quanto menor o número de anos de estudo, maiores as chances de ocorrer a infecção, devido à falta de entendimento sobre a doença, à pior qualidade de vida e à situação de vulnerabilidade, dificultando a adesão às estratégias de prevenção e tratamento¹⁵.

Quase a totalidade das notificações foram na vigência de sintomas, fato esperado, tendo em vista que o paciente geralmente busca por atendimento em consequência das manifestações clínicas

da doença. Desse modo, os casos identificados como assintomáticos podem ser resultado das estratégias de detecção ativa ou por prevenção, onde, respectivamente, há busca de casos nos domicílios ou o paciente vai à procura de atendimento médico por demanda espontânea. Além do mais, o diagnóstico inesperado pode ocorrer nas situações em que houve exigência de pessoas atestarem que não estavam com malária, por questões trabalhistas ou por condições médicas, por exemplo no acompanhamento pré-natal, como relatado por Baroni et al.²⁴, em sua análise exploratória da malária na região amazônica. É válido ressaltar que a detecção ativa para malária, sobretudo em áreas endêmicas como o Amapá, é substancial para encontrar indivíduos que apresentam casos assintomáticos e que, provavelmente, não procurariam por atendimento na unidade de saúde, podendo-se, assim, instituir o tratamento e contribuir para redução da cadeia de transmissão²⁴.

Percentual importante das notificações foram resultantes de infecção por *P. vivax*, o que ratifica o padrão etiológico observado no Brasil, em que essa espécie de protozoário é responsável por cerca de 90% dos casos, o que também é constatado em análise epidemiológica da região amazônica e no estado do Maranhão^{26,27,28}. A infecção prévia pelo *Plasmodium* demonstra-se frequente no estado, o que pode ser verificado nas regiões com elevado índice de transmissão e reexposição – e consequente possibilidade de reinfeção – à doença, como no estado do Acre²⁹. Pode-se atribuir essa possibilidade ao intenso polimorfismo dos antígenos do parasita, assim como a mecanismos diversos de resposta e fuga imunológica – fato que explicaria, atualmente, a inviabilidade ou a dificuldade, no desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a doença – e às recaídas causadas pela reativação das formas latentes de *P. vivax* no fígado, os hipnozoítos^{30,31}.

A identificação de número considerável de gestantes infectadas alerta para elevada incidência de malária durante a gestação no Amapá e a necessidade de melhorar a atenção à saúde materno-infantil, tal como indica o estudo de Martins³², que analisou uma década de malária gestacional no estado. A gravidade do problema se dá pelo estado de imunossupressão fisiológica, tornando as mulheres grávidas particularmente mais suscetíveis à infecção malárica, bem como ao desenvolvimento de formas complicadas da doença, com anemia grave ou até mesmo óbito. Além disso, há repercussões para o feto ou o recém-nascido, uma vez que a malária materna aumenta o risco de aborto espontâneo, natimortalidade, prematuridade, retardo do crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer, assim como é causa importante de mortalidade infantil³³.

Para confirmar o diagnóstico de malária, quase totalidade dos pacientes realizaram exame de gota espessa/esfregaço do sangue, o qual, segundo o MS, constitui o padrão-ouro, proporcionando a detecção e diferenciação das espécies de plasmódios, quantificação da intensidade

do parasitismo, além de possuir baixo custo¹⁴. Com isso, o uso do teste rápido ainda é mínimo, sendo priorizado, por exemplo, para locais onde o acesso ao diagnóstico microscópico é dificultado por distância geográfica ou quando há incapacidade local do serviço de saúde, como em áreas na região extra-amazônia¹³.

A quantidade parasitológica identificada nos exames sofre influência de diversos aspectos, como se há histórico de infecções prévias, uma vez que o contato frequente com o parasito induz resposta imunológica e o desenvolvimento de anticorpos, proporcionando um certo grau de imunidade antimalárica e expressão de baixa parasitemia. Ademais, fora os fatores associados à imunidade do hospedeiro, há fatores ligados ao plasmódio, tal qual a existência de cepas mais virulentas do *P. falciparum* na natureza, capazes de gerar grandes quantidades de parasitas e formas graves da doença. Em geral, *P. falciparum* apresenta parasitemia elevada, acometendo 10% ou mais das hemácias; e o *P. vivax*, parasitemia moderada, com 2% ou menos das hemácias parasitadas³.

Na análise dos Índices Parasitários Anuais dos municípios do Estado, realizaram-se os cálculos excluindo as Lâminas de Verificação de Cura, já que representam lâminas de uma mesma pessoa e poderiam gerar um viés de supervalorização do número real de infecções. A partir disso, evidenciou-se uma diminuição gradativa no risco de contrair malária ao longo dos anos, tanto a nível estadual quanto a nível municipal, como evidenciado na Figura e no Gráfico 1, de forma que grande parte das 16 localidades foram classificados como áreas de médio ou baixo risco no último ano, destacando-se a cidade de Serra do Navio, como demonstrado na Tabela 2, cujo IPA passou de 223,77 (em 2015) para 26,50 (em 2019). A diminuição da incidência de malária resulta das ações em saúde e do aprimoramento da vigilância e controle epidemiológicos, sobretudo com o processo de descentralização das políticas e diretrizes vigentes, favorecendo intervenções locais nos diferentes contextos^{6,9,34}; além de fatores alternativos, como verificado no estudo de Kamimura et al.³⁵ ao analisarem a substituição do homem como hospedeiro do *Anopheles* por outro animal, principalmente o rebanho bovino, que vem crescendo juntamente com a pecuária em todos os estados da Amazônia Legal.

5 CONCLUSÃO

O estudo apresentou um panorama da malária no estado do Amapá em cinco anos de análise. É evidente, considerando as informações epidemiológicas analisadas, que o estado representa área endêmica para infecção malárica, comprovado por meio da avaliação do total de positividade de lâminas e pelo comportamento do Índice Parasitário Anual.

Este estudo apresenta limitações concernentes à análise de dados secundários, o que confere viés de amostra, considerando possíveis erros de preenchimento de fichas ou registro de dados nos sistemas de informação. Os testes de associação e comparação utilizados objetivaram apresentar, qualitativa e quantitativamente, um potencial metodológico robusto, ponderando os limitantes do delineamento de estudo e as potencialidades da amostra selecionada.

Ao analisar a amostra, pode-se inferir um perfil de acometimento pela malária, demarcado por maior prevalência na adolescência e no adulto jovem, no sexo masculino, nos indivíduos com menores níveis de escolaridade, e naqueles que desenvolvem atividades laborais relacionadas à agricultura e à garimpagem.

Observou-se diminuição importante nos registros de notificação no período, sugerindo a viabilidade de controle da doença à medida em que planos são estabelecidos visando interromper a cadeia de transmissão por meio de educação em saúde, conscientização da importância de medidas preventivas individuais, mecanismos para controle de vetores e estratégias para diagnóstico e tratamento precoces.

REFERÊNCIAS

- 1) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico]. 3^a. ed. Brasília: *Ministério da Saúde*, 2019. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf
- 2) Elizabeth AA, Aung PP, Charles JW. Malaria. *Lancet* 2018; 391:1608–21.
- 3) Veronesi R, Focaccia R. *Tratado de Infectologia*. 5^a ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015.
- 4) Siqueira A, Marchesini P, Torres RM, Rodovalho S, Chaves T. Malária na Atenção Básica. Belo Horizonte: *Nescon/UFMG*, 2018. Disponível em: https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/malaria-na-atencao-basica_EBOOK.pdf
- 5) World Health Organization. World malaria report 2019. Geneva: *World Health Organization*; 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail/world-malaria-report-2019>
- 6) 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.
- 7) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância Epidemiológica da Malária no Brasil, 2017 a 2019. Bol Epidemiol [Internet]. 2019 nov; 50 (35): 24-28. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/novembro/20/Boletim-epidemiologico-SVS-35.pdf>
- 8) Braz RM, Guimarães RF, Carvalho JOA, Tauil PL. Dependência espacial das epidemias de malária em municípios da Amazônia brasileira. *Rev Bras Epidemiol*. Set 2014; 17 (3): 615-628.
- 9) 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 Saúde*. 2018; 27(3): e2017253.
- 10) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Dia Mundial da Malária: 25 de abril. Bol Epidemiol [Internet]. 2020 abr; 51 (17): 19-30. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/24/Boletim-epidemiologico-SVS-17-.pdf>
- 11) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica da malária no Brasil, 2012 e 2013. Bol Epidemiol [Internet]. 2015; 46 (43). Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/16/2015-003---Mal--ria.pdf>
- 12) Phillips MA, Burrows JN, Manyando C, Huijsduijnen RH, Voorhis WCV, Wells TNC. Malaria. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3 (17050).
- 13) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Guia de tratamento da malária no Brasil [recurso eletrônico].1. ed. rev. Brasília: *Ministério da Saúde*, 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/17/guia-tratamento-malaria-.pdf>

- 14) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da malária. 2. ed. Brasília: *Ministério da Saúde*, 2009. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_laboratorial_malaria_2ed.pdf>
- 15) Canelas T, Castillo-Salgado C, Baquero OS, Ribeiro. Environmental and socioeconomic analysis of malaria transmission in the Brazilian Amazon, 2010–2015. *Rev. Saúde Pública* 2019; 53: 49.
- 16) Lima ISF, Lapouble, OMM, Duarte EC. Time trends and changes in the distribution of malaria cases in the Brazilian Amazon Region, 2004-2013. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2017; 112 (1): 8-18.
- 17) Ferreira MU, Castro MC. Challenges for malaria elimination in Brazil. *Malar J.* 2016; 15 (1): 284.
- 18) Lopes TMR, Ventura AMRS, Guimarães RJPS e, Guimarães LHR. Situação epidemiológica da malária em uma região de Garimpo, na região da Amazônia brasileira, no período de 2011 a 2015. *Revista Eletrônica Acervo Saúde* 2019; (25): e759.
- 19) Maciel GBML, Oliveira EC. Perfil entomológico e epidemiológico da malária em região garimpeira no norte do Mato Grosso, 2011. *Epidemiol Serv Saúde* 2014; 23 (2): 355-360.
- 20) Sousa JR, Santos ACF, Almeida WS, Albarado KVP, Magno LD, Rocha JAM, Pimentel ZNS. Situação da malária na Região do Baixo Amazonas, Estado do Pará, Brasil, de 2009 a 2013: um enfoque epidemiológico. *Rev Pan-Amaz Saude* 2015; 6 (4): 39-47.
- 21) Parise EV, Araújo GC, Castro JGD. Aspectos epidemiológicos da malária no estado do Tocantins, Brasil e a origem dos casos – período 2003 a 2008. *Rev Patol Trop* 2012; 41 (4): 442-456.
- 22) Faria G, Luz GS, Betin TA. Aspecto epidemiológico das notificações de malária entre 2012 a 2017 no município Rondolândia-MT. *Rev. Aten. Saúde* 2019; 17 (60): 83-90.
- 23) Monteiro MRCC, Ribeiro MC, Fernandes SC. Aspectos clínicos e epidemiológicos da malária em um hospital universitário de Belém, Estado do Pará, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude* 2013; 4 (2): 33-43.
- 24) Baroni LR, Paixão B, Chrispino A, Guedes G, Barcellos C, Pedroso M, Ogasawara E. Análise Exploratória da Malária na Amazônia Brasileira por Meio da Plataforma de Ciência de Dados aplicada à Saúde. In: *Anais do XIII Brazilian e-Science Workshop*; 2019; Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Computação.
- 25) Mendes AM, Lima MS, Maciel AGP, Menezes RAO, Eugênio NCC. Malária entre povos indígenas na fronteira Brasil-Guiana Francesa, entre 2007 e 2016: um estudo descritivo. *Epidemiol. Serv. Saúde* 2020; 29 (2): e2019056.
- 26) Gomes AP, Vitorino RR, Mendes TA, Pereira SO, Miguel PSB, Braga LM, Moreira TR, Santana LA. A infecção pelo gênero Plasmodium: epidemiologia, profilaxia e controle no Brasil. *VITTALLE - Revista de Ciências da Saúde* 2018; 30 (2): 47-58.

- 27) Mourão FR, Cunha AC, Silva RA, Souza EB. A Vigilância da Malária na Amazônia Brasileira. *Biota Amazônia* 2014, 4 (2):161–168.
- 28) Silva AR, Cavaleiro NNM, Guimarães MC, Gonçalves EGR. Evolução da malária no estado do Maranhão: série histórica de 2009 a 2013. *Rev Patol Trop* 2016; 45 (1): 33-41.
- 29) Silva RSU, Carvalho FT, Santos AB, Ribeiro ES, Cordeiro KM, Neiva GIBMPS, Viana GMR, Chamma NN, Póvoa MM. Malária no Município de Cruzeiro do Sul, Estado do Acre, Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. *Rev Pan-Amaz Saude* 2012; 3 (1): 45-54.
- 30) Mioto LD, Galhardi LCF, Amarante MK. Aspectos parasitológicos e imunológicos da malária. *Biosaúde*, 2012; 14 (1).
- 31) Nascimento TL, Vasconcelos SP, Peres Y, Oliveira MJS, Taminato M, Souza KMJ. Prevalence of malaria relapse: systematic review with meta-analysis. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2019; 27: e3111.
- 32) Martins, ND. Estudo epidemiológico de casos de malária em gestantes no Estado do Amapá entre 2003 e 2012. *Biota Amazônia* 2014, 4 (1): 22-29.
- 33) Chagas ECS, Nascimento CT, Santana Filho FS, Bôtto-Menezes CH, Martinez-Espinosa FE. Malária durante a gravidez: efeito sobre o curso da gestação na região amazônica. *Rev Panam Salud Publica* 2009; 26 (3):203–08.
- 34) Canelas T, Castillo-Salgado C, Ribeiro H. Analyzing the Local Epidemiological Profile of Malaria Transmission in the Brazilian Amazon Between 2010 and 2015. *PLoS Curr.* 2018 Mar 27;10:ecurrents.outbreaks.8f23fe5f0c2052bfaaa648e6931e4e1a.
- 35) Kamimura A, Burani G, Sauer I. Environment as a Complex System: the Malaria Decrease in the Legal Amazonia (LA) Case. *Interações (Campo Grande)* 2018; 19 (3); 569-584.