UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

Análise de efeitos socioeconômicos sobre a malária na Amazônia Legal, Brasil

Claudia Samesima

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Linha de pesquisa: Epidemiologia

Orientador: Prof.ª Dr.ª Maria Anice Mureb Sallum

São Paulo

2019

Análise de efeitos socioeconômicos sobre a malária na Amazônia Legal, Brasil

Claudia Samesima

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Linha de pesquisa: Epidemiologia

Orientador: Prof.ª Dr.ª Maria Anice Mureb Sallum

Versão Revisada

São Paulo

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Aos estimados pai e irmã (*in memorian*)

A minha mãe

Ao meu filho Emiliano

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me guiado por estes caminhos.

À minha querida irmã Ana, com quem pude partilhar tantos momentos felizes, minha eterna gratidão.

Ao meu estimado pai, tão amado por todos, que dedicou sua vida inteira à família.

Especial reconhecimento e agradecimentos a minha mãe Alice, pela sua determinação e empenho em criar os filhos.

Ao meu querido filho Emiliano por estar presente em minha vida.

À querida orientadora Professora Maria Anice pela oportunidade e confiança em dividir seu reconhecido conhecimento neste projeto.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa de Mestrado concedida no primeiro ano do curso.

A todos os professores da FSP pela dedicação e ensinamentos e, em especial, aos Professores Eliseu, Francisco e Gizelton, minha admiração e respeito.

Um especial agradecimento ao querido amigo Matheus que impulsionou cada passo do curso e foi o grande responsável por eu ter iniciado o Mestrado. Foi também o autor das análises estatísticas deste estudo.

Às queridas amigas Priscila e Sammila pelo incentivo, amizade e ensinamentos de altruísmo. E à Sammila, minha enorme gratidão pelas orientações neste estudo e por estar sempre pronta a partilhar o seu conhecimento.

Ao querido Léo, agradeço a contribuição fundamental na construção da dissertação.

A todos os funcionários da FSP e, em especial, aos bibliotecários José e Vera, à Vânia da Comissão de Pós-Graduação e à Carolina do Serviço de Pós-Graduação pelo trabalho dedicado e atencioso.

Aos membros da comissão julgadora pelas sugestões enviadas para o aprimoramento do estudo.

À minha cunhada, irmã, amiga Sandra, pela força constante e palavras sábias.

Ã minha sobrinha Juliana, a quem tenho como filha.

Ao meu irmão Eduardo pelo apoio.

Ao querido sobrinho Igor.

Ao meu cunhado Tarciso que junto com minha irmã possibilitaram o suporte necessário para que eu estivesse na Universidade.

À querida Vânia, pelos ensinamentos de vida.

Aos amigos e colegas da FSP, pelos anos alegres de convivência.

À querida Vilma, pelo grande apoio nos anos de graduação na FSP.

Ã minha amiga Mara, a quem devo tanta amizade e ajuda.

Às amigas Ambra, Eliane e Nély, que embora tão distantes, estão sempre presentes.

A todos aqueles que passaram ao longo do curso, ainda que por um breve momento, e deixaram como lembrança, uma palavra, um ensino, um simples riso.

Este foi um trabalho feito a muitas mãos. Então, deixo aqui o meu agradecimento a cada um de vocês que dedicou seu tempo dividindo comigo a realização desta dissertação.

A todos, minha gratidão!

RESUMO

SAMESIMA, C. **Análise de efeitos socioeconômicos sobre a malária na Amazônia Legal, Brasil**. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Introdução – A região da Amazônia Legal experimentou, na última década, reduções expressivas nas incidências de malária. No entanto, fatores diversos como gestão da saúde, financiamento, fatores climáticos, sociais e econômicos elevaram novamente a incidência de malária a partir de 2015. O planejamento e criação de políticas públicas voltadas para o combate efetivo da doença requerem o conhecimento dos determinantes socioeconômicos e ambientais na ocorrência e na incidência de malária. **Objetivos**: (1) Analisar a influência de variáveis socioeconômicas e ambientais na incidência de malária; (2) Indicar potenciais ações que permitam reduzir o impacto da doença nas populações expostas à infecção por *Plasmodium* spp. e, consequentemente, ao risco de malária. **Metodologia:** Foram levantados indicadores socioeconômicos e ambientais de 641 municípios da Amazônia legal em bases de dados de domínio público durante o período de 2006 a 2017. As Análises de Componentes Principais (PCA) e correlação linear de Pearson foram empregadas para reduzir a dimensão das variáveis e permitir selecioná-las para a etapa de modelagem. As associações entre as variáveis selecionadas pelas análises PCA e correlação de Pearson e o Índice Parasitário Anual (IPA) foram estimadas utilizando-se modelos de Regressão Linear Multivariada. Assim, foi possível dimensionar os efeitos das variáveis socioeconômicas e ambientais sobre o IPA. **Resultados**: Os resultados dos modelos de regressão linear múltipla para o desfecho IPA evidenciaram que fatores socioeconômicos e ambientais no período de estudo contribuíram para a flutuação do IPA, tanto para todo o grupo de municípios da região da Amazônia legal quanto para o grupo de municípios com IPA médio e alto. O Índice de Gini, proporção de domicílios com esgotamento sanitário e abastecimento de água inadequados, e proporção de domicílios sem banheiro ou sanitário foram fatores de risco ($p<0,5$) para a incidência de malária. **Conclusão**: Os resultados encontrados demonstram a relevância dos fatores socioeconômicos e ambientais no risco de adquirir malária em áreas endêmicas da Amazônia legal. Os efeitos encontrados de desigualdade, condições de saneamento inadequadas e infraestrutura das habitações sobre a incidência de malária ressaltam a importância de políticas públicas de melhoria da qualidade de vida da população desta região no combate à doença.

Descritores: Malária; Epidemiologia; Fatores Socioeconômicos; Índice de Gini; Esgotamento Sanitário.

ABSTRACT

SAMESIMA, C. **[Analysis of socioeconomic effects on malaria in Legal Amazon[1], Brazil]**. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Introduction – The region known as the legal Amazon has undergone, in the last decade, considerable reductions in the incidence of malaria. However, various factors such as health management, financing and climatic, social and economic factors have contributed to a new increase in the incidence of malaria as from 2015. The planning and creation of public policies for the purpose of effectively combating the disease call for knowledge of the socio-economic and environmental determining factors related to the occurrence and incidence of malaria. **Objectives**: (1) An analysis of the influence of the socio-economic and environmental variables on the incidence of malaria; (2) The indication of potential actions which would permit a reduction in the impact of the disease in the populations exposed to infection by *Plasmodium* spp. and, consequently, to the risk of malaria. **Methodology:** Socio-economic and environmental indicators were surveyed in 641 municipalities of legal Amazon in a database of public access during the period from 2006 to 2017. Principal Component Analyses (PCA) and Pearson's Linear Correlation were employed to reduce the size of the variables and permit the selection of the variables for the modeling stage. The associations between the variables selected by the PCA analyses and Pearson's Correlation and the Annual Parasite Index (IPA) were estimated using Multilinear Multivariate Analysis models. It was thus possible to measure the effects of the socio-economic and environmental variables on the IPA. **Results**: The results of the models of multiple linear regression for the resulting IPA evidenced that socio-economic and environmental factors contributed during the study period to the fluctuation of the IPA, both for the whole group of municipalities of the region of the legal Amazon as also for the group of municipalities with average and high IPA. The Gini Index, the proportion of dwellings with inadequate sewage and water supply, and the proportion of dwellings without a bathroom or sanitation were risk factors ($p<0.5$) for the incidence of malaria. **Conclusion**: The results found demonstrated the relevance of the socio-economic and environmental factors to the risk of contracting malaria in endemic areas of legal Amazon. The effects found in terms of inequality, inadequate sanitary conditions and infrastructure of the dwellings on the incidence of malaria highlight the importance of public policies for the improvement of the quality of life of the population of this region in the fight against this disease.

Keywords: Malaria; Epidemiology; Socio-economic factors; Gini Index; Sewage.

---

[1] Legal Amazon is used in Brazilian law to identify the region consisting of the states of : Acre, Amapá, Amazonas, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Tocantins and Maranhão (west of the meridian 44 degrees, which corresponds to 181 municipalities)..

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **14**
1.1 HIPÓTESE 17
1.2 JUSTIFICATIVA 17
2 OBJETIVOS **18**
2.1 OBJETIVO GERAL 18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 18
3 REVISÃO DA LITERATURA **19**
3.1 HISTÓRICO 19
3.2 CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DA MALÁRIA 23
3.2.1 Parasito 23
3.2.2 Vetor 24
3.2.3 Ciclo Biológico 25
3.3 EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA 27
3.3.1 Epidemiologia Global da Malária 27
4 MATERIAIS E MÉTODOS **42**
4.1 FONTES DOS DADOS 45
4.2 VARIÁVEIS LEVANTADAS PARA O ESTUDO 46
4.3 TRATAMENTO DOS DADOS 52
4.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS 52
5 RESULTADOS **53**
5.1 ANÁLISE TEMPORAL DO IPA NOS MUNICÍPIOS DA AMAZÔNIA LEGAL 53
5.2 ESTUDO DA VIABILIDADE DE EMPREGO DA ANÁLISE TEMPORAL 56
5.4 REDUÇÃO DE DIMENSIONALIDADE E RESULTADOS DESCRITIVOS 63
5.5 REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA - RESULTADOS 69
6 DISCUSSÃO **78**
7 CONCLUSÕES **83**
REFERÊNCIAS **85**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Expurgo domiciliar com compressor De Vilbis, uma das operações do Serviço de Malária do Nordeste. Ceará, 1940. 22

Figura 2 - Situação dos países segundo a situação de ocorrência de malária em 2017. 27

Figura 3 - Campanhismo e o combate às doenças 34

Figura 4 - Fluxograma da notificação de caso de malária na Amazônia brasileira pelo Sistema de Informação de Vigilância Epidemiologia da Malária (SIVEP-Malária) 40

Figura 5 - Mapa da Amazônia Legal, Brasil 43

Figura 6 - Variação de IPA, segundo estados da Amazônia Legal. Período: 2006 - 2017. . 55

Figura 7 - Função de Autocorrelação (ACF – Autocorrelation Funcion) parcial 57

Figura 8 - Função de Autocorrelação (ACF – Autocorrelation Funcion) 57

Figura 9 - Variação de IPA da malária em municípios endêmicos, com transmissão ativa, no período que compreende de 2006 a 2017, Amazônia Legal, Brasil 58

Figura 10 - Resultados do PCA – variáveis iniciais levantadas 63

Figura 11 - Resultados do PCA – variáveis selecionadas 64

LISTA DE TABELAS E QUADRO

Tabela 1 - Variação de IPA médio dos municípios da Amazônia Legal classificados como de infecção, segundo unidade da Federação. 2006 a 2017 54

Tabela 2 - Indicadores socioeconômicos dos municípios da Amazônia Legal classificados como de infecção, segundo unidade da Federação, 2000 e 2010 61

Tabela 3 - Indicadores socioeconômicos dos municípios de infecção da Amazônia Legal com IPA médio e alto, segundo unidade da Federação, 2000 e 2010 62

Tabela 4 - Matriz de correlação das variáveis selecionadas. Coeficiente de correlação linear de Pearson 65

Tabela 5 - Modelos de regressão linear múltipla para o desfecho IPA, e para o desfecho IPA considerando apenas os municípios de infecção da Amazônia Legal com IPA médio e alto. 2006 a 2017 72

Quadro 1 - Variáveis levantadas para o estudo 50

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACD	active case detection
ADF	*Augument Dickey Fuller*
ARIMA	*Auto Regressive Integrated Moving Average*
BIRD	Banco Internacional de Reconstrução e Desenvolvimento
CCDTV	Coordenação de Controle de Doenças Transmitidas por Vetores
CEM	Campanha de Erradicação da Malária
CQ	Cloroquina
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
DDT	Dicloro-Difenil-Tricloroetano
FUNASA	Fundação Nacional da Saúde
GMEP	*Global Malaria Eradication Programme*
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IPA	Índice Parasitário Anual
LCV	Lâmina de Verificação de Cura
MS	Ministério da Saúde
ODM	Objetivos do Desenvolvimento do Milênio
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PCA	Análise de Componentes Principais
PCD	passive case detection
PCIM	Programa de Controle Integrado da Malária

PCMAM	Programa de Controle da Malária na Bacia Amazônica
PEA	População Economicamente Ativa
PIB	Produto Interno Bruto
PNCM	Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária
RBM	*Roll Back Malaria*
SIVEP-Malária	Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária
SM	salário-mínimo
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SPVEA	Superintendência do Plano de Valorização Econômica da Amazônia
SUCAM	Superintendência de Campanhas de Saúde Pública
SUDAM	Superintendência do Desenvolvimento da Amazônia
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância Sanitária
TDRs	testes de diagnóstico rápido
UBS	Unidade Básica de Saúde
UN	Unidades Notificantes

1 INTRODUÇÃO

As intensas transformações demográficas e socioeconômicas que aconteceram nas últimas décadas, levaram ao declínio, os índices de morbidade e mortalidade globais (WALDMAN, 2016). Melhores condições de saúde das populações, de habitação, de saneamento e a inovação tecnológica, em especial, de vacinas e antibióticos nos anos 1960 e 1970 reduziram a ocorrência das doenças infecciosas a ponto de se acreditar na possibilidade de erradicação. Entretanto, no final do século XX houve a emergência e reemergência destas doenças, colocando-as de volta na pauta da Agenda Global de Saúde (WALDMAN, 2016). A nova Agenda para o Desenvolvimento Sustentável com metas para 2030 prevê uma aceleração no combate à malária, dentre outras doenças infecciosas, tratando ainda, de questões sobre resistência aos fármacos e como elas afetam populações mais pobres (UNITED NATIONS, 2015).

A malária, embora pertencesse à lista das doenças infecciosas com tendência de forte redução (WALDMAN, 2016; DUARTE et al., 2014), a partir de 2015, passou a apresentar estagnação e retrocesso em um controle que vinha progressivamente sendo bem-sucedido ao longo dos anos. Esse fato demonstrou a necessidade de ampliação das políticas públicas e aplicação de estratégias e intervenções ajustadas às condições determinantes da doença para cada país endêmico (WHO, 2018). A existência de novas ferramentas tecnológicas para o controle e para análises dos determinantes da transmissão permitiram interligar grandes bases de dados e atividades de vigilância e controle na busca efetiva do combate à doença (WALDMAN, 2016).

Países da África Subsaariana foram protagonistas dos 92% de 219 milhões de casos estimados de malária no mundo em 2017 (WHO, 2018). Estima-se que 93% das 172.000 mortes globais por malária ocorreram nesta região (WHO, 2018). No Brasil, os casos de malária concentrados na Região Amazônica (BARRETO et al., 2011; PINA-COSTA et al., 2014), colocam-no na segunda posição em incidência de malária na América Latina, atrás apenas da Venezuela (WHO, 2018). Os problemas de pobreza neste recorte territorial do país estão relacionados ao modelo de desenvolvimento econômico adotado (FERREIRA e SALATI, 2005). As precárias condições socioeconômicas e ambientais, como renda, saneamento, educação, etc. que prevalecem nos estados da Amazônia Legal favorecem a transmissão da

malária (BARRETO et al., 2011; LAPOUBLE et al., 2015) ao mesmo tempo em que dificultam a aplicação de intervenções para o controle da infecção por *Plasmodium* (BARRETO et al., 2011). Passado o declínio progressivo na incidência entre os anos 2000 e 2014, o Brasil passou a exibir taxas mais elevadas da doença, saltando de 124 mil casos em 2016 para 189 mil em 2017, mesmo em municípios que já apresentavam redução significativa da incidência (WHO, 2018).

Não bastasse representar uma adversidade à saúde, a malária pode impedir o crescimento socioeconômico de um país (ONWUJEKWE et al., 2013). Estudo realizado na Nigéria em 2013 (ONWUJEKWE et al., 2013) demonstrou o custo econômico elevado que a doença representa para a renda média anual de um agregado familiar e para a saúde pública. A malária representa perda de produtividade e renda para as populações afetadas (ONWUJEKWE et al., 2013; FRANCO-HERRERA et al., 2018). Doenças infecciosas relacionadas à pobreza contribuem para a sua manutenção (ONWUJEKWE et al., 2013). Além dos gastos diretos com consultas médicas, internação hospitalar, medicamentos, exames laboratoriais, deslocamento, entre outros, há aqueles mais difíceis de serem contabilizados que implicam em dias perdidos destinados aos cuidados com o enfermo. Demonstrou-se que a malária confere peso maior às famílias mais pobres das áreas rurais (ONWUJEKWE et al., 2013). Foi identificada associação significante entre fatores socioeconômicos e incidência de malária (ROYAMBA et al., 2019). FRANCO-HERRERA et al. estudando malária nos países sul-americanos, verificaram que a maior incidência de malária ocorria em países com faixas mais baixas de IDH e as menores taxas da doença, nos países com IDH mais alto. A maior incidência de malária foi observada nos distritos da Colômbia que possuíam Índices de Gini e Necessidades Básicas Não Satisfeitas com valores maiores (FRANCO-HERRERA et al., 2018).

Como a dispersão do parasito envolve hospedeiros suscetíveis, hospedeiros infectados e mosquitos vetores competentes, a movimentação do parasito é intermediada pelos ambientes físico, biológico, social e econômico (SUTHERST, 2004). Ainda que exista o caráter biológico e individual das doenças, há também o vínculo com condições de vida, moradia, trabalho, relações sociais (STEPHAN et al. 2010). Indicadores de pobreza como baixa renda per capta e baixo IDH possuem relação com a incidência de malária (FONTOURA, 2016). Alguns estudos demonstram que não somente há maior pobreza nos países endêmicos de malária em relação aos países não endêmicos, como também suas taxas de crescimento econômico são menores (GALLUP e SACHS, 2001). A correlação entre malária e pobreza pode ocorrer nos dois sentidos, isto é, a malária pode contribuir para um reduzido desenvolvimento, assim como a

pobreza aumentar o risco de transmissão da doença, sendo que o vínculo da causalidade entre malária e países emergentes pode muitas vezes estar subdimensionado (GALLUP e SACHS, 2001). O modelo matemático construído por Bonds et al. evidencia os efeitos da renda sobre a doença e vice-versa. Dessa maneira, ele permite identificar quais são os níveis de renda acima dos quais há queda significativa no ônus da doença. Ou seja, um pequeno aumento na renda *per capita* poderá trazer resultado positivo em longo prazo, reduzindo consequências da doença. Este modelo é característico da malária e busca compreender por que algumas nações desfrutam de crescimento econômico exponencial enquanto outras, como alguns países da África Subsaariana permanecem em pobreza extrema geração após geração. Questiona-se se haveria uma retroalimentação entre renda e outras variáveis econômicas relevantes, como conflitos, política e, aqui em especial, as doenças infecciosas (BONDS et al., 2009).

Entretanto, não são apenas fatores socioeconômicos responsáveis pelo risco de transmissão da malária. Há fatores ambientais sujeitos à influência da natureza e outros, associados à presença humana modificando o meio ambiente, que possibilitam a presença de problemas sanitários e ambientais e favorecem a presença de mosquitos vetores (FERREIRA e CASTRO, 2016; SIQUEIRA et al., 2016). O processo de urbanização com a construção de moradias sem infraestrutura adequada ao bem-estar humano, mas com condições que favorecem o contato homem-mosquitos-vetores, cobertura de solo e desmatamento são alguns exemplos da transformação antrópica de meios ambientes naturais propícios à malária. No caso da Amazônia, o processo de ocupação do solo também está relacionado ao desenvolvimento dos grandes projetos, como hidrelétricas, represas, rodovias (BAÏA-DA-SILVA et al., 2019; ROCHA et al., 2006). A doença está muito associada à forma com a qual o homem se relaciona com a sociedade e a natureza (STEPHAN et al. 2010).

A malária pode ser intensificada pela interação de um ou mais fatores envolvidos na sua transmissão conferindo-lhe maior complexidade. É o caso dos assentamentos amazônicos, nos quais o ambiente é modificado pelo homem, criando áreas propícias à proliferação do vetor, como represamento de águas, que passará a infectar indivíduos suscetíveis atraídos por trabalho (CASTRO e SINGER, 2007). O ônus que a malária traz para um país é objeto de estudo de muitos autores, mas o que não se sabe ao certo é o peso de cada fator envolvido na doença.

1.1 HIPÓTESE

Dado que fatores demográficos, socioeconômicos e ambientais influenciam a incidência de malária, conforme já comprovado pela literatura, a mensuração dos efeitos das variáveis demográficas, socioeconômicas e ambientais é possível e pode ser evidenciada.

1.2 JUSTIFICATIVA

A elevada incidência de malária na Amazônia Legal é influenciada por fatores demográficos, socioeconômicos e ambientais. Compreender quais fatores representam as contribuições mais relevantes para o aumento da incidência de malária possibilita identificar populações com maior risco da doença, subsidiando políticas públicas direcionadas à prevenção e controle do agravo.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Contribuir para o conhecimento de determinantes demográficos, socioeconômicos e ambientais na transmissão da malária na região da Amazônia Legal.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a viabilidade de empregar análise de evolução temporal e espacial da incidência de malária;
- Verificar associações entre variáveis demográficas e incidência da malária;
- Verificar associações entre variáveis socioeconômicas e incidência de malária;
- Verificar associações entre variáveis ambientais e incidência de malária.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 HISTÓRICO

A malária é doença conhecida pelo homem há milênios. Devido ao clima, é pouco provável a existência da malária humana e de seus vetores na Europa durante o período glacial na era quaternária ou há dois milhões de anos (SALLARES, 2004).

Há numerosos relatos sobre febres maláricas na literatura antiga: obras do Corpus Hipocrático dos séculos IV e V a.C., textos indianos antigos sem data e literatura chinesa de 1000 a.C. relatam que as febres eram endêmicas desde a Grécia até a Ásia no ano 500 a.C. A febre terçã benigna seria causada pelo *P. vivax* e a quartã, pelo *P. malariae*. Acredita-se que a malária surgiu entre a última Era Glacial e 500 a.C. (SALLARES, 2004).

Os chineses na era Nei Ching, 2700 a.C. descreviam plantas como tratamento. Cinchona e absinto foram duas plantas encontradas na América do Sul e China, respectivamente, com grande potencial de cura, sendo inclusive, úteis até a atualidade. Mas, no século XVII, a descoberta do quinino pelos europeus e americanos provocou a devastação de suas florestas que passaram a ser cultivadas também em Java e Indonésia (WHO, 2011).

As infecções por malária desencadearam adaptações biológicas e culturais nos indivíduos afetados. É possível que tais modificações sejam responsáveis pela evolução de indivíduos mais resistentes à doença favorecendo a civilização humana. Desconhece-se o início da infecção pelo plasmódio, porém em alguma etapa da evolução da espécie humana, o parasito co-evoluiu com o homem. Exames utilizando marcadores biomoleculares evidenciaram infecções por malária relacionadas ao Mundo Antigo (SABBATANI, 2010).

Apesar da dificuldade em rastrear o caminho percorrido pela doença, reconhecem-se os seus efeitos de morbidade e mortalidade sobre o homem no começo da Europa moderna com reflexos para a pirâmide etária populacional, localização dos assentamentos humanos e agricultura (SALLARES, 2004). As dúvidas são ainda maiores quando se trata do *P. falciparum*, cuja origem seria a África tropical. Entretanto, manuscritos do romano Celsius do século I d.C. indicam claramente as diferenças entre as febres causadas pelo *P. vivax* e *P. falciparum:*

> Existem dois tipos de febre tertiana. O primeiro tipo começa e termina da mesma maneira que a febre quartan. Sua característica é que desaparece por um dia completo e retorna no terceiro dia. O segundo tipo é muito mais perigoso. Também é recorrente no terceiro dia. No entanto, das quarenta e oito horas, o paroxismo dura quase trinta e seis horas (às vezes mais ou menos), e não há cessação total durante a remissão, embora se torne menos grave. A maioria dos médicos chama esse tipo de febre semitertian. (FRANÇA et al., 2008).

A disseminação espacial da malária vem declinando desde meados do século XIX. Vários fatores são responsáveis pela diminuição da incidência e das áreas geográficas de ocorrência: melhorias no padrão de vida, descoberta de medicamentos contra os parasitos, inseticidas, desenvolvimento de testes diagnósticos, ações de impacto sobre o meio ambiente e financiamento (WHO 2011).

Em 1820, o quinino foi isolado por dois farmacêuticos franceses, dando início à quimioterapia contra a malária. Após um século, o produto permanecia como o principal tratamento para a malária. Entretanto, iniciaram-se pesquisas por novas drogas sintéticas com efeitos mais eficazes, como a cloroquina (CQ) nos anos 1940 (ACHAN et al., 2011).

Estudos recentes demonstraram que a região de pântano próxima à Siracusa era muito maior na Antiguidade do que nos tempos modernos, enfatizando a ideia de Siracusa ser uma área propícia à transmissão de malária há 2500 anos. A zona rural no entorno de Roma era endêmica para malária no Império Romano e os indivíduos do norte da Europa evitavam a Itália no verão para fugir do mau ar dos pântanos (SALLARES et al., 2004), dando origem ao termo malária. A palavra paludismo foi criada pelos franceses e tem como raiz a palavra palude, sinônimo de pântano (FRANÇA et al., 2008).

As primeiras estratégias de prevenção da malária estão relacionadas ao próprio significado do nome malária: áreas pantanosas e insalubres deveriam ser evitadas ou drenadas nos tempos quentes de verão. Todas as civilizações teriam se preocupado em selecionar os locais de assentamento, e há registros romanos desta prática em assentamentos militares. Classes mais abastadas inglesas evitavam assentar em áreas próximas à foz do Rio Tâmisa já no século XVIII. Motivos econômicos e o conhecimento de que a malária era uma doença focal, impuseram o saneamento ambiental em áreas agrícolas, com a drenagem de áreas pantanosas e úmidas, evitando o vetor. Mas o saneamento ambiental era caro e trabalhoso. Requeria conhecimento das espécies vetoras locais, habitats e comportamentos (DOBSON, 1989).

Em 1899, Grassi, Bignami e Bastinelli provaram que certas espécies do gênero *Anopheles* eram vetores da malária humana (CAPPANA, 2006). A evidenciação da forma como a malária é transmitida incentivou o seu combate. Robert Kock preconizava a quinina como o

melhor tratamento e levantou questionamentos acerca da importância dos infectados sadios na epidemiologia da malária. Outras medidas eram sugeridas como a eliminação das larvas do mosquito através do saneamento ambiental, aplicação de petróleo nas águas, entre outros produtos (BENCHIMOL e SILVA, 2008).

Carlos Chagas, em 1905, destacou a relevância das circunstâncias de moradia na transmissão da malária e sugeriu o emprego de telas e a fumigação no interior das habitações com o vapor do enxofre (SILVEIRA e RESENDE, 2001; CASTRO e SINGER, 2007), caracterizando pela primeira vez a transmissão domiciliar da malária (CASTRO e SINGER, 2007).

Paul Hermann Muller, em 1939, evidenciou as características inseticidas do Dicloro-Difenil-Tricloroetano (DDT), o que lhe valeu o Prêmio Nobel de Medicina. Inseticida pertencente ao grupo dos organoclorados, o DDT foi uma das drogas sintéticas mais estudadas no século XX (D'AMATO et al., 2002). A descoberta do DDT representou reviravolta no combate à malária. Entre os anos 1946 a 1970, não havia programa relacionado à doença que não fizesse uso do produto (D'AMATO et al., 2002).

As campanhas de erradicação da malária espalharam-se com o apoio e financiamento das agências norte-americanas. Havia um temor por parte dos EUA de que a malária era um empecilho à entrada de capitais nas zonas equatoriais e tropicais, tornando-as vulneráveis ao poder do bloco socialista (PIRES-ALVES et al., 2010).

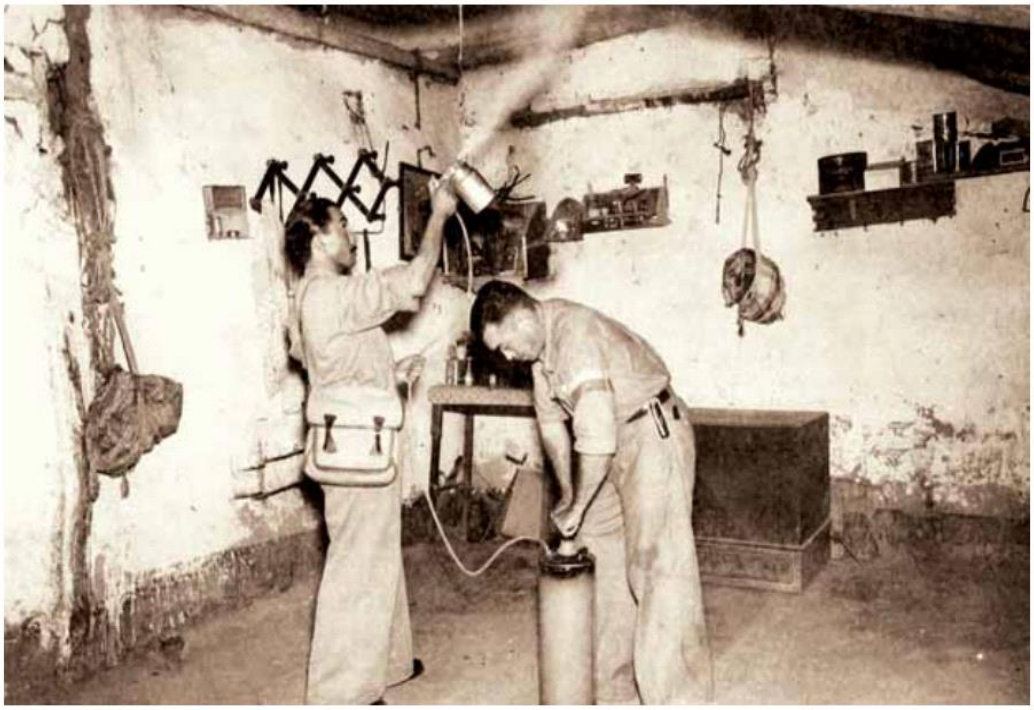
Mas em 1962, no livro "Primavera Silenciosa", Rachel Carson sugeriu que a redução de muitas aves estaria ligada ao uso do DDT. Ainda que a produção americana do produto houvesse desabado, o total produzido por outros países manteve-se elevado. O DDT foi banido pela primeira vez na Suécia em 1970, sendo seguida aos poucos pelos outros países, exceto quando se tratava de programas de controle de doenças. As primeiras limitações ao DDT no Brasil ocorreram em 1971, influenciadas por medidas restritivas de importação de produtos de origem animal pelos países importadores. Em 1985, o DDT foi proibido por completo na agricultura, mas seu uso permaneceu na Saúde Pública, sob a responsabilidade da atual Fundação Nacional da Saúde (FUNASA). O destino da última compra de DDT realizada pela FUNASA ocorreu em 1991 para o combate do *Anopheles darlingi* na Amazônia (D'AMATO et al., 2002).

A visibilidade histórica da malária no Brasil começa com a colonização dos europeus e com o uso de mão-de-obra africana. Os colonizadores portugueses logo perceberam que a

malária representava um obstáculo econômico. Febres retratadas como tercianas e quartãs, que atingiram os índios Tupinambás em 1587, foram os primeiros relatos da doença em solo brasileiro. Apesar de não haver indícios de epidemias no período colonial, sabe-se que a Baixada Fluminense abrigava vários pântanos maláricos (GRIFFING et al., 2015).

Em 1888, o movimento abolicionista levou ao abandono de áreas cultivadas no Rio de Janeiro e algumas regiões de São Paulo, culminando com a instalação da malária nestes locais por décadas (GRIFFING et al., 2015). Ainda que a malária estivesse espalhada por todo o país no final do século XIX, a primeira grande epidemia brasileira ocorreu com a chegada dos migrantes nordestinos à região Amazônica, atrás do extrativismo da borracha, fugindo da seca. A segunda epidemia ocorreu durante a construção da ferrovia Madeira-Mamoré que visava a extração da borracha na Bolívia. A entrada do *Anopheles gambiae* no país, em 1930, através de navio proveniente de Dakar a Natal no Rio Grande do Norte, representou a terceira epidemia brasileira, que se estendeu por todo o estado e parte do Ceará. A Fundação Rockfeller designou o entomólogo Fred Soper como diretor da campanha, que junto a notáveis brasileiros, conseguiu erradicar a espécie *An. Arabiensis*, à época denominada de *Anopheles. gambiae*, do país em 1940 (**Figura 1**) (COURA et al., 2006).

Figura 1 - Expurgo domiciliar com compressor De Vilbis, uma das operações do Serviço de Malária do Nordeste. Ceará, 1940.



Fonte: Fundação Oswaldo Cruz, 2010

3.2 CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DA MALÁRIA

3.2.1 Parasito

A etiologia da malária foi evidenciada no final do século XIX por Charles Louis Alphonse Laveran, médico das tropas francesas, que identificou o parasito em hemácias humanas (FONTOURA, 2016). Esta descoberta impulsionou o conhecimento sobre a forma de transmissão da malária e seu ciclo. De início denominado *Oscillaria malariae*, em 1880, foi modificado para *Plasmodium*. Eugène Richard, Camilo Golgi e Ettore Marchiafava desvendaram o ciclo de vida do plasmódio e o associaram à peridiocidade das febres paroxísticas, à anemia e à pigmentação do baço e fígado, mas o modo de transmissão da malária permanecia uma incógnita (BENCHIMOL e SILVA, 2008). Patrick Manson levantou a hipótese de transmissão de *Plasmodium* por via hídrica. Em 1898, Ronald Ross conseguiu demonstrar que a transmissão da malária aviária ocorria através da picada de mosquitos do gênero *Culex* (FONTOURA, 2016; GALLUP e SACHS, 2001; CAPANNA, 2006) o que lhe deu a visibilidade necessária para tornar a medicina tropical de Manson em autônoma. Ross foi nomeado médico oficial a serviço das Colônias, com o objetivo de enfrentar as doenças que dificultavam a exploração das colônias britânicas localizadas na África, Ásia e Oriente Médio. Foram fundadas a London School of Tropical Medicine e Liverpool School of Tropical Diseases (BENCHIMOL e SILVA, 2008).

A malária é provocada por parasitos que possuem a seguinte classificação taxonômica: supergrupo Chromoalveolata, grupo Alveolata, subgrupo Apicomplexa, gênero *Plasmodium* (FONTOURA 2016). São cinco as espécies que podem causar malária em humanos: *P. vivax, P. falciparum, P. malariae, P. ovale, P. knowlesi* (SABBATANI et al., 2010). Algumas espécies de *Plasmodium* geralmente são específicas para o hospedeiro (SINGH e DANESHVAR, 2013). Até onde o conhecimento permite afirmar, para *P. vivax, P. falciparum* e *P. ovale,* a transmissão da malária ocorre entre dois únicos hospedeiros: homem e mosquito (FONTOURA, 2016).

Recentemente, métodos de detecção molecular possibilitaram distinguir *P. knowlesi* de *P. malariae,* o que permitiu incluir *P. malariae* juntamente com *P. knowlesi* na lista das espécies que parasitam animais (SINGH et al., 2013). Excetuando a África, a predominância mundial é da espécie *P. vivax,* enquanto *P. ovale* é pouco comum (FONTOURA, 2016).

Plasmodiumn knowlesi circula em áreas do sudeste asiático como parasito de *Macaca nemestrina* e *Macaca fascicularis* (SINGH e DANESHVAR, 2013). Infecções humanas eram consideradas raras, até que em 2004 foi descrito um foco de infecção na Malásia e a partir de então, casos humanos por *P. knowlesi* têm sido registrados em áreas do sudeste asiático. Testes moleculares junto a estudos entomológicos e epidemiológicos indicam que as infecções por *P. knowlesi* são antigas e originadas das zoonoses (SINGH e DANESHVAR, 2013).

A forma mais grave da malária, na maior parte das vezes, é causada pelo *P. falciparum* (LACERDA-QUEIROZ et al., 2008; SIQUEIRA-BATISTA et al., 2012). A gravidade e alta mortalidade desta espécie conferiram aumento rápido da resistência aos antimaláricos no sudeste asiático (AMATO et al., 2018). As espécies *P. vivax* e *P. ovale* causam graves complicações pela característica particular de permanecerem sob a forma de hipnozoítos no fígado, responsável pelas recaídas (MUELLER et al., 2009). Esta fase dormente no tecido hepático permitiu a *P. vivax,* maior sobrevivência em climas mais frios em relação a outras espécies da malária, expandindo seu raio de ação para zonas tropicais, subtropicais e temperadas. Mas sua maior prevalência acontece na América Latina e sudeste asiático (MENKIN-SMITH, 2019).

Em países da África Subsaariana, prevalece *P. falciparum.* Apenas nessa região foram registrados 99,7% dos casos globais em 2017. *P. vivax* é responsável por 3,4% de todos os casos de malária no mundo e 82% dos seus casos ocorreram em apenas cinco países em 2017: Índia, Paquistão, Etiópia, Afeganistão e Indonésia. Na região das Américas, seu predomínio é de 74%, enquanto na região do Sudeste Asiático, de 37% e na região do Mediterrâneo Oriental, de 31% (WHO 2018). É responsável por 83,7% dos casos de malária no Brasil (OLIVEIRA-FERREIRA et al., 2010).

3.2.2 Vetor

Os insetos responsáveis pela transmissão do agente etiológico pertencem à ordem Diptera, subordem Nematocera e gêneros *Anopheles* e *Nyssorhynchus.* Há 472 espécies formalmente reconhecidas de anofelinos classificadas em oito gêneros: *Anopheles*, *Baimaia*,

Cellia, *Christya*, *Kerteszia*, *Lophopodomyia*, *Nyssorhynchus* e *Stethomyia*. Cerca de 40 espécies estão implicadas na transmissão do plasmódio ao ser humano. Foster et al. (2017) elevaram os subgêneros pertencentes à subfamília Anophelinae à categoria de gênero, de maneira que *Anopheles* (*Nyssorhynchus*) *darlingi* passou a ser denominada de *Nyssorhynchus darlingi* (FOSTER et al., 2017).

Para classificar a subfamília Anophelinae, aspectos morfológicos e sequenciamento genético têm sido utilizados. *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax* são os agentes mais relacionados à malária humana, sendo transmitidos por vetores dos gêneros *Nyssorhynchus* e *Kerteszia* no Brasil (SANT'ANA e SALLUM, 2017). O gênero *Nyssorhynchus* engloba os vetores mais importantes das América do Sul e Central (LAPORTA et al., 2015).

O sucesso da colonização em diferentes ambientes amazônicos de *Nys. darlingi,* onde o desmatamento altera por completo a paisagem, tem propiciado o aumento do risco da malária. Isto pode ser reflexo da plasticidade ecológica e da ampliação dos locais de reprodução nos assentamentos desse vetor (CHAVES, 2018).

A capacidade do vetor em transmitir vírus, bactérias ou protozoários depende de sua densidade populacional, do comportamento hematófago das fêmeas, do período de incubação intrínseco e extrínseco do agente etiológico, do tempo de seu ciclo gonadotrófico e de sua taxa de sobrevida (SALLUM et al. 2019).

3.2.3 Ciclo Biológico

O ciclo biológico da malária pode ser dividido em três etapas: em um primeiro momento, o hospedeiro vertebrado é inoculado com plasmódios sob a forma de esporozoítos contidos nas glândulas salivares das fêmeas de mosquitos anofelinas. Inoculados na corrente sanguínea, os esporozoítos são transportados aos hepatócitos, dando início à fase assexuada com a produção de esquizontes (esquizogonia tecidual) e transformam-se em merozoítos (FONTOURA, 2016). A fase de incubação dura em média 7 a 14 dias, mas para *P. vivax* e *P. malariae*, pode atingir meses (MENKIN-SMITH, 2019). Ao se reproduzirem no interior do hepatócito, os merozoítos saem dele e os que conseguem escapar do sistema imunológico do

hospedeiro, retornam à corrente sanguínea para infectar, em seguida, os eritrócitos. Os merozoítos se desenvolvem em trofozoítos, que por divisão celular, transformam-se em esquizontes, dando início a segunda etapa (esquizogonia sanguínea), quando ocorre o paroxismo febril (LACERDA, 2007).

Os hipnozoítos de *P. vivax* e *P. ovale* são grandes mantenedores das infecções devido à fase na qual permanecem dormentes no tecido hepático durante meses ou anos deflagrando recaídas quando retornam à corrente sanguínea (MENKIN-SMITH e WINDERS, 2019). A preferência exclusiva de *P. vivax* pelos reticulócitos (estágios iniciais dos eritrócitos que representam menos de 2% do total destas células) pode explicar sua baixa parasitemia no sangue periférico do infectado quando comparada à dos demais parasitos da malária, que infectam todos os estágios dos glóbulos vermelhos (MENKIN-SMITH e WINDERS, 2019). A baixa parasitemia relacionada a *P. vivax* também dificulta o diagnóstico através da microscopia de gota espessa, exame comumente utilizado (FONTOURA, 2016).

A sintomatologia, caracterizada por calafrios, mal-estar mais sudorese, mialgia, cefaleia (BRASIL, 2010), inicia-se com o rompimento das hemácias e liberação dos parasitos na corrente sanguínea. Parte dos merozoítos, que se transformaram em trofozoítos e em esquizontes, infectam novas hemácias, perpetuando o ciclo sanguíneo (FONTOURA, 2016). Parte pode se diferenciar em gametócitos, infectantes para o vetor, e se por ele ingeridos, dão início ao ciclo sexuado do parasito (BRASIL, 2010). Esta é a terceira etapa do ciclo chamada de esporogonia, que dura em média 10 a 17 dias (FONTOURA, 2016).

Durante o repasto no ser humano, a fêmea anofelina ingere micro e macrogametas. Da fusão entre os micro e macrogametas surge o zigoto que se transforma em oocineto, um estágio móvel que atravessa a parede do estômago da fêmea mosquito. Em questão de horas, o oocineto vira oocisto que se aloja entre o epitélio e a membrana basal, de onde se originam os esporozoítos que se deslocam para as glândulas salivares do vetor. No repasto, a anofelina inocula os esporozoítos no hospedeiro e fecha-se o ciclo no homem (FONTOURA, 2016).

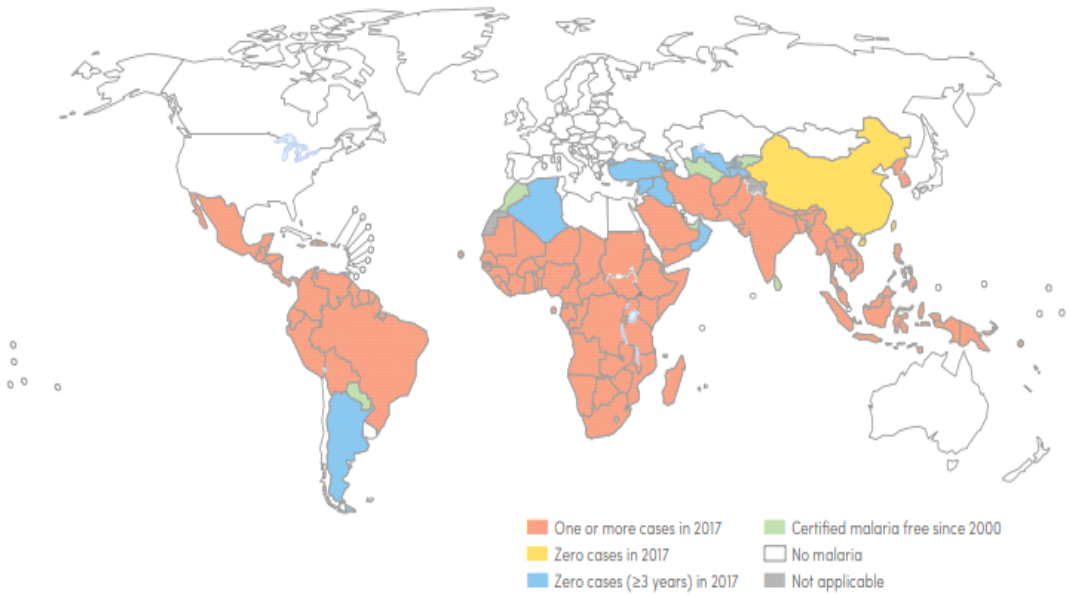
3.3 EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA

3.3.1 Epidemiologia Global da Malária

Estimativas de 219 milhões de casos de malária mundiais ocorridos em 2017 contra 239 milhões em 2010 demonstram uma redução aproximada de 20 milhões de casos de malária em sete anos. Contudo, se o ano de 2016 for comparado com 2017, verifica-se aumento de dois milhões de casos globais, indicando retrocesso no progresso ocorrido até então. A África permaneceu absoluta em número de casos, com 200 milhões (92% do total mundial) em 2017. A região do Sudeste Asiático da Organização Mundial da Saúde (OMS) sucede a África com 5% de participação, seguida da região do Mediterrâneo Oriental com 2% (WHO, 2018).

Em 2017, cerca de 80% de todos os casos de malária encontravam-se em 15 países africanos e na Índia. Hoje, a Ásia também está incluída na lista. Somente cinco países foram responsáveis por cerca de metade da malária no mundo: Nigéria (25%), República Democrática do Congo (11%), Moçambique (5%), Índia (4%) e Uganda (4%) (WHO, 2018) (**Figura 2**).

Figura 2 - Situação dos países segundo a situação de ocorrência de malária em 2017.



Fonte: WHO, 2018.

A malária recrudesceu entre 2016 e 2017 nos 10 países africanos com maior prevalência da doença, destacando Nigéria, Madagáscar e República Democrática do Congo com aumento

de mais de meio milhão de casos. Apesar de a Índia pertencer aos cinco países mais prevalentes para a malária, ela apresentou redução de 24% dos casos, três milhões, no período 2010-2017 em decorrência de fatores políticos e técnicos, além de financiamento próprio (WHO, 2018).

O Sudeste Asiático apresentou queda de 59% nas taxas de incidência de malária entre 2010 e 2017. A exceção nesta região ficou para o Nepal, que apresentou aumentos superiores a 20% nas taxas. Entre 2016 e 2017, a taxa de incidência de malária para o Sudeste Asiático permaneceu estável (WHO, 2018).

Passada quase uma década com quedas progressivas no número de casos de malária entre 2005 e 2014, as Américas voltaram a acusar aumento na transmissão da doença. Em 2016, apresentaram elevação de casos: Colômbia, Equador, El Salvador, Haiti, Honduras, Nicarágua, Panamá e Venezuela. Brasil, Equador, México Nicarágua e Venezuela notificaram aumento de malária em 2017. Outros, como Cuba e Porto Rico, que já se consideravam livres de malária, realizaram notificações de casos autóctones em 2017 (OPAS, 2018). Em 2018, o Brasil apresentou 194.271 casos notificados da doença; destes, 193.534 foram registrados na região da Amazônia Legal (BRASIL, 2019). Mesmo na Amazônia Legal, a distribuição da doença não é homogênea: de seus 808 municípios, 37 foram responsáveis por 80% dos diagnósticos positivos no ano 2013 (PINA-COSTA et al., 2014).

Braz e Barcellos, em 2018, mostraram que dos municípios da Amazônia Legal que conseguiram chegar à fase de eliminação da malária, mais de 40% deles estão nos estados de Mato Grosso, Maranhão e Tocantins. Cerca de 50% de todos os municípios da região já estão caminhando para a eliminação da doença, entretanto, em municípios nos quais ainda ocorre a incidência, 32 formavam núcleos epidêmicos persistentes nos anos 2015 e 2016. Desmatamentos indiscriminados, migração de não imunes, deficiências na estrutura de saúde podem estar relacionados ao tempo de duração das epidemias que variavam entre uma e 51 semanas. A maior transmissão de malária foi encontrada em quatro estados: Acre, Amazonas, Roraima e Amapá que abrigavam com maior frequência, os municípios com epidemias de longa duração. Foram estes os estados com maior risco da doença na avaliação de tendências para 2004-2013. Roraima mostrou uma tendência de queda neste intervalo. Análise estatística demonstrou a relação entre espaço geográfico e epidemias enfatizando o risco de transmissão pela proximidade e, nestes casos, a necessidade de controle integrado entre municípios muito próximos (BRAZ e BARCELLOS, 2018).

Entre 2010 e 2017, a mortalidade mundial de malária diminuiu de modo expressivo: de 607.000 caiu para 435.000 casos. Em 2017, cerca de 60% dos óbitos ocorreram em crianças

menores de cinco anos. Apesar de a África ter sido responsável por 93% da mortalidade global em 2017, é necessário lembrar que a ela se deve, também, a redução de 88% da mortalidade ocorrida entre 2000 e 2017. Cerca de 80% das mortes por malária no mundo em 2017, ocorreram em 17 países africanos e na Índia. De todas as regiões da OMS, apenas a região das Américas não registrou queda na mortalidade em 2017, comparando com 2010, principalmente devido à Venezuela. Os maiores declínios de mortalidade foram verificados nas regiões da OMS do Sudeste Asiático (54%), África (40%) e Mediterrâneo Oriental (10%). Entretanto, a redução da mortalidade vem diminuindo desde 2015 (WHO 2018).

3.3.1.1 Programas de Eliminação da Malária Global

A Liga Intergovernamental das Nações nasceu no pós-guerra em 1919 com o objetivo de resolver de maneira pacífica as disputas entre os países. O reconhecimento de que a Primeira Guerra Mundial foi uma grande responsável pelo descontrole da malária e por suas formas graves, levou a criação da Comissão da Malária da Liga das Nações Unidas em 1924. Chegou-se ao consenso de que os requisitos para o controle da malária seriam melhorar a saúde e o desenvolvimento socioeconômico através dos serviços de saúde. A maior parte dos países do norte da Europa Ocidental obteve êxito na eliminação da malária antes da Segunda Guerra Mundial através do controle vetorial, diagnóstico pela microscopia e tratamento com o quinino (WHO, 2011).

No início do século XX, os especialistas dividiram-se quanto ao controle da malária. Ross, Watson e Gorgas eram partidários do controle vetorial e medicamentoso tanto para prevenção quanto para tratamento. Já a Comissão de Malária da Liga das Nações e escolas italiana e holandesa preconizavam o desenvolvimento local, gestão dos casos e saneamento ambiental. Boyd, em 1939, afirmou que controlar a malária exigia uma política em longo prazo e não apenas uma campanha (NÁJERA et al., 2011). Nesta época, os países puderam elaborar planos de combate à malária e suas instituições públicas de higiene voltaram-se aos estudos científicos sobre a malária e seus vetores. As ferramentas disponíveis contra a malária incluíam os antimaláricos, mosquiteiros, medidas de controle vetorial, sanitárias e ambientais, proteção contra o vetor e quimioprofilaxia (WHO, 2011).

No começo dos anos 1940, o desenvolvimento do DDT modificou a luta contra a malária devido ao seu longo efeito residual que proporcionava resultados com borrifações anuais ou semestrais, dispensando a exigência das aplicações frequentes (NÁJERA et al., 2011). Igualmente na década de 1940, a primeira droga sintética antimalárica foi produzida em massa pelo programa de desenvolvimento de drogas do exército americano: a cloroquina, desenhando uma nova era do combate à malária (WHO, 2011).

A borrifação intradomiciliar associada à descoberta do DDT e da CQ no combate ao vetor, fez a doença declinar no mundo inteiro (TAUIL et al., 1985). Países passaram a adotar a pulverização do DDT em seus programas de controle da malária e a esperança de erradicação parecia já conquistada. Até que a propagação da sua eficácia na agricultura e no ambiente doméstico resultou em inflação do preço e resistência, detectada pela primeira vez na Grécia em 1951 (LIVADAS e GEORGOPOULOS, 1953).

Houve uma mobilização para que a Organização das Nações Unidas (ONU) entrasse em cena e questões econômicas relacionadas à malária foram utilizadas como argumentos para que isto ocorresse. A criação do *Global Malaria Eradication Programme* (GMEP) foi arduamente defendida antes que o grande trunfo contra o vetor, o DDT, perdesse seu efeito e assim, o GMEP teve início em 1955. A campanha tinha um caráter verticalizado e baseava-se essencialmente na pulverização do DDT. Os conhecimentos dos antigos e tradicionais malariologistas, como controle vetorial, saneamento ambiental e drogas antimaláricas foram desprezados. Havia um forte empenho político e financeiro destinado à campanha, mas seus críticos desacreditavam que regiões sem a logística necessária conseguissem erradicar a doença. Além disso, havia o elevado custo e o risco de a doença voltar, caso o programa fosse interrompido (NÁJERA et al., 2011).

O otimismo se espalhou. Pregava-se a erradicação e não um simples controle. A campanha levou, de fato, o declínio da malária a muitos países, embora muitos deles já apresentassem programas de controle bem encaminhados. Foram ignorados os problemas de tratamento que surgiram no final dos anos 1950 na Tailândia e Venezuela, além do aparecimento de resistência do *P. falciparum* à cloroquina nos anos 1960, quando a malária renasce em locais onde já havia ocorrido sua interrupção e avança em outros sem a reação esperada (NÁJERA et al., 2011). Houve o reconhecimento de que a malária não seria erradicada; pelo contrário, ela ressurgia mesmo em locais que já tinham interrompido supostamente a transmissão, caso do Sri Lanka, em 1967, que foi devastado por nova epidemia que levou a mais de um milhão de notificações de casos de malária entre 1968-1969 (WHO,

2011). A OMS incentivou o estudo de novos inseticidas e outros que buscassem o controle da doença, mas foi a resistência aos antimaláricos no Sudeste Asiático e a entrada dos Estados Unidos na Guerra do Vietnã que levaram o exército dos EUA a bancar uma ampla pesquisa envolvendo o combate à malária (NÁJERA et al., 2011).

Crise econômica dos anos 1970 com recuo de investimentos, inseticidas inflacionados pela escassez do petróleo e fenômenos climáticos nos anos 1975/6 foram responsáveis por surtos indiscriminados de malária em vários países, em especial, Índia e Turquia (NÁJERA et al., 2011).

Países como o Brasil e Indonésia passaram a incentivar a exploração de seus recursos naturais em decorrência da crise econômica e florestas começaram a ser desmatadas para dar lugar às estradas, abrindo passagem para atividades como mineração e agricultura, o que levou a surtos indiscriminados de malária (NÁJERA et al., 2011).

A Derrubada do Muro de Berlim em 1989 e a destruição da União Soviética em 1991 trouxeram expectativas positivas em relação à malária ao acreditar que os gastos com a defesa nacional poderiam ser deslocados agora à luta contra ela. Mas o fim da União Soviética provocou a reintrodução da doença no leste europeu devido a fatores como instabilidade socioeconômica, migrações desorganizadas, deterioração da infraestrutura e serviços de saúde, escassez de suprimentos básicos. Entretanto, muitos locais, principalmente aqueles com financiamento e compromisso com o GMEP, sustentaram os ganhos e eliminaram a malária, como os continentes Europeu e Australiano. Manter estes ganhos exigia o comprometimento dos países com sistemas de saúde e técnicos capacitados. A doença diminuiu nas regiões do Mediterrâneo Oriental e norte da África (WHO, 2011).

Finalmente, nos anos 1990, o controle global da malária voltou sua atenção aos mais prejudicados pela doença, a África. Agora, havia um empenho global para fazer a malária recuar. Investimentos sem precedentes permitiram a entrada de três novas ferramentas: redes mosquiteiros tratados com inseticida, terapia combinada à base de artemisinina e testes de diagnóstico rápido (TDRs), resultando em quedas acentuadas na incidência da malária em muitas regiões além da África, com o rápido desenvolvimento socioeconômico gerando mudanças nas habitações e no ambiente, isto é, diminuindo o risco intrínseco da malária (WHO, 2011).

A Conferência de Amsterdam em 1992 preconizava intervenções mais voltadas ao indivíduo e menos para o ambiente, abandonando as estratégias campanhistas. A estratégia de

busca ativa deixou de ser empregada e a gestão da malária passou para o comando da assistência primária. A prevenção da doença deslocou-se do ambiente para os indivíduos e seus comportamentos de risco. A crítica a esta nova estratégia é a desistência de levar o controle da malária para as regiões muito desfavoráveis do ponto de vista socioeconômico, deixando à margem, indivíduos já marginalizados pela sociedade (BARATA 1995).

O Programa *Roll Back Malaria* (RBM) nasceu em 1998 e representou a década 2000 – 2010. A primeira década do RBM foi marcada pelo maior engajamento dos países e do mundo na luta contra a malária, pelo aumento do financiamento e pela capacidade técnica, o que acelerou os ganhos contra a doença no mundo. Foram criados mecanismos para maior integração entre os países endêmicos e as quatro principais estratégias para atingir o objetivo foram: acesso imediato ao tratamento efetivo; prevenção pelo controle vetorial, em especial, o uso de redes mosquiteiros tratadas com inseticida; prevenção e gestão da malária na gravidez; prevenção de epidemias e resposta eficaz em emergências. Chegou-se ao consenso de que a malária era a mais mortal e economicamente devastadora de todas as doenças tropicais, mas que havia ferramentas e estratégias disponíveis para combatê-la (WHO, 2011).

Apesar da iniciativa global, o foco da RBM era a África, centro da maior mortalidade e morbidade da malária. Em 2000, foi assinada a Declaração do Milênio das Nações Unidas, um compromisso global para diminuir a pobreza extrema até 2015, cujos objetivos ficaram conhecidos como os Objetivos do Desenvolvimento do Milênio (ODM). A malária garantiu seu espaço nos ODM: a Assembleia das Nações Unidas preconizava a redução mundial da malária pela metade até 2015. Em 2002, financiamento maciço para redução da malária preparou o terreno para a eliminação e o sucesso verificou-se dentro e fora da África (WHO, 2011).

3.3.1.2 Controle da Malária no Brasil

Os primeiros marcos institucionais relativos à malária foram o Instituto Bacteriológico de São Paulo e o Instituto Bacteriológico no Rio de Janeiro. Em 1893, Adolpho Lutz assumiu o comando do instituto paulista. Adolpho Lutz, Francisco Fajardo, Oswaldo Cruz dentre outros, realizavam intercâmbio com ingleses e italianos a fim de descobrir a maneira de transmissão da malária. A intensa demanda por transporte da indústria cafeeira exigia a ampliação da ferrovia iniciada em 1895. Surtos epidêmicos de malária começaram a ocorrer entre os trabalhadores. Lutz em 1897 observou que os ambientes de floresta das ferrovias diferiam muito dos pântanos característicos da doença. Ao hospedar-se em casas da região, descobriu, de modo intuitivo, que boa parcela dos mosquitos da floresta passava sua fase larval nos resquícios de água das bromeliáceas (BENCHIMOL e SILVA, 2008).

Carlos Chagas foi o pioneiro em campanhas de combate à malária no Brasil. Em 1905, estabeleceu medidas contra o vetor, como o uso de telas e fumigação das casas com o vapor do enxofre, isto é, através de imagocidas, enquanto o controle vetorial, até então, era feito com larvicidas (SILVEIRA e RESENDE, 2001). Destacava assim, a importância das condições de habitação na transmissão da malária, caracterizando-a pela primeira vez como uma doença domiciliar (CASTRO et al., 2006). Este conceito concebeu intervenções de pulverização residual interna e uso de mosquiteiros (FERREIRA e CASTRO, 2016).

O peso da malária no século passado foi percebido pelo governo e pela classe dominante através de relatos de Arthur Neiva e Belisário Penna em viagem ao sertão em 1912, quando relataram o abandono a que a população estava condenada junto à pobreza, analfabetismo e atraso, e argumentaram que isso era resultado da malária e de outras doenças evitáveis.

Até 1922, o interesse pela malária foi eventual, quando começaram estudos mais sistemáticos pela Fundação Rockefeller na Baixada Fluminense, Rio de Janeiro (SILVEIRA e RESENDE, 2001). Mark Boyd foi responsável pela gestão ambiental de áreas malarígenas através de projetos de engenharia, como construções de sistemas de drenagens e enchentes que resultaram em reduções na transmissão da doença na região costeira do sudeste brasileiro nas décadas de 1920 e 1930 (FERREIRA e CASTRO, 2016).

Em 1930, o entomólogo da Fundação Rockefeller, Fred Soper, identificou o *Anopheles gambiae* (SILVEIRA e RESENDE, 2001; SILVA e OLIVEIRA, 2002), posteriormente

demonstrado como *An. arabiensis* (FERREIRA e CASTRO, 2016) na cidade de Natal, Rio Grande do Norte (SILVEIRA e RESENDE, 2001). Sua alta capacidade vetorial e facilidade de sobreviver com pouca água e luz solar causaram o temor de seu espalhamento pelas Américas. A dispersão atingiu os estados do Rio Grande do Norte e Ceará, provocando cerca de 14.000 óbitos em apenas oito meses (FERREIRA e CASTRO, 2016). Em 1938-1939, uma operação foi montada a um custo de US$ 1.8 milhão, 40.000 trabalhadores e 87% de financiamento brasileiro. Pulverização domiciliar mensal, diagnóstico precoce e tratamento rápido, pulverização de veículos com acesso à área endêmica, eliminação de criadouros, afundamento de áreas aquáticas sub-superficiais e uso de larvicidas químicos foram as medidas tomadas. Até que em 1940, a espécie *An. arabiensis* foi eliminada do Brasil (**Figura 3**). Copiando a campanha brasileira, o Egito experimentou igual sucesso em 1943-1944. Baseada nas duas campanhas, a OMS criou a estratégia de erradicação na sua agenda da malária entre 1955 e 1969 (FONTOURA 2016).

Figura 3 - Campanhismo e o combate às doenças

Fonte: Fundação Oswaldo Cruz, 2010.

No começo dos anos 40, a malária atingia 70% dos municípios brasileiros, isto é, 85% do território nacional eram endêmicos para malária. Estimativas de 31 milhões de pessoas expostas à malária, 6 a 8 milhões de infectados e 80 mil mortes (PINA-COSTA et al. 2014) levaram à criação de campanhas espalhadas pelo país (SILVEIRA e RESENDE, 2001).

Em 1941, o estado de São Paulo protagonizou um surto de 180 mil casos confirmados de malária (FONTOURA 2016). Os três estados da região Sul: Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul enfrentaram situação semelhante. Constatado que o vetor responsável pela malária nestes locais era do subgênero *Kerteszia*, principalmente *Anopheles cruzi* e *Anopheles bellator*, cuja reprodução ocorria em bromélias, tratou-se de removê-las aos milhões, junto com a aplicação de DDT. Na década seguinte, a pulverização de DDT trouxe resultado efetivo para a transmissão da doença no país: em 1957, cerca de 250.000 casos de malária para uma população de 62 milhões de habitantes (FERREIRA e CASTRO, 2016).

Em 1965, o Brasil cria a Campanha de Erradicação da Malária (CEM), estratégia pregada pela ONU para erradicar a malária baseada na borrifação intradomiciliar do DDT e nos antimaláricos. A CEM obteve sucesso nas regiões Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste, que possuíam outras espécies vetoras da doença como *Anopheles (Nys.) albitarsis, Anopheles (Nys.) aquasalis, Anopheles (Ker.) cruzii e Anopheles (Ker.) bellator*, além da espécie principal no país, o *Anopheles (Nys.) darlingi* (LOIOLA et al., 2002).

Mas a CEM não obteve sucesso na Amazônia possivelmente em função de suas peculiaridades ambientais, migrações contínuas, precárias redes de saúde, elevada incidência do *P. falciparum* apresentando resistência aos antimaláricos (LOIOLA et al., 2002). Assim, junto ao Departamento Nacional de Endemias Rurais e à Campanha da Erradicação da Varíola, a CEM transformou-se na Superintendência de Campanhas de Saúde Pública, a SUCAM em 1970. As campanhas foram unidas, porém não integradas e não pertenciam ao sistema de saúde (SILVEIRA e RESENDE, 2001).

Os menores números da doença foram registrados em 1961. Em 1970, a Amazônia, detendo cerca de 60% do território nacional e 4% dos 90 milhões de brasileiros, abrigava cerca de 60% das infecções de malária (FERREIRA e CASTRO, 2016).

A composição demográfica amazônica começava a mudar velozmente carregando consigo a transmissão da malária. A mudança de estratégia geopolítica da ditadura militar de 1964 levou à construção de estradas visando à integração nacional e à segurança, acelerando atividades econômicas de mineração, extração madeireira, pecuária, assentamentos agrícolas

(FERREIRA e CASTRO, 2016). Incentivos do governo federal deram início à migração maciça proveniente das regiões Nordeste, Sul e Sudeste. De acordo com o Censo de 1980, os estados da Amazônia receberam perto de um milhão de migrantes na década de 1970 (FERREIRA e CASTRO, 2016; SILVA e OLIVEIRA, 2002).

Além das mudanças na Amazônia, o que se via no país, era uma época de hiperinflação com recessão recuando todos os indicadores sociais. A incidência de malária aumentou dez vezes entre 1970 e 1985. Em 1985, Amazonas, Rondônia e Pará foram responsáveis por 73% da malária brasileira (FERREIRA e CASTRO, 2016).

Estratificação epidemiológica foi a estratégia de controle da malária adotada pela SUCAM no início dos anos 1980, ajustando os recursos financeiros e humanos às características epidemiológicas de cada região (LOIOLA et al., 2002).

Em 1986, Operação Impacto baseava-se em um zoneamento (nunca ocorrido) delimitando as regiões mais preocupantes para uma ação rápida de tratamento dos doentes e controle dos vetores. A operação que introduziu pela primeira vez a mefloquina como tratamento de cepas resistentes de *P. falciparum* foi muito criticada pelo uso indiscriminado e pelos elevados custos para conter a doença sem alcançar o objetivo (LOIOLA et al., 2002).

A gravidade da situação na região Amazônica obriga o Ministério da Saúde (MS) a buscar financiamento junto ao Banco Mundial e ao Banco Internacional de Reconstrução e Desenvolvimento (BIRD) (LOIOLA et al., 2002).

Neste cenário, uma reforma sanitária vinha sendo preparada, legitimada posteriormente pela Constituição de 1988. Órgãos como a SUCAM que trabalhavam de modo independente estavam fora da nova ordem da Saúde (FERREIRA e CASTRO, 2016).

O Programa de Controle da Malária na Bacia Amazônica (PCMAM) foi criado em 1989 pelo Ministério da Saúde (GRIFFING, 2015) e visava redução da malária, fornecer subsídios à instituição, de modo que ela pudesse possibilitar mudanças locais e controlar a malária e outras doenças em comunidades indígenas. O PCMAM deu suporte a medidas que já engatinhavam, tentando descentralizar operações contra a malária (FERREIRA e CASTRO, 2016). Sua participação foi fundamental na organização dos trabalhos de diagnóstico e tratamento da doença (LOIOLA et al., 2002).

Em 1991, todas as instituições ligadas à epidemiologia e controle das doenças, dentre elas, a SUCAM, ficaram sob a responsabilidade da FUNASA. A SUCAM se transforma em Coordenação de Controle de Doenças Transmitidas por Vetores (CCDTV) (FERREIRA e

CASTRO, 2016). Por questões políticas e administrativas, o PCMAM perde a atuação, retomando o ritmo em 1993 com a capacitação de médicos e auxiliares e desenvolvimento da rede de laboratórios para diagnóstico e tratamento. O resultado imediato foi drástica redução nas taxas de mortalidade por malária entre 1988 e 1995. Todavia, desconhece-se a razão das redes locais não terem assumido o controle da malária, apesar de toda a capacitação fornecida (LOIOLA et al., 2002).

Os ganhos do PCMAM foram perdidos nos anos seguintes (GRIFFING, 2015). Em 1999, a malária atinge seu ápice com 632,8 mil casos. (FERREIRA e CASTRO, 2016).

Uma nova estratégia, o Programa de Controle Integrado da Malária (PCIM) apresentava propostas que convergiam com as do PCMAM e as da Conferência de Amsterdam, promovida pela ONU em 1992. O PCIM previa diagnóstico precoce e tratamento oportuno, destacar a vigilância epidemiológica, descentralizar serviços, mas teve um curso isolado e desencontrado. A FUNASA seguia com futuro incerto dentro do Sistema Único de Saúde (SUS). Neste contexto, a malária aumenta e outro plano é elaborado pela FUNASA em 1996/7 (LOIOLA et al., 2002): o Plano de Intensificação das Ações de Controle da Malária na Amazônia Legal (PIACM), implantado entre 1998 e 1999 em meio à alta prioridade política dada pelo governo federal ao combate à malária (LADISLAU et al., 2006). Desta vez, os municípios são separados através de IPA (Índice Parasitário Anual) e os recursos repassados diretamente para os municípios e estados. Muitos municípios não empregaram a verba para o qual foi destinada e o número de casos aumenta ainda mais com o agravante de ampliação das áreas de risco (LOIOLA et al., 2002).

Em meio a tantos programas político-administrativos de combate à malária, alguns objetivos não foram cumpridos, como: a intersetorialidade, o controle vetorial e a participação dos estados (LOIOLA et al., 2002).

Baseada no programa da OMS, *Roll Back Malaria*, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) avaliava a situação epidemiológica da malária nas Américas em 1998 e em 1999, o Brasil, que concentrava mais de 40% da malária na região, comprometia-se em reduzir pela metade, tanto o número de casos de malária terminando 2001, quanto a mortalidade em fins de 2002 (LOIOLA et al., 2002).

A incidência da malária sofreu redução de 39% em 2001 comparando com o ano de 1999. Em 2003, o Ministério da Saúde (MS) lança o Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária (PNCM) com um conjunto amplo de objetivos: reduzir morbimortalidade

da malária, reduzir casos graves, eliminar a malária de áreas urbanas nas capitais, prevenir a reintrodução em áreas com interrupção da transmissão da doença (GRIFFING, 2015).

Os indicadores de morbidade e mortalidade melhoraram muito no começo do século XXI. Em 2000, o Brasil apresentou 615.247 casos confirmados, 21.288 internações e 243 mortes contra 179.236 casos confirmados, 2.365 internações e 41 óbitos em 2013 (FERREIRA e CASTRO, 2016).

Houve uma mudança epidemiológica relevante na distribuição das espécies do plasmódio no Brasil. Até 1990, as incidências relativas por *P. vivax* e *P. falciparum* eram próximas: cerca de 50% cada. Na década seguinte, há uma queda na incidência da malária pelo *P. falciparum*, tornando-se *P. vivax*, a espécie predominante (RODRIGUES, 2017). Este fato pode ser explicado pelo maior acesso ao diagnóstico, pela alta sensibilidade na detecção de formas sanguíneas do *P. falciparum* e pela eficiência e eficácia do tratamento aplicado. A maior parte dos casos de infecção pelo *P. falciparum* é encontrada nas áreas de fronteira internacional, nos garimpos e em locais de difícil acesso como reservas indígenas (FERREIRA e CASTRO, 2016). À medida que a doença vai assumindo caráter mais endêmico, o *P. falciparum* vai sendo substituído pelo *P. vivax* (CASTRO e SINGER, 2007).

3.3.1.3 Vigilância em Saúde Pública e Controle

Um sistema de vigilância sanitária eficaz possibilita reconhecer grupos populacionais e regiões em risco de malária, cujas informações possibilitam planejar a implantação de medidas de controle da doença. De modo geral, a maior parte das notificações de casos e óbitos de malária está sob a responsabilidade do setor público com notificações inconsistentes por parte do setor privado. Em larga medida, países com média e alta transmissão da doença reúnem boa parcela dos doentes de malária que não procuram atendimento, de modo que o sistema de vigilância sanitária deixa de ser reportado. Portanto, um sistema de vigilância sanitária eficaz exige amplo acesso a serviços de saúde competentes que realizem relatórios completos integrando os vários setores da saúde. Embora os países endêmicos para a malária possuam

reconhecida fragilidade em seus sistemas de vigilância sanitária, o uso de testes de diagnóstico rápido aumentou a confiabilidade dos dados de malária destes países (WHO, 2018).

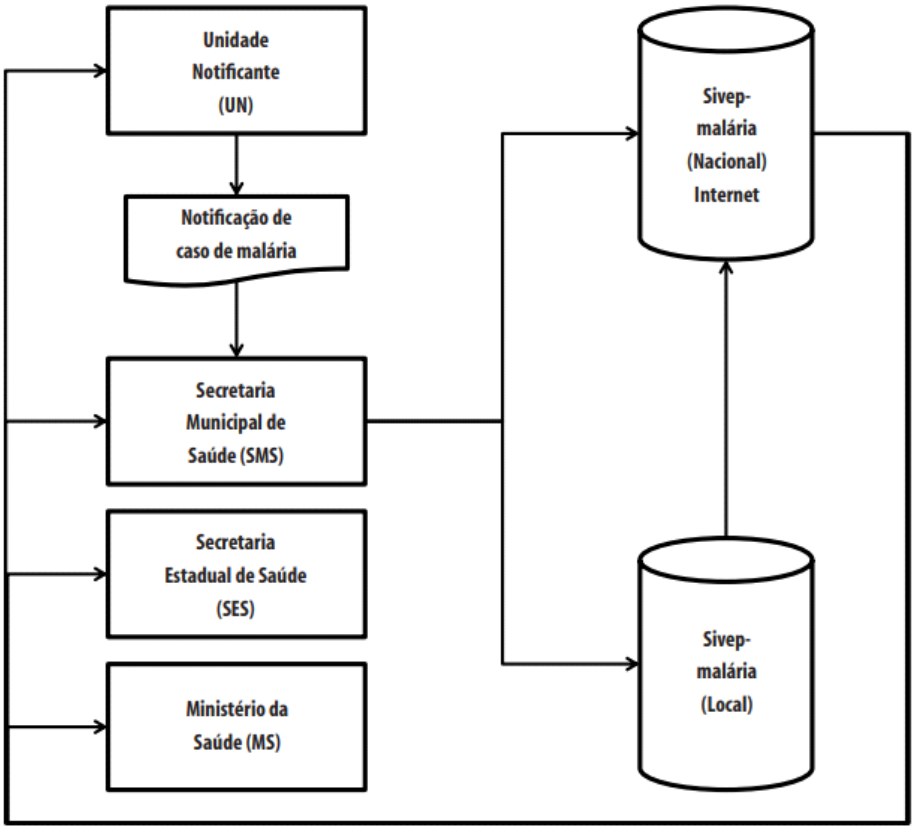
No Brasil, a partir de 2003, a Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) foi designada como o órgão responsável pela prevenção, vigilância e controle da malária e de outras doenças no Brasil, estando subordinada ao MS. Segundo dados públicos, cerca de 60% dos casos confirmados de malária através de exames laboratoriais recebiam o tratamento em até 48 horas do aparecimento de sintomatologia, o que evita o agravamento da infecção, porém, esta vigilância não é capaz de identificar indivíduos assintomáticos da malária que passam a ser reservatórios potenciais contribuindo por manter a transmissão residual (FONTOURA, 2016).

No mesmo ano de criação da SVS, o MS cria o Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária (PNCM) com o objetivo de ter uma política permanente para o controle do agravo, cuja principal estratégia é o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno e adequado dos casos e medidas específicas de controle do vetor (BRASIL, 2010). O PCNM instala o Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária (SIVEP-Malária) como o primordial mecanismo de monitoração da doença (BRAZ et al., 2016).

Os 43 campos da ficha de notificação do SIVEP malária são preenchidos pelas unidades notificantes (UN): unidades básicas de saúde (UBS), hospitais e postos de notificação (no nível local). Em seguida, a notificação é enviada à Secretaria Municipal de Saúde (SMS) pelas unidades locais. Na SMS, os dados são digitados pelo SIVEP-malária local ou diretamente no SIVEP-Malária nacional via internet. Os dados digitados pelo SIVEP-Malária local são gravados em arquivos eletrônicos e transmitidos via internet para o SIVEP-Malária nacional. No mesmo instante, todos os dados são disponibilizados para: UN, SMS, Secretarias do Estado e MS (BRAZ et al., 2016) (**Figura 4**).

Os objetivos do SIVEP-Malária são: conhecer a magnitude da doença e de sua mortalidade, identificar sua tendência ao longo do tempo, identificar quais os fatores determinantes e seus grupos de risco, detectar surtos e epidemias, recomendar medidas de prevenção e controle, avaliar como medidas de controle impactam a saúde (BRASIL, 2010).

Figura 4 - Fluxograma da notificação de caso de malária na Amazônia brasileira pelo Sistema de Informação de Vigilância Epidemiologia da Malária (SIVEP-Malária)



Fonte: BRAZ 2016.

Atualmente, o principal sistema de vigilância da malária está sob a responsabilidade dos municípios. Nos últimos 20 anos, além da municipalização, medidas direcionadas para o emprego de recursos humanos e aprimoramento da informação fizeram parte da estratégia de controle da doença (BRAZ et al., 2016).

As infecções por malária no Brasil podem ser identificadas pela busca ativa (ACD - active case detection) ou busca passiva (PCD - passive case detection) dos casos febris, já que a febre é um dos sinais da malária. Mas, indivíduos imunes de áreas endêmicas podem apresentar um quadro mais leve ou sem sintomas, o que complica o diagnóstico pela febre, não sendo, neste caso, o melhor indicador de malária. A ACD partiu do epidemiologista Perez Ueketiel, ao verificar que muitos portadores assintomáticos funcionavam como reservatórios da infecção uma vez que não eram detectados. A ACD era uma forma de interromper a transmissão da malária e ao mesmo tempo removia reservatórios não detectados (FONTOURA, 2016).

Um adequado sistema de vigilância possibilita mapear populações e áreas de risco para a malária, analisando tendências da transmissão e impactos provocados por programas de saúde (ABEKU, 2002).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

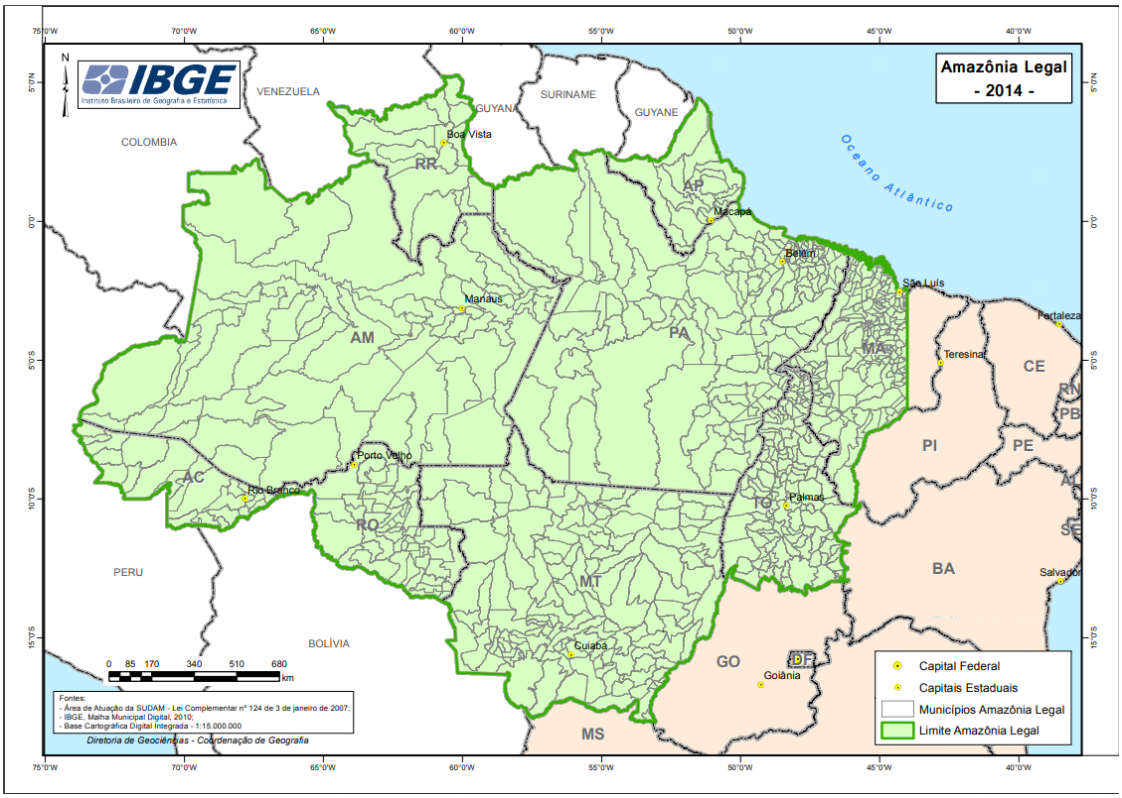
A área de estudo abrangeu a região da Amazônia Legal, institucionalizada pela Lei 1.806 de 06/01/1953 sob a atuação da Superintendência do Plano de Valorização Econômica da Amazônia (SPVEA). O recorte territorial foi estabelecido por objetivos político-econômicos e não geográficos. A SPVEA foi substituída pela Superintendência do Desenvolvimento da Amazônia (SUDAM) em 1966. As premissas para a ocupação da Amazônia sempre estiveram baseadas na defesa do território nacional e na abertura de estradas para levar o progresso (FERREIRA e SALATI, 2005).

A Amazônia Legal abrange os seguintes estados: Acre (AC), Amapá (AP), Amazonas (AM), Mato Grosso (MT), Pará (PA), Roraima (RR), Rondônia (RO), Tocantins (TO) e Maranhão (MA) (a oeste do Meridiano 44º, o que corresponde a 181 municípios) (EMBRAPA et al., 2011; FERREIRA e SALATI, 2005).

Em 2007, quando houve a última divulgação do IBGE sobre o assunto, foram incluídos dois municípios: Mojuí dos Campos (PA) e Bacuri (MA) e excluído o município de Nina Rodrigues (MA) (IBGE, 2015). Com extensão de 5.217.423 km2, a Amazônia Legal ocupa cerca de 60% do país (EMBRAPA et al., 2011) e é um dos últimos vastos territórios pouco densos do planeta; contém um ecossistema complexo e suscetível às mudanças (FERREIRA e SALATI, 2005).

A unidade de análise utilizada no estudo foi o município pertencente à Amazônia Legal, o que corresponde a 773 municípios (**Figura 5**) (IBGE, 2015). Entretanto, somente 641 municípios entraram para o estudo devido a inconsistências nos dados de alguns municípios, tendo as exclusões sido realizadas durante estruturação e limpeza dos dados.

Figura 5 - Mapa da Amazônia Legal, Brasil



Fonte: IBGE, 2015.

Dados demográficos

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população da Amazônia brasileira, em 2010, totalizava 25.469.352 habitantes. Apesar da Amazônia Legal representar cerca de 60% do território nacional, sua população corresponde a 13% do total nacional (PINA-COSTA et al., 2014). Entre os anos 1970 a 2007, houve uma inversão entre população rural e urbana: de 62,7%, a população rural caiu para 27,8%. A baixa densidade demográfica da Amazônia Legal em 2007: 4,27 habitantes/km2, não sofrerá grandes alterações conforme projeções da população brasileira realizadas pelo IBGE para 2020. As densidades demográficas do Brasil e região Sudeste, para o ano-base 2007, são de 21,61 e de 84,23 habitantes/km2 respectivamente (EMBRAPA et al., 2011).

Indicadores socioeconômicos

As faixas do IDH situam-se entre zero e um e foram classificadas: em baixo desenvolvimento humano quando menor que 0,550, médio: entre 0,550 e 0,699, alto: entre 0,700 e 0,799 e muito alto: acima de 0,800 (PNUD, 2010). Em 1998, a metodologia do IDH foi adaptada para calcular o IDH dos 5.565 municípios do Brasil, o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM), mas sua leitura difere da do IDH global. O IDHM permanece variando de 0 a 1, com maior desenvolvimento humano quando próximo a um. Faixas: muito baixo (0 – 0,499), baixo (0,5 – 0,599), médio (0,6 – 0,699), alto (0,7 – 0,799), muito alto (0,8 – 1,0) (ATLAS DO DESENVOLVIMENTO HUMANO [s.d.]).

Em 2010, o IDHM do grupo todos os municípios da Amazônia Legal era 0,62 e o IDHM do grupo de municípios com IPA médio e alto, 0,59. O IDH brasileiro era 0,699 e situava-se na 73ª. posição (PNUD, 2010). Entretanto, a comparação do IDH não deve ser feita com IDHM. Apesar de contemplarem fenômenos do desenvolvimento humano, a seleção dos indicadores e as fontes de dados utilizadas são diferentes (ATLAS DO DESENVOLVIMENTO HUMANO NO BRASIL, [s.d]).

Aproximadamente 70% da população da Amazônia Legal, em 2000, localizavam-se em núcleos urbanos distribuídos ao longo de estradas e hidrovias. Problemas sanitários se avolumaram com a urbanização, apontando para a precariedade da infraestrutura local que contribui para a perpetuação de endemias como a malária (OPAS, 2010).

Dados climáticos

De acordo com o sistema de classificação climática de Köppen, a Amazônia Legal situa-se na categoria A, que abrange os climas tropicais chuvosos, cujo mês mais frio possui temperatura média maior que 18ºC e precipitação pluvial superior à evapotranspiração anual. Esta classificação foi revista e acrescida de duas subdivisões: uma destinada às precipitações e outra, às temperaturas. Pela subdivisão da distribuição sazonal das chuvas, a região está situada nas categorias: Af, Am e Aw, onde f significa úmido o ano todo, m, chuvas de monção com uma estação seca rápida e chuvas fortes no restante do ano e w, chuvas de verão. O clima tropical úmido, que não possui uma estação seca marcada, abrange 20% da Amazônia, enquanto aquele com seca de até 90 dias corresponde a 28% do território. Uma estação seca bem definida ocupa 52% da região Amazônica. O superávit hídrico acontece entre os meses de janeiro a junho e deficiência hídrica, de agosto a dezembro (EMBRAPA et al., 2011).

4.1 FONTES DOS DADOS

Os casos confirmados de malária da região Amazônica por município de infecção entre os anos de 2006 a 2017 foram fornecidos pelo e-SIC (Sistema Eletrônico do Serviço de Informações ao Cidadão) do MS mediante pedido de acesso à informação ao órgão competente, no caso, o MS, disponível em: <https://esic.cgu.gov.br/sistema/site/index.aspx>.

A partir do número de casos por município de infecção, foram obtidos os valores do Índice Parasitário Anual (IPA), que representa o número de exames positivos de malária a cada 1.000 pessoas.

Dados secundários retirados do DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil), do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e do ATLAS DE DESENVOLVIMENTO HUMANO DO BRASIL foram utilizados para a caracterização socioeconômica e ambiental de cada um dos municípios envolvidos. Por sua vez, estes dados foram provenientes do Censo Demográfico 2010. Alguns dados, como os que se referem à renda, utilizaram Censos Demográficos realizados em 1991, 2000 e 2010.

Os dados são de domínio público, ou seja, não houve a necessidade de submeter o estudo ao Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública.

Exceto para: taxa de mortalidade infantil, produto interno bruto, razão de dependência juvenil, razão de dependência senil, razão de dependência e médicos por mil habitantes, os dados das demais variáveis demográficas, socioeconômicas e ambientais (não fornecidas anualmente), receberam iguais valores das respectivas variáveis do Censo Demográfico de 2010 para o período de estudo 2006-2017, considerando que os municípios da região Amazônica não apresentam grandes variações ao longo do tempo.

As variáveis que receberam os mesmos valores para o período de 2006 a 2017 foram: densidade demográfica, taxa de analfabetismo, Índice de Gini da renda domiciliar *per capita*, renda média domiciliar *per capita*, proporção da população com renda menor do que um quarto do salário-mínimo (proporção da população com renda menor ¼ S/M), proporção da população com renda menor do que meio salário-mínimo (proporção da população com renda menor ½ S/M), taxa de desemprego dezesseis anos e mais (taxa de desemprego 16 anos e mais), taxa de trabalho infantil por município e ano, percentual da população em domicílios com coleta de

lixo, percentual da população em domicílios com coleta de lixo, percentual de domicílios particulares permanentes com banheiro de uso exclusivo dos moradores ou sanitário e esgotamento sanitário via rede geral de esgoto ou pluvial ou fossa séptica, percentual de domicílios em situação rural, índice de desenvolvimento humano municipal, taxa de desocupação - dezoito anos ou mais (taxa de desocupação - 18 anos ou mais), percentual da população que vive em domicílios com água encanada, percentual da população que vive em domicílios com banheiro e água encanada, percentual da população que vive em domicílios com energia elétrica, percentual da população em domicílios com densidade maior do que dois (percentual da população em domicílios com densidade > 2), percentual de pessoas em domicílios em que ninguém tem fundamental completo, esperança de vida ao nascer, percentual de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados, taxa de envelhecimento, proporção da população de dezoito anos ou mais com fundamental completo (proporção da população de 18 anos ou mais com fundamental completo).

4.2 VARIÁVEIS LEVANTADAS PARA O ESTUDO

A conceituação dos indicadores que seguem foi extraída das normas técnicas do DATASUS:

> Índice Parasitário Anual (IPA): número de exames positivos de malária (códigos B50 a B53 da CID-10), por mil habitantes, segundo local provável de infecção, no ano considerado. A positividade resulta da comprovação da presença do parasita na corrente sanguínea do indivíduo infectado, por meio de exames laboratoriais específicos. São excluídos os resultados de Lâmina de Verificação de Cura (LCV), por estarem relacionadas a recidivas (recrudescências e recaídas). Estima o risco de ocorrência de malária, numa determinada população em intervalo de tempo determinado. Está relacionada à exposição de indivíduos à picada de fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles* infectadas pelo protozoário do gênero *Plasmodium.* Os graus de risco são expressos em valores do IPA: baixo (0,1 a 9,9) médio (10,0 a 49,9) e alto (maior ou igual a 50,0). Relaciona-se ainda a migrações internas e assentamentos rurais associados a atividades econômicas extrativas, população suscetível, presença do vetor infectado, ausência de ações integradas de controle (diagnóstico precoce, tratamento oportuno, educação e medidas anti-vetoriais seletivas, detecção e monitoramento de epidemias). O IPA permite analisar variações populacionais, geográficas e temporais na distribuição dos casos de malária como parte do conjunto de ações de vigilância epidemiológica e ambiental da doença, contribui para a avaliação e orientação das medidas de controle vetorial de anofelinos, subsidia processos de planejamento, gestão e avaliação de políticas e ações de saúde direcionadas ao controle de doenças de transmissão vetorial.

Taxa de Mortalidade Infantil: número de óbitos de menores de um ano de idade por mil nascidos vivos em determinado espaço geográfico no ano considerado.

Densidade demográfica: é calculada dividindo a população absoluta (o número total de habitantes do local) pela área ocupada por esse mesmo contingente populacional (geralmente expressa em km²).

Produto Interno Bruto (PIB) *per capita*: PIB é a soma de todos os bens e serviços finais produzidos por um país, estado ou cidade, geralmente em um ano. Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* é o valor médio agregado por indivíduo, em moeda corrente e a preços de mercado, dos bens e serviços finais produzidos em determinado espaço geográfico, no ano considerado. Os valores são apresentados em reais correntes, não sendo aplicado nenhum deflator ou fator de correção.

Taxa de analfabetismo: percentual de pessoas com 15 anos ou mais de idade que não sabem ler e escrever pelo menos um bilhete simples, no idioma que conhecem, na população total residente da mesma faixa etária, em determinado espaço geográfico, no ano considerado.

Índice de Gini da renda domiciliar *per capita*: mede o grau de concentração da distribuição de renda domiciliar per capita de uma determinada população e em um determinado espaço geográfico. Quando ele tem valor igual à zero (0), tem-se perfeita igualdade, isto é, a renda é distribuída na mesma proporção para todos os domicílios. Quanto mais próximo da unidade, maior a desigualdade na distribuição de renda. No Relatório de Desenvolvimento Humano 2004, elaborado pelo PNUD, o Brasil aparece com índice de 0,591, quase no final da lista de 127 países. Apenas sete nações apresentavam maior concentração de renda do que o Brasil.

Renda média domiciliar *per capita*: a soma dos rendimentos mensais dos moradores do domicílio, em reais, dividida pelo número de seus moradores. O salário mínimo do último ano para o qual a série está sendo calculada torna-se a referência para toda a série. Esse valor é corrigido para todos com base no Índice Nacional de Preços ao Consumidor - INPC de julho de 2010, alterando o valor da linha de pobreza e consequentemente a proporção de pobres. O valor de referência, salário mínimo de 2010, é de R$ 510,00.

Proporção da população com renda menor ¼ salário-mínimo (SM): proporção da população residente com renda domiciliar mensal *per capita* de até um quarto de salário mínimo, em determinado espaço geográfico, no ano considerado.

Proporção da população com renda menor ½ salário-mínimo (SM): proporção da população residente com renda domiciliar mensal *per capita* de até meio salário mínimo, em determinado espaço geográfico, no ano considerado.

Taxa de desemprego 16 anos e mais: proporção da população residente economicamente ativa de 16 anos e mais que se encontra sem trabalho na semana de referência, em determinado espaço geográfico, no ano considerado. Define-se como População Economicamente Ativa (PEA) o contingente de pessoas com 10 ou mais anos de idade que está trabalhando ou procurando trabalho. Para este indicador, considerou-se apenas a população com 16 anos ou mais.

Taxa de trabalho infantil por Município e Ano: proporção da população residente com 10 a 15 anos de idade que se encontra trabalhando ou procurando trabalho na semana de referência, em determinado espaço geográfico, no ano considerado.

Percentual da população em domicílios com coleta de lixo: percentual da população residente atendida, direta ou indiretamente, por serviço regular de coleta de lixo domiciliar, em determinado espaço geográfico, no ano considerado.

Considera-se o atendimento:

- Direto, quando a coleta do lixo é realizada no domicílio, por empresa de limpeza urbana (pública ou particular) e

- Indireta, quando o lixo é depositado em caçamba, tanque ou outro depósito, sendo posteriormente coletado por serviço ou empresa de limpeza urbana (pública ou privada).

Percentual de domicílios particulares permanentes sem banheiro nem sanitário.

Proporção de domicílios com rede geral de esgoto ou fossa séptica: percentual de domicílios particulares permanentes adequados para moradia, segundo critério de adequação, para a rede geral de esgoto ou fossa séptica.

Percentual de domicílios particulares permanentes com banheiro de uso exclusivo dos moradores ou sanitário e esgotamento sanitário via rede geral de esgoto ou pluvial ou fossa séptica: percentual de domicílios particulares permanentes com canalização das águas servidas e dos dejetos, proveniente do banheiro ou sanitário, ligada a um sistema de coleta que os conduzia a um desaguadouro geral da área, região ou município, mesmo que o sistema não dispusesse de estação de tratamento da matéria esgotada, ou ligada a uma fossa séptica, ou seja, a matéria era esgotada para uma fossa próxima, onde passava por um processo de tratamento ou decantação, sendo, ou não, a parte líquida conduzida em seguida para um desaguadouro geral da área, região ou município, em relação ao total de domicílios particulares permanentes.

Razão de dependência juvenil: mede a participação relativa do contingente populacional potencialmente inativo <15 anos, que deveria ser sustentado pela parcela da população potencialmente produtiva.

Razão de dependência senil: mede a participação relativa do contingente populacional potencialmente inativo > 60 anos, que deveria ser sustentado pela parcela da população potencialmente produtiva.

Razão de dependência: razão entre o segmento etário da população definido como economicamente dependente (os menores de 15 anos de idade e os de 60 e mais anos de idade) e o segmento etário potencialmente produtivo (entre 15 e 59 anos de idade), na população residente em determinado espaço geográfico, no ano considerado.

Percentual de domicílios em situação rural: proporção entre domicílios de população residente com situação rural por município por ano e total da população residente neste município por igual ano.

Médicos por mil habitantes.

Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) é uma medida composta de indicadores de três dimensões do desenvolvimento humano: longevidade, educação e renda. O índice varia de 0 a 1. Quanto mais próximo de um, maior o desenvolvimento humano. O IDHM brasileiro segue as mesmas três dimensões do IDH Global - longevidade, educação e renda, mas vai além: adapta a metodologia global ao contexto brasileiro e à disponibilidade de indicadores nacionais. Embora meçam os mesmos fenômenos, os indicadores levados em conta no IDHM são mais adequados para avaliar o desenvolvimento dos municípios brasileiros. Assim, o IDHM - incluindo seus três componentes, IDHM Longevidade, IDHM Educação e IDHM Renda - conta um pouco da história dos municípios em três importantes dimensões do desenvolvimento humano durante duas décadas da história brasileira.

Taxa de desocupação - 18 anos ou mais: corresponde ao PEA nessa faixa etária que estava desocupada, ou seja, que não estava ocupada na semana anterior à data do Censo, mas havia procurado trabalho ao longo do mês anterior à data dessa pesquisa. A PEA é o somatório das pessoas ocupadas e desocupadas.

Percentual da população que vive em domicílios com água encanada: razão entre a população que vive em domicílios particulares permanentes com água canalizada para um ou mais cômodos e a população total residente em domicílios particulares permanentes multiplicado por 100. A água pode ser proveniente de rede geral, de poço, de nascente ou de reservatório abastecido por água das chuvas ou carro-pipa.

Percentual da população que vive em domicílios com banheiro e água encanada: razão entre a população que vive em domicílios particulares permanentes com água encanada em pelo menos um de seus cômodos e com banheiro exclusivo e a população total residente em domicílios particulares permanentes multiplicado por 100. A água pode ser proveniente de rede geral, de poço, de nascente ou de reservatório abastecido por água das chuvas ou carro-pipa. Banheiro exclusivo é definido como cômodo que dispõe de chuveiro ou banheira e aparelho sanitário.

Percentual da população que vive em domicílios com energia elétrica: razão entre a população que vive em domicílios particulares permanentes com iluminação elétrica e a população total residente em domicílios particulares permanentes multiplicado por 100. Considera-se iluminação proveniente ou não de uma rede geral, com ou sem medidor.

Percentual da população em domicílios com densidade > 2: percentual da população que vive em domicílios com densidade superior a duas pessoas por dormitório. É a razão entre a população que vive em domicílios particulares permanentes com densidade superior a dois e a população total residente em domicílios particulares permanentes multiplicado por 100. A densidade do domicílio é dada pela razão entre o total de moradores do domicílio e o número total de cômodos usados como dormitório.

Percentual de pessoas em domicílios em que ninguém tem fundamental completo: razão entre as pessoas de 18 anos ou mais sem fundamental completo e a população total nesta faixa etária, multiplicada por 100.

Esperança de vida ao nascer: número médio de anos de vida esperados para um recém-nascido, mantido o padrão de mortalidade existente na população residente, em determinado espaço geográfico, no ano considerado.

Percentual de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados: razão entre as pessoas que vivem em domicílios cujo abastecimento de água não provém de rede geral e cujo esgotamento sanitário não é realizado por rede coletora de esgoto ou fossa séptica e a população total residente em domicílios particulares permanentes multiplicado por 100. São considerados apenas os domicílios particulares permanentes.

Taxa de envelhecimento: razão entre a população de 65 anos ou mais de idade e a população total multiplicado por 100.

Proporção da população de 18 anos ou mais com fundamental completo: razão entre as pessoas de 18 anos ou mais que completaram o ensino fundamental em qualquer das modalidades (curso regular seriado e não seriado, Ensino de Jovens e Adultos - EJA - e supletivo) e a população total nessa faixa etária, multiplicado por 100.

Quadro 1 - Variáveis levantadas para o estudo

Nome da variável	Descrição	Disponibilidade	Valores que assume	Fonte
cod	Código de identificação do Município	-	-	-
mun	Nome do município	-	-	-
uf	Unidade da federação a que o município integra	-	-	-
ipaXX	Índice parasitário anual (IPA) de malária	2006-2017	Numérica	DATASUS
tmiXX	Taxa de Mortalidade Infantil	2006-2016	Numérica	DATASUS
dens10	Densidade demográfica	2010	Numérica	SIDRA/IBGE
pibXX	Produto interno bruto per capita	2006-2013	Numérica	SIDRA/IBGE
tx_anXX	Taxa de analfabetismo	2000 e 2010	Numérica	DATASUS
giniXX	Índice de Gini da renda domiciliar per capita	2000 e 2010	Numérica	DATASUS
renda_capXX	Renda média domiciliar *per capita*	2000 e 2010	Numérica	DATASUS
prop_bxrenda25_XX	% população com renda < 1/4 SM por Município e Ano	2000 e 2010	Numérica	DATASUS
prop_bxrenda50_XX	% população com renda < 1/2 SM por Município e Ano	2000 e 2010	Numérica	DATASUS
tx_desempregoXX	Taxa de desemprego 16a e+ por Município e Ano	2000 e 2010	Numérica	DATASUS
tx_trabinfXX	Taxa de trabalho infantil por Município e Ano	2000 e 2010	Numérica	DATASUS
prop_col_lixoXX	% da população em domicílios com coleta de lixo	2000 e 2010	Numérica	Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil
prop_sem_banh_sanXX	% de domicílios particulares permanentes sem banheiro nem sanitário	2000 e 2010	Numérica	SIDRA/IBGE
raz_dep_juvXX	Razão de dependência juvenil	2006-2016	Numérica	DATASUS
raz_dep_senXX	Razão de dependência senil	2006-2016	Numérica	DATASUS

Nome da variável	Descrição	Disponibilidade	Valores que assume	Fonte
raz_depXX	Razão de dependência	2006-2016	Numérica	DATASUS
prop_ruralXX	% domicílios em situação rural	2000 e 2010	Numérica	DATASUS
med_habXX	Médicos por 1.000 habitantes	2006-2016	Numérica	DATASUS
idhmXX	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal	2000 e 2010	Numérica	Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil
tx_desoc_18maisXX	Taxa de desocupação - 18 anos ou mais	2000 e 2010	Numérica	Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil
prop_sem_agua_encXX	% da população em domicílios com água encanada	2000 e 2010	Numérica	Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil
prop_banh_aguaencXX	% da população em domicílios com banheiro e água encanada	2000 e 2010	Numérica	Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil
prop_energXX	% da população em domicílios com energia elétrica	2000 e 2010	Numérica	Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil
prop_dens2m_XX	% da população em domicílios com densidade > 2	2000 e 2010	Numérica	Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil
prop_dom_sem_fundamentalXX	% de pessoas em domicílios em que ninguém tem fundamental completo	2000 e 2010	Numérica	Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil
esp_vidXX	Esperança de vida ao nascer	2000 e 2010	Numérica	Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil
prop_ag_esg_inadeqXX	% de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	2000 e 2010	Numérica	Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil
tx_envXX	Taxa de envelhecimento	2000 e 2010	Numérica	Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil
prop_18m_fund_compXX	% de 18 anos ou mais com fundamental completo	2000 e 2010	Numérica	Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil

4.3 TRATAMENTO DOS DADOS

Os dados de indicadores sociais dos 641 municípios da região da Amazônia Legal, coletados de bases de dados públicos, passaram por processo de estruturação e limpeza, sendo, posteriormente, integrados em uma base de dados única. Os critérios de limpeza basearam-se em incompletitudes de dados de alguns municípios.

4.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

O tratamento e análise dos dados foram processados com o uso do software R versão 3-6, com utilização dos pacotes: Foreign, dplyr, factoextra, ggplot 2, forecast, tseries e lubridate.

Para a redução da dimensionalidade das variáveis, foi empregada Análise de Componentes Principais (PCA) com o ano 2010 utilizado como referência, uma vez que representa o ano do Censo Demográfico mais recente. As variáveis foram divididas em grupos e em seguida, verificou-se a correlação entre elas com emprego de correlação linear de Pearson. No caso de duas ou mais variáveis terem se mostrado, fortemente, correlacionadas, foi selecionada a mais correlacionada com o desfecho para as próximas etapas de modelagem. A avaliação do uso de modelo preditivos de série temporal foi feita através do teste *Augument Dickey Fuller test* (teste ADF). A modelagem final foi realizada com emprego de modelos de regressão linear múltipla.

5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISE TEMPORAL DO IPA NOS MUNICÍPIOS DA AMAZÔNIA LEGAL

A tabela 1 mostra os resultados de IPA por Unidade de Federação do ano 2006 a 2017. Dentre todos os estados da Amazônia Legal, o Acre foi o único a apresentar IPA considerado alto (>49,9 casos), em 2017. Partindo de IPA elevado (IPA = 186,89) em 2006, o estado acumulou quedas expressivas em 2007 e 2008, para depois oscilar entre 2009 e 2012 com reduções subsequentes até 2015. A partir de então, o estado registrou aumento acentuado de aproximadamente 100%, em 2016 e, em 2017, atingiu valores superiores a 100%, em 2017. No entanto, não retorna aos valores registrados em 2006.

O estado do Amazonas sofreu ligeira elevação de IPA em 2007 em relação a 2006, mas a partir desse ano, registrou quedas consistentes até 2011. Em 2012, passou a oscilar até 2014 e de 2015 a 2017, apresentou reduções contínuas, atingindo valores inferiores aos de 2011.

O Amapá apresentou relevante queda da doença de 2006 a 2008. Em seguida, os valores de IPA apresentaram oscilações relevantes até 2015, com queda consistente em 2016. Em 2017, apresentou IPA zero.

O Maranhão, que já apresentava IPA baixo em 2006, registrou somente quedas até 2008, para então oscilar até 2014, quando passou a recuar até 2017, sem registros de casos confirmados no ano.

O estado do Mato Grosso, que inicia 2006 com IPA baixo, mostrou recuos nos valores do índice até 2010. Entretanto, apresentou oscilações no período que compreende de 2011 a 2015. Durante os anos 2016 e 2017, IPA apresentou declínio.

Pará, com IPA médio, apresentou recuos entre 2006 e 2008, mas com aumentos relevantes em 2009 e 2010, quando passou a recuar continuamente entre 2011 e 2015. Em 2016, IPA apresentou elevação e queda em 2017.

Rondônia registrou valores elevados de IPA, em 2006 e durante oito anos consecutivos, mostrou quedas contínuas. Entretanto, de 2015 a 2016, os valores de IPA aumentaram, com redução expressiva em 2017.

Apesar de relevantes reduções entre 2006 e 2008, Roraima manteve IPA elevado. Houve aumento do indicador em 2009, tendo quase dobrado em 2010. Recuou de modo acentuado de 2011 até 2013, elevando-se em 2014. Seguiram-se reduções até 2017, com IPA atingindo nível bem reduzido neste ano.

O Tocantins apresentou oscilações em todo o período de estudo, porém seu IPA manteve-se constantemente baixo ao longo dos anos.

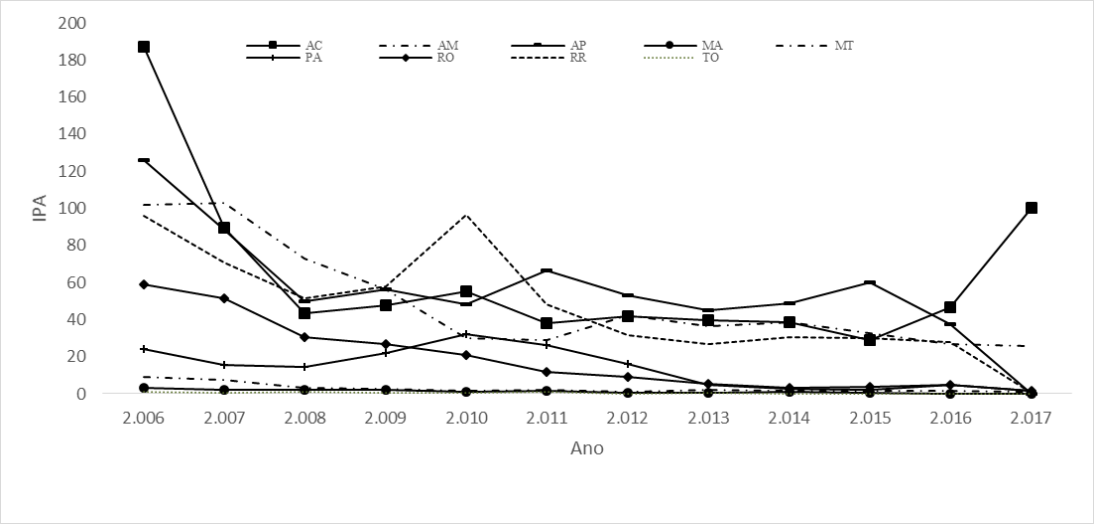
Em 2017, os valores de IPA dos estados AC e AM foram muito superiores aos dos demais estados da Amazônia Legal, atingindo valores 25 a 100 vezes maiores, respectivamente, do que os valores de IPA dos demais estados da região.

Tabela 1 - Variação de IPA médio dos municípios da Amazônia Legal classificados como de infecção, segundo unidade da Federação. 2006 a 2017

Unidade da Federação	IPA											
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
AC	186,89	89,4	43,26	47,47	55,35	38,11	41,73	39,64	38,8	28,78	46,47	100,15
AM	101,81	102,77	73,16	56,35	29,92	28,74	42,37	36,3	38,47	32,63	26,91	25,6
AP	125,93	88,32	50,02	56,03	48,41	66,45	52,82	44,83	48,65	60,22	37,73	0
MA	3,11	2,38	1,98	2,35	1,2	1,42	0,71	0,48	0,93	0,28	0,23	0
MT	9,06	7,72	3,15	2,39	1,72	1,86	1,2	2,22	1,42	1,61	1,33	0,86
PA	24,09	15,34	14,43	22	32,35	26,29	16,2	4,84	2,67	1,9	5,06	1,85
RO	58,94	51,66	30,7	26,85	21	11,79	8,93	5,52	3,39	3,91	4,76	1,52
RR	95,87	70,9	51,2	57,96	96,24	48,32	31,66	26,9	30,42	29,99	27,84	0,25
TO	0,8	0,72	1,25	0,51	0,36	1,26	0,17	0,55	0,19	0	0,18	0
Total	67,39	47,69	29,9	30,21	31,84	24,92	21,75	17,92	18,33	19,91	16,72	21,7
Total ajustado	38,94	32,66	23,74	23,07	23,08	19,72	18,42	14,03	15,12	15,32	14,98	30,23

*IPA médio dos municípios que foram apontados como município de infecção da Amazônia Legal por unidade da Federação.

Figura 6 - Variação de IPA, segundo estados da Amazônia Legal. Período: 2006 - 2017.



Fonte: SIVEP – Malária, 2018.

Os testes estatísticos realizados (teste *Augmented Dickey-Fuller*) indicaram que o método para verificar a evolução de série temporal da malária não seria o mais indicado, dada a impossibilidade de cumprimento do princípio de estacionariedade da tendência temporal de IPA no período do estudo. Resultados do teste ADF demonstraram a não estacionariedade observada na tendência de IPA. No entanto, através da análise de regressão linear múltipla, foi possível verificar a existência de efeitos consistentes sobre o desfecho ao longo do período do estudo, como os efeitos das variáveis: Índice de Gini, percentual de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados, proporção de domicílios sem banheiro ou sanitário sobre IPA.

5.2 ESTUDO DA VIABILIDADE DE EMPREGO DA ANÁLISE TEMPORAL

A análise de séries temporais representa uma valiosa ferramenta para o planejamento de ações e estratégias relacionadas à variável, no caso deste estudo, o número de casos de malária. Conhecer o comportamento de uma variável permite identificar os períodos de elevação ou queda e mesmo antecipar observações futuras, baseando-se no passado da variável. Há uma dependência na estrutura das observações em séries temporais, ou seja, observações em dado instante estão relacionadas às observações passadas. É a chamada autocorrelação, cuja identificação pode ser realizada através da Função de Autocorrelação, ACF (Autocorrelation Funcion). Tendência de uma série temporal representa o comportamento da variável em determinado período de tempo. Séries temporais que apresentam tendência e/ou sazonalidade, são consideradas não estacionárias e requerem o emprego de técnicas específicas. Compreendendo o comportamento da variável ao longo do tempo, seleciona-se o modelo mais adequado.

O p-valor de 0,99 do teste *Augmented Dickey-Fuller* (ADF) sugeriu que a tendência de temporalidade do índice parasitário anual (IPA) não foi estacionária, não atendendo o pressuposto de que seja, para realização de modelagens como ARIMA (*AutoRegressive Integrated Moving Average*). Como podemos observar nas Figuras 7 e 8, os “picos” apresentados indicaram que a tendência de IPA não foi estacionária. A Figura 9 também permitiu observar o mesmo.

Figura 7 - Função de Autocorrelação (ACF – Autocorrelation Funcion) parcial

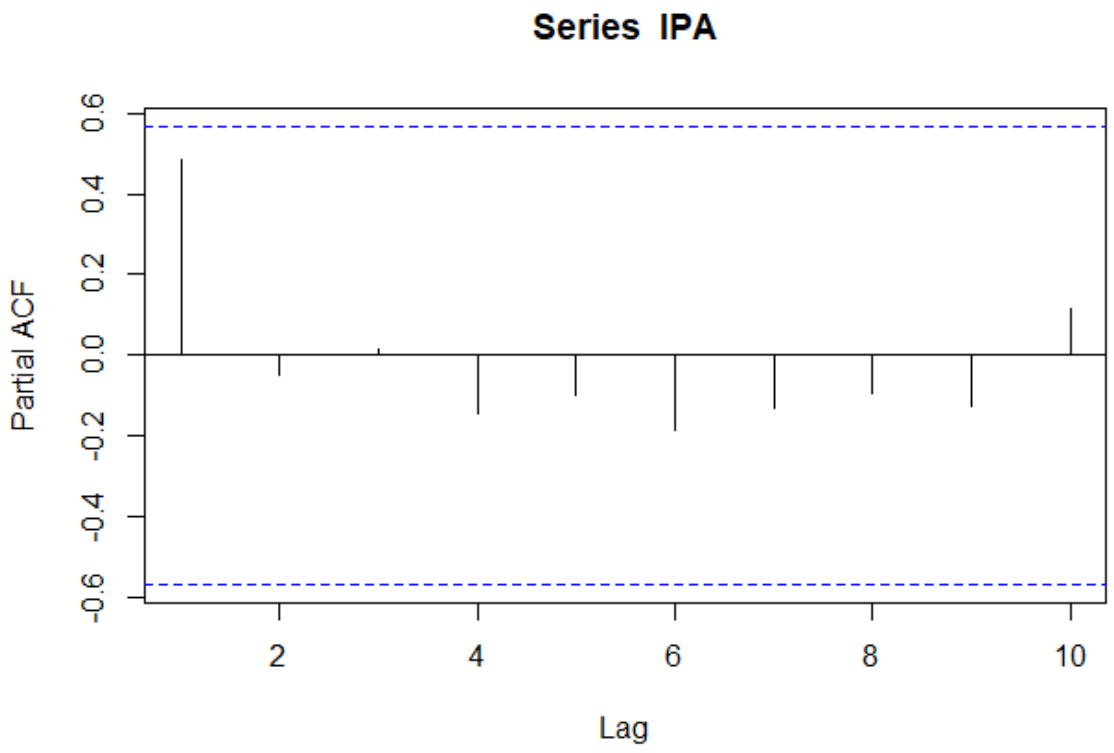


Figura 8 - Função de Autocorrelação (ACF – Autocorrelation Funcion)

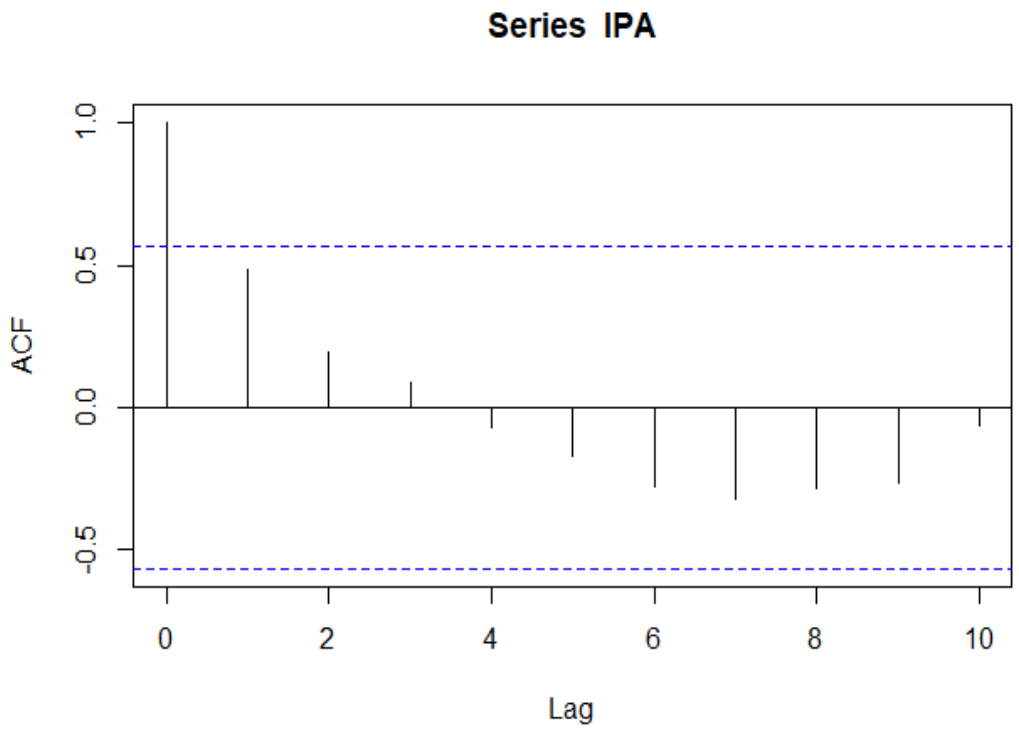
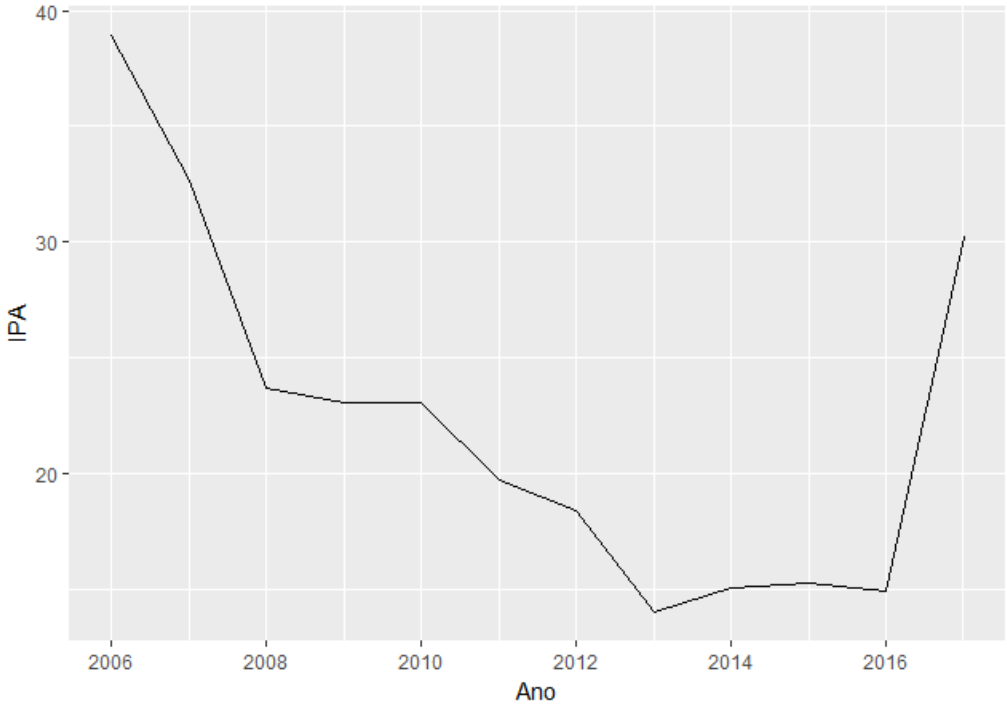


Figura 9 - Variação de IPA da malária em municípios endêmicos, com transmissão ativa, no período que compreende de 2006 a 2017, Amazônia Legal, Brasil



5.3 ANÁLISE DOS FATORES DEMOGRÁFICOS, SOCIOECONÔMICOS E AMBIENTAIS NA INCIDÊNCIA DA MALÁRIA

Os dados demográficos, socioeconômicos e ambientais estão agregados por estados, contemplando valores dos anos 2000 e 2010. Todos os municípios da Amazônia Legal (grupo um) estão representados na tabela 2 e os municípios que possuem IPA médio e alto (grupo dois), na tabela 3. Analisando o PIB, verificou-se que a variação percentual média no grupo um (IPA geral) foi 1,48 vezes o valor do grupo dois (IPA médio e alto).

Considerando os anos 2000 e 2010, verificamos que dos nove estados da Amazônia Legal no grupo IPA geral, os estados AM, MA, MT, PA, RO e TO apresentaram queda no Índice de Gini, AC e AP mantiveram os mesmos valores e RR assinalou aumento. No grupo municípios com IPA médio e alto, houve aumento nos valores de Índice de Gini em quatro estados da região (MA, MT,

PA e RR) e queda em dois (AM e RO). A variação percentual média no grupo um foi 4,7 vezes o valor do grupo dois.

A renda média domiciliar *per capta* cresceu de forma mais rápida no grupo um do que no grupo dois. O grupo um apresentou variação percentual média 1,17 vezes o valor do grupo dois, sendo que em média, o grupo um já apresentava valores mais altos deste indicador.

A variação percentual média da proporção população com renda menor ¼ do salário-mínimo declinou nos dois grupos na comparação dos anos 2000 com 2010, sendo que a velocidade de redução foi maior no grupo um (todos os municípios) do que no grupo dois (municípios com IPA médio e alto). A variação percentual média do grupo IPA geral foi 1,28 vezes o valor do grupo dois.

Para a variável taxa de desemprego 16 anos e mais, a queda foi unânime em todos os estados do grupo um, mas no grupo dois, a redução deste indicador somente não ocorreu nos estados MA e MT, que apresentaram elevação no período, especialmente MA. A variação percentual média no grupo todos os municípios representou 1.27 vezes o valor do grupo dois.

A variável percentual de domicílios particulares permanentes sem banheiro nem sanitário no grupo dois foi 1,01 vezes o valor do grupo um. Ambos os grupos apresentaram queda no indicador no ano 2000 em comparação a 2010.

A variação percentual média de médicos por mil habitantes aumentou em todos os estados nos dois grupos, exceto no estado do MT que mostrou queda do indicador no grupo dois. A variação percentual média de médicos por mil habitantes no grupo municípios com IPA médio e alto foi 2.22 vezes o valor do grupo um. Apesar de o grupo dois apresentar melhor variação percentual média comparando 2000 com 2010, seus valores permanecem, em média, piores do que os valores do grupo um em 2010.

O IDHM subiu em todos os estados dos dois grupos na comparação entre 2000 e 2010, mas a variação percentual média do grupo dois foi 1,09 vezes o valor do grupo um.

A variação percentual média da população em domicílios com água encanada no grupo dois foi 2,57 vezes o valor do grupo um. Apesar do grande avanço nos dados do grupo dois, verificamos que os seus valores permanecem, em média, aquém dos indicadores do grupo um.

Para a variável percentual da população que vive em domicílios com banheiro e água encanada, o grupo dois apresentou variação percentual média superior em relação à do grupo um (182,30% versus 108,97%). A variação percentual média do grupo dois foi 1,67 vezes o

valor do grupo um e ainda assim, os indicadores do grupo de municípios com IPA médio e alto permaneceram menores do que os do grupo IPA geral.

A variação percentual média da população que vive em domicílios com energia elétrica no grupo dois foi 1,28 vezes o valor do grupo um, comparando 2000 com 2010. Mesmo diante de maior variação, o grupo dois continua com valores piores do que os do grupo um em 2010.

A variação percentual média da população em domicílios com densidade > 2 acusou queda em ambos os grupos entre os anos 2000 e 2010, mas a velocidade de queda no indicador, foi maior no grupo 1 do que no 2. A variação percentual média do grupo um foi 1,02 vezes o valor do grupo dois em 2010.

A variação percentual média de pessoas em domicílios em que ninguém tem fundamental completo de ambos os grupos ficaram próximas nos períodos considerados. Todos os estados dos dois grupos mostraram redução no indicador, mas o grupo um apresentou melhor desempenho do que o grupo dois. A variação percentual média do grupo um foi 1,07 vezes o valor do grupo dois quando 2000 é comparado à 2010.

A variação percentual média de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados do grupo um foi 1,59 vezes a variação percentual média do grupo dois.

A variação percentual média da população de 18 anos ou mais com fundamental completo do grupo dois foi 1,34 vezes o valor do grupo um, ou seja, a velocidade da variação percentual média foi maior no grupo dois do que no grupo um, contudo, o grupo um permanece com um número maior da população de 18 anos ou mais com fundamental completo.

Tabela 2 - Indicadores socioeconômicos dos municípios da Amazônia Legal classificados como de infecção, segundo unidade da Federação, 2000 e 2010

	Unidade da Federação (n = 641)																		
	AC		AM		AP		MA		MT		PA		RO		RR		TO		Variação
Indicador	2000	2010	2000	2010	2000	2010	2000	2010	2000	2010	2000	2010	2000	2010	2000	2010	2000	2010	% média
Densidade demográfica	-	5,54	-	5,53	-	9,39	-	45,14	-	7,66	-	54,94	-	8,01	-	4,49	-	12,81	-
Produto interno bruto per capita	6.630,49	8.350,50	4.435,60	5.772,23	8.593,35	10.350,92	3.081,91	4.149,35	13.517,35	16.556,50	4.734,20	7.751,54	7.942,11	11.882,65	7.528,28	9.595,10	5.309,12	8.382,49	36,93
Índice de Gini da renda domiciliar per capita	0,61	0,61	0,64	0,63	0,62	0,62	0,57	0,56	0,59	0,53	0,59	0,58	0,59	0,54	0,63	0,66	0,60	0,56	-2,98
Renda média domiciliar per capita	214,23	314,69	162,40	242,51	261,11	381,47	140,90	230,61	491,60	567,84	228,36	292,40	368,92	483,13	258,17	308,77	225,49	376,27	40,77
% população com renda < 1/4 SM	57,01	42,60	67,64	51,35	52,74	38,27	69,14	47,35	25,55	16,69	54,55	41,45	34,63	20,94	51,26	46,90	54,75	31,11	-28,69
Taxa de desemprego 16a e+	8,68	5,81	12,55	7,50	17,96	11,85	7,87	7,22	8,82	5,38	9,92	7,78	6,81	4,75	15,38	8,98	11,97	8,26	-31,00
Taxa de trabalho infantil	15,73	13,59	14,68	16,39	9,34	11,10	15,87	12,04	17,82	12,98	15,61	13,78	22,56	17,97	13,33	16,53	18,84	9,67	-10,13
% de domicílios particulares permanentes sem banheiro nem sanitário	37,51	16,95	25,53	13,10	11,50	4,18	48,95	18,01	13,59	2,74	16,78	6,38	17,16	2,64	25,02	16,15	37,33	12,67	-62,04
% domicílios em situação rural	56,87	47,24	52,55	45,03	36,24	31,25	53,29	48,14	36,21	34,14	53,11	48,72	54,84	47,84	55,61	55,97	37,38	33,65	-10,08
Médicos por 1.000 habitantes	0,40	0,55	0,26	0,35	0,39	0,49	0,27	0,37	0,53	0,58	0,24	0,30	0,34	0,43	0,40	0,46	0,56	0,61	23,97
Índice de Desenvolvimento Humano Municipal	0,42	0,59	0,40	0,57	0,49	0,64	0,40	0,58	0,54	0,69	0,43	0,58	0,48	0,64	0,49	0,61	0,46	0,64	35,55
% da população em domicílios com água encanada	19,96	77,40	26,92	58,24	40,02	82,33	19,02	80,78	64,28	92,69	26,46	79,19	50,49	94,60	42,42	82,10	37,62	90,55	155,51
% da população em domicílios com banheiro e água encanada	15,14	35,11	14,93	36,20	26,02	48,51	13,26	39,24	60,13	87,01	18,74	44,73	39,97	79,52	39,19	51,19	33,22	70,13	108,97
% da população em domicílios com energia elétrica	51,67	82,36	63,87	82,92	84,18	94,51	72,87	94,70	79,05	96,04	63,55	87,81	71,89	95,88	66,06	76,06	68,40	92,28	30,51
% da população em domicílios com densidade > 2	67,04	52,68	77,96	66,90	73,89	60,33	60,20	44,94	38,23	26,17	63,73	51,31	39,59	23,71	66,86	61,21	50,89	34,96	-23,35
% de pessoas em domicílios em que ninguém tem fundamental completo	70,45	46,20	68,40	42,49	54,14	28,96	71,37	41,77	56,30	32,57	66,98	43,45	64,15	38,66	55,65	38,92	60,48	34,86	-38,86
Esperança de vida ao nascer	66,30	70,99	65,56	70,92	67,22	72,03	62,17	69,37	69,43	74,09	67,48	71,48	66,51	72,33	67,08	72,88	64,89	71,98	8,33
% de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	38,57	34,89	46,51	37,61	46,29	33,99	31,30	31,66	20,74	7,22	54,02	38,98	32,08	11,27	27,88	23,70	25,16	13,20	-30,50
Taxa de envelhecimento	3,46	4,10	3,28	4,00	2,64	3,34	5,02	6,26	3,52	5,41	3,77	4,73	3,34	5,37	2,78	3,69	4,81	6,47	33,24
% de 18 anos ou mais com fundamental completo	18,39	35,71	17,51	35,85	28,18	48,44	15,38	34,20	24,77	43,88	18,29	34,68	19,41	37,55	25,34	40,42	22,54	41,76	88,68

Tabela 3 - Indicadores socioeconômicos dos municípios de infecção da Amazônia Legal com IPA médio e alto, segundo unidade da Federação, 2000 e 2010

	Unidade da Federação - Municípios de Infecção com IPA médio (10,0 a 49,9) e alto (maior ou igual a 50,0) em 2010 (n = 132)																		
	AC		AM		AP		MA		MT		PA		RO		RR		TO		Variação
Indicador	2000	2010	2000	2010	2000	2010	2000	2010	2000	2010	2000	2010	2000	2010	2000	2010	2000	2010	% média
Densidade demográfica	-	4,26	-	2,27	-	8,39	-	11,07	-	0,85	-	7,52	-	5,38	-	1,24	-	-	-
Produto interno bruto per capita	6.273,44	7.590,87	4.476,31	5.654,62	9.869,63	11.020,01	5.029,36	3.473,11	9.358,17	11.537,58	3.825,49	6.539,97	7.891,14	12.141,89	7.318,87	8.993,50	-	-	24,88
Índice de Gini da renda domiciliar per capita	0,62	0,62	0,65	0,63	0,63	0,63	0,55	0,57	0,57	0,59	0,59	0,60	0,61	0,54	0,64	0,66	-	-	-0,63
Renda média domiciliar per capita	171,61	254,85	154,69	236,59	263,84	402,99	127,50	181,91	390,75	466,94	208,93	260,04	406,74	485,07	234,53	277,11	-	-	34,78
% população com renda < 1/4 SM	63,67	49,04	68,78	51,46	52,85	36,35	73,33	53,59	30,10	27,68	58,84	48,21	33,82	20,87	53,53	49,20	-	-	-22,35
Taxa de desemprego 16a e+	8,47	6,05	13,64	6,85	21,70	11,02	7,01	9,72	4,79	4,82	9,37	6,89	7,72	4,68	15,47	9,10	-	-	-24,42
Taxa de trabalho infantil	15,92	16,03	13,55	17,19	8,47	12,02	24,07	11,70	29,03	20,27	15,65	15,67	19,81	16,96	13,58	17,16	-	-	-0,01
% de domicílios particulares permanentes sem banheiro nem sanitário	32,97	19,93	28,11	14,40	13,35	4,47	57,52	8,85	21,49	3,25	20,25	8,07	17,35	3,27	26,52	17,25	-	-	-62,58
% domicílios em situação rural	61,80	53,49	52,86	45,26	39,91	33,62	52,62	46,69	46,04	40,29	61,50	54,89	46,68	41,33	59,46	59,80	-	-	-11,12
Médicos por 1.000 habitantes	0,41	0,51	0,23	0,33	0,34	0,42	0,12	0,45	0,35	0,29	0,17	0,19	0,30	0,46	0,35	0,39	-	-	53,12
Índice de Desenvolvimento Humano Municipal	0,39	0,57	0,38	0,55	0,50	0,65	0,32	0,52	0,47	0,64	0,39	0,55	0,48	0,63	0,48	0,60	-	-	38,93
% da população em domicílios com água encanada	14,55	68,67	25,45	58,32	36,22	82,81	4,01	82,46	34,67	91,79	21,45	68,67	43,10	94,46	39,91	80,91	-	-	399,12
% da população em domicílios com banheiro e água encanada	11,96	25,84	14,77	34,60	28,63	48,10	3,32	25,91	28,25	74,74	12,74	33,81	35,83	70,50	36,78	48,47	-	-	182,30
% da população em domicílios com energia elétrica	46,74	77,33	63,24	82,04	81,47	93,11	68,93	90,66	49,49	82,31	52,56	81,16	69,69	94,02	63,72	74,40	-	-	39,17
% da população em domicílios com densidade > 2	72,16	55,81	77,94	66,65	72,09	59,66	71,91	51,31	52,05	29,37	71,36	60,31	45,19	29,91	67,66	62,38	-	-	-22,96
% de pessoas em domicílios em que ninguém tem fundamental completo	71,95	46,94	70,61	46,52	53,45	29,30	85,39	53,68	71,68	40,82	73,66	51,28	62,67	40,18	57,68	40,76	-	-	-36,23
Esperança de vida ao nascer	65,31	70,19	65,38	70,71	67,35	71,94	60,85	67,15	68,14	73,92	67,13	71,46	66,42	72,21	66,98	72,81	-	-	8,15
% de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	47,72	42,34	44,85	37,39	47,92	35,20	39,23	53,32	43,65	18,42	56,11	47,93	36,82	18,58	28,88	25,10	-	-	-19,20
Taxa de envelhecimento	3,00	3,54	3,04	3,84	2,70	3,33	2,45	3,85	1,96	2,95	3,14	3,85	2,89	4,45	2,80	3,72	-	-	35,69
% de 18 anos ou mais com fundamental completo	16,84	34,58	15,89	32,86	29,28	47,59	6,41	26,50	18,01	37,98	14,14	28,84	20,83	37,97	23,42	38,40	-	-	118,65

5.4 REDUÇÃO DE DIMENSIONALIDADE E RESULTADOS DESCRITIVOS

Na Análise de Componentes Principais (PCA), o banco de dados de 2010 foi utilizado como padrão ouro. As variáveis foram divididas em grupos e em seguida, foi possível verificar através da análise, quais variáveis estavam mais próximas. No caso de duas ou mais variáveis terem se mostrado altamente correlacionadas (segundo coeficiente de correlação linear de Pearson), foi selecionada aquela que melhor apresentasse correlação com o desfecho, entendendo que variáveis muito parecidas contribuem pouco para o modelo. Após a análise de redução de dimensionalidade inicial, 21 variáveis permaneceram para a etapa de modelagem (**Figuras 10 e 11**).

Figura 10 - Resultados do PCA – variáveis iniciais levantadas

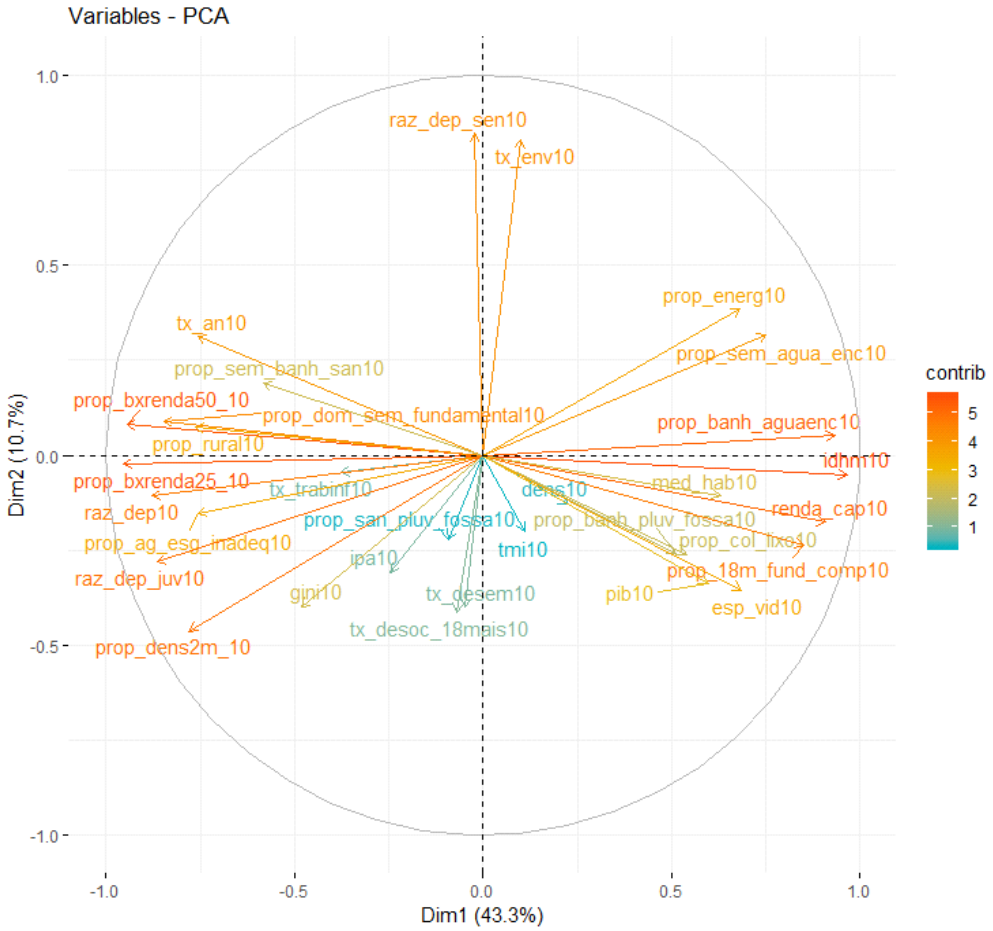
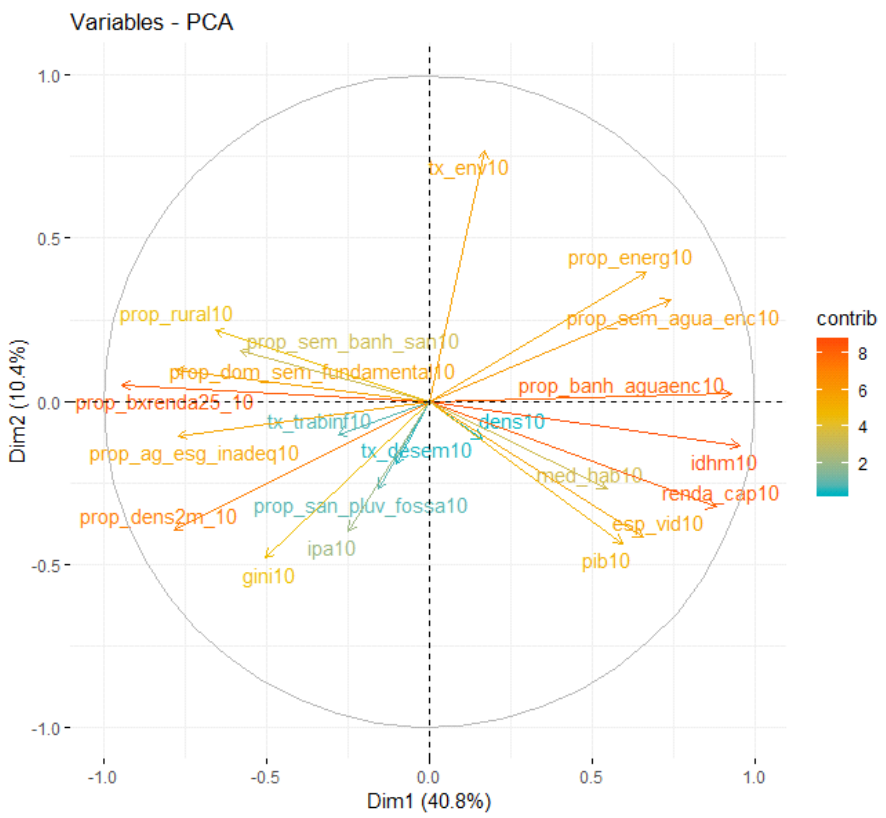


Figura 11 - Resultados do PCA – variáveis selecionadas



Na Tabela 4, verificamos a correlação entre as variáveis mantidas para as etapas posteriores de modelagem.

Tabela 4 - Matriz de correlação das variáveis selecionadas. Coeficiente de correlação linear de Pearson

	Densidade demográfica	Taxa de analfabetismo	Índice de Gini da renda domiciliar per capita	Renda média domiciliar per capita	% população com renda < 1/4 SM	% população com renda < 1/2 SM	Taxa de desemprego 16a e+
Densidade demográfica	1,00						
Taxa de analfabetismo	-0,18	1,00					
Índice de Gini da renda domiciliar per capita	-0,09	0,29	1,00				
Renda média domiciliar per capita	0,15	-0,70	-0,26	1,00			
% população com renda < 1/4 SM	-0,16	0,71	0,55	-0,89	1,00		
% população com renda < 1/2 SM	-0,14	0,72	0,43	-0,96	0,96	1,00	
Taxa de desemprego 16a e+	0,15	-0,01	0,08	-0,13	0,10	0,14	1,00
Taxa de trabalho infantil	-0,18	0,15	0,19	-0,23	0,29	0,24	-0,26
% da população em domicílios com coleta de lixo	0,06	-0,49	-0,12	0,51	-0,53	-0,53	0,03
% de domicílios particulares permanentes sem banheiro/sanitário	-0,10	0,70	0,45	-0,49	0,59	0,53	-0,04
% de domicílios particulares permanentes com banheiro ou fossa	0,29	-0,41	-0,09	0,46	-0,39	-0,42	0,11
% de domicílios particulares com banheiro - rede geral/pluvial/ fossa séptica	0,07	0,09	0,16	-0,06	0,11	0,10	0,04
% domicílios em situação rural	-0,21	0,47	0,34	-0,70	0,73	0,71	-0,07
Índice de Desenvolvimento Humano Municipal	0,21	-0,76	-0,38	0,90	-0,91	-0,91	-0,02
Taxa de desocupação - 18 anos ou mais	0,15	0,00	0,12	-0,15	0,13	0,16	0,98
% da população em domicílios com água encanada	0,10	-0,44	-0,46	0,61	-0,74	-0,67	-0,13
% da população em domicílios com banheiro e água encanada	0,15	-0,68	-0,43	0,86	-0,91	-0,91	-0,06
% da população em domicílios com energia elétrica	0,15	-0,37	-0,57	0,48	-0,64	-0,53	-0,02
% da população em domicílios com densidade > 2	-0,05	0,39	0,51	-0,68	0,78	0,75	0,23
% de domicílios em que ninguém tem fundamental completo	-0,28	0,75	0,37	-0,70	0,74	0,72	-0,12
Esperança de vida ao nascer	0,10	-0,68	-0,12	0,71	-0,64	-0,73	-0,03
% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	-0,14	0,41	0,22	-0,70	0,71	0,74	0,10
Taxa de envelhecimento	0,02	0,16	-0,28	-0,11	-0,04	0,05	-0,11
% de 18 anos ou mais com fundamental completo	0,33	-0,75	-0,29	0,77	-0,75	-0,76	0,12
Índice parasitário anual - IPA	**-0,06**	**0,13**	**0,20**	**-0,12**	**0,18**	**0,14**	**-0,03**
Taxa de Mortalidade Infantil	0,24	-0,14	0,06	0,11	-0,08	-0,06	0,13
Produto interno bruto per capita	0,02	-0,48	-0,18	0,64	-0,56	-0,64	0,00
Razão de dependência juvenil	-0,19	0,58	0,54	-0,73	0,84	0,79	0,09
Razão de dependência senil	-0,02	0,25	-0,23	-0,21	0,06	0,15	-0,14
Razão de dependência	-0,19	0,64	0,50	-0,78	0,86	0,83	0,06
Médicos por 1.000 habitantes	0,21	-0,38	-0,10	0,65	-0,53	-0,58	-0,05

– continua –

	Taxa de trabalho infantil	% da população em domicílios com coleta de lixo	% de domicílios particulares permanentes sem banheiro nem sanitário	% de domicílios particulares permanentes com banheiro ou fossa	% de domicílios particulares com banheiro - rede geral/pluvial/ fossa	% domicílios em situação rural	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
Densidade demográfica							
Taxa de analfabetismo							
Índice de Gini da renda domiciliar per capita							
Renda média domiciliar per capita							
% população com renda < 1/4 SM							
% população com renda < 1/2 SM							
Taxa de desemprego 16a e+							
Taxa de trabalho infantil	1,00						
% da população em domicílios com coleta de lixo	-0,13	1,00					
% de domicílios particulares permanentes sem banheiro/sanitário	0,16	-0,43	1,00				
% de domicílios particulares permanentes com banheiro ou fossa	-0,28	0,29	-0,29	1,00			
% de domicílios particulares com banheiro - rede geral/pluvial/ fossa séptica	-0,01	-0,14	0,08	0,28	1,00		
% domicílios em situação rural	0,38	-0,32	0,39	-0,46	-0,04	1,00	
Índice de Desenvolvimento Humano Municipal	-0,36	0,51	-0,54	0,50	-0,07	-0,75	1,00
Taxa de desocupação - 18 anos ou mais	-0,27	0,04	-0,02	0,10	0,04	-0,05	-0,05
% da população em domicílios com água encanada	-0,30	0,31	-0,36	0,26	-0,12	-0,52	0,69
% da população em domicílios com banheiro e água encanada	-0,27	0,54	-0,51	0,41	-0,18	-0,68	0,88
% da população em domicílios com energia elétrica	-0,42	0,18	-0,41	0,28	0,00	-0,56	0,63
% da população em domicílios com densidade > 2	0,24	-0,31	0,33	-0,19	0,17	0,51	-0,71
% de domicílios em que ninguém tem fundamental completo	0,41	-0,40	0,49	-0,53	0,00	0,69	-0,91
Esperança de vida ao nascer	-0,17	0,49	-0,47	0,38	-0,14	-0,44	0,70
% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	0,23	-0,36	0,05	-0,38	0,04	0,59	-0,73
Taxa de envelhecimento	-0,17	-0,12	0,09	0,01	-0,14	-0,06	0,10
% de 18 anos ou mais com fundamental completo	-0,40	0,44	-0,49	0,59	0,02	-0,71	0,91
Índice parasitário anual - IPA	**0,13**	**-0,03**	**0,05**	**-0,11**	**0,01**	**0,16**	**-0,22**
Taxa de Mortalidade Infantil	-0,10	0,09	-0,10	0,15	0,03	-0,16	0,11
Produto interno bruto per capita	-0,14	0,38	-0,31	0,34	0,06	-0,43	0,57
Razão de dependência juvenil	0,35	-0,41	0,47	-0,33	0,17	0,55	-0,77
Razão de dependência senil	-0,13	-0,18	0,16	-0,06	-0,16	0,06	-0,01
Razão de dependência	0,32	-0,45	0,51	-0,34	0,13	0,57	-0,79
Médicos por 1.000 habitantes	-0,26	0,29	-0,23	0,45	0,01	-0,56	0,64

– continua –

	Taxa de desocupação - 18 anos ou mais	% da população em domicílios com água encanada	% da população em domicílios com banheiro e água encanada	% da população em domicílios com energia elétrica	% da população em domicílios com densidade > 2	% de domicílios em que ninguém tem fundamental completo	Esperança de vida ao nascer
Densidade demográfica							
Taxa de analfabetismo							
Índice de Gini da renda domiciliar per capita							
Renda média domiciliar per capita							
% população com renda < 1/4 SM							
% população com renda < 1/2 SM							
Taxa de desemprego 16a e+							
Taxa de trabalho infantil							
% da população em domicílios com coleta de lixo							
% de domicílios particulares permanentes sem banheiro/sanitário							
% de domicílios particulares permanentes com banheiro ou fossa							
% de domicílios particulares com banheiro - rede geral/pluvial/ fossa séptica							
% domicílios em situação rural							
Índice de Desenvolvimento Humano Municipal							
Taxa de desocupação - 18 anos ou mais	1,00						
% da população em domicílios com água encanada	-0,16	1,00					
% da população em domicílios com banheiro e água encanada	-0,08	0,72	1,00				
% da população em domicílios com energia elétrica	-0,04	0,66	0,59	1,00			
% da população em domicílios com densidade > 2	0,26	-0,78	-0,78	-0,66	1,00		
% de domicílios em que ninguém tem fundamental completo	-0,10	-0,56	-0,71	-0,63	0,50	1,00	
Esperança de vida ao nascer	-0,04	0,36	0,68	0,16	-0,40	-0,53	1,00
% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	0,11	-0,64	-0,85	-0,47	0,68	0,58	-0,50
Taxa de envelhecimento	-0,11	0,23	0,11	0,37	-0,38	-0,14	-0,20
% de 18 anos ou mais com fundamental completo	0,10	0,52	0,72	0,53	-0,45	-0,96	0,60
Índice parasitário anual - IPA	**-0,02**	**-0,27**	**-0,22**	**-0,27**	**0,29**	**0,24**	**0,00**
Taxa de Mortalidade Infantil	0,14	0,03	0,05	0,04	0,02	-0,14	0,04
Produto interno bruto per capita	-0,01	0,34	0,54	0,25	-0,36	-0,45	0,52
Razão de dependência juvenil	0,11	-0,72	-0,82	-0,69	0,86	0,64	-0,49
Razão de dependência senil	-0,15	0,16	0,01	0,27	-0,30	-0,02	-0,27
Razão de dependência	0,08	-0,70	-0,83	-0,65	0,81	0,64	-0,55
Médicos por 1.000 habitantes	-0,06	0,38	0,54	0,33	-0,42	-0,58	0,46

– continua –

	% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	Taxa de envelhecimento	% de 18 anos ou mais com fundamental completo	**Índice parasitário anual - IPA**	Taxa de Mortalidade Infantil	Produto interno bruto per capita	Razão de dependência juvenil	Razão de dependência senil	Razão de dependência	Médicos por 1.000 habitantes
Densidade demográfica										
Taxa de analfabetismo										
Índice de Gini da renda domiciliar per capita										
Renda média domiciliar per capita										
% população com renda < 1/4 SM										
% população com renda < 1/2 SM										
Taxa de desemprego 16a e+										
Taxa de trabalho infantil										
% da população em domicílios com coleta de lixo										
% de domicílios particulares permanentes sem banheiro/sanitário										
% de domicílios particulares permanentes com banheiro ou fossa										
% de domicílios particulares com banheiro - rede geral/pluvial/ fossa séptica										
% domicílios em situação rural										
Índice de Desenvolvimento Humano Municipal										
Taxa de desocupação - 18 anos ou mais										
% da população em domicílios com água encanada										
% da população em domicílios com banheiro e água encanada										
% da população em domicílios com energia elétrica										
% da população em domicílios com densidade > 2										
% de domicílios em que ninguém tem fundamental completo										
Esperança de vida ao nascer										
% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	1,00									
Taxa de envelhecimento	-0,19	1,00								
% de 18 anos ou mais com fundamental completo	-0,59	0,00	1,00							
Índice parasitário anual - IPA	**0,24**	**-0,27**	**-0,20**	**1,00**						
Taxa de Mortalidade Infantil	0,00	-0,04	0,17	**-0,04**	1,00					
Produto interno bruto per capita	-0,44	-0,26	0,52	**-0,05**	0,05	1,00				
Razão de dependência juvenil	0,66	-0,28	-0,59	**0,27**	-0,06	-0,41	1,00			
Razão de dependência senil	-0,11	0,98	-0,12	**-0,23**	-0,06	-0,32	-0,16	1,00		
Razão de dependência	0,65	-0,08	-0,62	**0,23**	-0,07	-0,48	0,98	0,05	1,00	
Médicos por 1.000 habitantes	-0,50	0,07	0,65	**-0,13**	0,11	0,39	-0,42	-0,01	-0,43	1,00

5.5 REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA - RESULTADOS

Realizadas as remoções das variáveis através de PCA, análise de correlação e durante o processo de modelagem, permaneceram no estudo seis variáveis independentes: (1) Índice de Gini, (2) percentual da população com renda inferior a um quarto do valor do salário mínimo nacional (1/4 S/M), (3) proporção de domicílios particulares permanentes, sem banheiro sanitário, (4) percentual de domicílios habitados por pessoas sem o ensino fundamental completo, (5) percentual de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados, (6) percentual da população de 18 anos ou mais com ensino fundamental completo. A variável de desfecho ou dependente foi IPA.

Foram empregados modelos de regressão linear multivariada para construir estruturas de correlações entre as seis variáveis independentes e os valores de IPA do período que compreende os anos de 2006 a 2017, de 641 municípios da Amazônia Legal. O objetivo dessa etapa de modelagem foi verificar os efeitos das variáveis demográficas, socioeconômicas e ambientais sobre a variável dependente, IPA, índice utilizado como indicador anual da intensidade da transmissão da malária na população (**Tabela 5**).

Identificou-se significância estatística ($p<0,5$) para o efeito da variável Índice de Gini no grupo todos os municípios em todos os anos do período estudado: de 2006 a 2017. A significância estatística não foi identificada no grupo de municípios com IPA médio e alto.

A elevação de uma unidade no Índice de Gini é muito impactante, de modo que quando ocorre alteração de uma unidade neste índice, um acentuado aumento no número de casos de malária é aguardado.

Um aumento de uma unidade no Índice de Gini no grupo todos os municípios, em 2006, significa esperar um aumento de 392 casos de malária a cada 1.000 habitantes.

Em 2016, o aumento de uma unidade no Índice de Gini no grupo todos os municípios, implica em esperar um aumento de 127 casos de malária a cada 1000 habitantes.

Para a variável percentual de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados, foi encontrada significância estatística no seu efeito sobre IPA no grupo todos os municípios nos anos de 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2016, 2017. Também foi identificada significância estatística no efeito desta variável sobre IPA

no grupo municípios com IPA médio e alto nos anos: 2006, 2007, 2010, 2011, 2012, 2013, 2016, 2017.

No grupo de municípios com IPA médio e alto em 2006, para cada aumento de 1% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados é esperado aumento de 35 casos de malária para cada 10.000 habitantes.

Analisando o ano de 2010, para cada aumento de 1% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados, é esperado aumento de 22 casos de malária a cada 10.000 habitantes no grupo de municípios com IPA médio e alto.

Em 2011, no grupo de municípios com IPA médio e alto, para cada aumento de 1% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados, é esperado aumento de 21 casos de malária para cada 10.000 habitantes.

Para cada aumento de 1% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados no grupo dos municípios com IPA médio e alto, é esperado aumento de 24 casos de malária para cada 10.000 habitantes em 2012.

Em 2017, para cada aumento de 1% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados no grupo dos municípios com IPA médio e alto, é esperado aumento de 137 casos de malária para cada 10.000 habitantes em 2017.

Identificou-se significância estatística para o efeito da variável percentual de pessoas em domicílios em que ninguém tem fundamental completo sobre IPA em todos os municípios nos anos 2008, 2009, 2010, 2011, 2012 e 2015.

Na análise do ano 2009, no grupo de IPA geral, verificamos que para cada aumento de 1% de domicílios em que ninguém tem fundamental completo, é esperado aumento de 19 casos de malária para cada 10.000 habitantes.

No ano de 2010, para cada aumento de 1% de domicílios em que ninguém tem fundamental completo, é esperado aumento de 18 casos de malária para cada 10.000 habitantes no grupo todos os municípios.

Identificou-se significância estatística no efeito da variável percentual de domicílios particulares permanentes sem banheiro nem sanitário sobre o desfecho no grupo todos os municípios nos anos: 2015, 2016 e 2017. Para os municípios com IPA médio e alto, a significância estatística do efeito desta variável sobre o desfecho foi identificada em: 2006, 2007 e 2016.

Analisando o ano de 2006 no grupo municípios com IPA médio e alto, verificamos que para cada aumento de 1% de domicílios particulares permanentes sem banheiro nem sanitário, é esperado aumento de 44 casos de malária para cada 10.000 habitantes.

Na análise do ano 2016, para cada aumento de 1% de domicílios particulares permanentes sem banheiro nem sanitário no grupo municípios com IPA médio e alto espera-se aumento de 28 casos de malária a cada 10.000 habitantes.

Significância estatística foi identificada no efeito da variável percentual da população com renda menor ¼ salário-mínimo sobre IPA para o grupo todos os municípios nos anos: 2006, 2007, 2010. Também houve significância estatística desta variável sobre IPA no grupo IPA médio e alto no ano de 2007.

Tabela 5 - Modelos de regressão linear múltipla para o desfecho IPA, e para o desfecho IPA considerando apenas os municípios de infecção da Amazônia legal com IPA médio e alto. 2006 a 2017

	Modelos de Regressão Linear Múltipla									
	IPA (n = 640)					IPA médio/alto (n = 68)				
Variável/Periodo	Coeficiente	Erro Padrão	t-valor	p-valor	R^2*	Coeficiente	Erro Padrão	t-valor	p-valor	R^2*
2006										
(Intercepto)	-284,65	98,22	-2,90	<0,01**	0,07	29,80	390,41	0,08	0,939	0,02
Índice de Gini da renda domiciliar per capita	392,49	90,81	4,32	<0,001***		275,79	303,40	0,91	0,365	
% população com renda < 1/4 SM	-1,54	0,59	-2,61	<0,05*		-3,46	1,89	-1,83	0,068	
% de domicílios particulares permanentes sem banheiro/sanitário	0,69	0,59	1,16	0,247		4,39	1,96	2,24	<0,05*	
% de domicílios em que ninguém tem fundamental completo	1,30	1,31	0,99	0,325		-2,23	4,84	-0,46	0,645	
% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	1,62	0,40	4,06	<0,001***		3,54	1,31	2,71	<0,01**	
% de 18 anos ou mais com fundamental completo	1,37	1,49	0,92	0,357		-0,04	5,70	-0,01	0,995	
2007										
(Intercepto)	-194,11	60,99	-3,18	<0,01**	0,09	283,20	243,82	1,16	0,247	0,02
Índice de Gini da renda domiciliar per capita	330,48	56,39	5,86	<0,001***		244,39	194,40	1,26	0,211	
% população com renda < 1/4 SM	-0,93	0,37	-2,52	<0,05*		-2,31	1,15	-2,01	<0,05*	
% de domicílios particulares permanentes sem banheiro/sanitário	0,02	0,37	0,06	0,956		2,93	1,27	2,30	<0,05*	
% de domicílios em que ninguém tem fundamental completo	0,77	0,82	0,95	0,343		-4,01	2,91	-1,38	0,171	
% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	0,83	0,25	3,38	<0,001***		1,61	0,81	1,99	<0,05*	
% de 18 anos ou mais com fundamental completo	0,36	0,92	0,39	0,699		-4,09	3,45	-1,19	0,237	

– continua –

	Modelos de Regressão Linear Múltipla									
	IPA (n=640)					IPA médio/alto (n = 68)				
Variável/Periodo	Coeficiente	Erro Padrão	t-valor	p-valor	R^2*	Coeficiente	Erro Padrão	t-valor	p-valor	R^2*
2008										
(Intercepto)	-191,88	41,63	-4,61	<0,001***	0,11	-93,16	167,16	-0,56	0,578	0,02
Índice de Gini da renda domiciliar per capita	201,81	38,49	5,24	<0,001***		152,58	148,78	1,03	0,307	
% população com renda < 1/4 SM	-0,34	0,25	-1,35	0,179		-0,60	0,82	-0,73	0,465	
% de domicílios particulares permanentes sem banheiro/sanitário	-0,13	0,25	-0,53	0,597		1,22	0,93	1,32	0,189	
% de domicílios em que ninguém tem fundamental completo	1,43	0,56	2,56	<0,05*		1,07	2,02	0,53	0,596	
% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	0,43	0,17	2,53	<0,05*		0,48	0,57	0,85	0,398	
% de 18 anos ou mais com fundamental completo	1,08	0,63	1,71	0,087		0,63	2,43	0,26	0,797	
2009										
(Intercepto)	-206,13	49,43	-4,17	<0,001***	0,09	-61,65	226,86	-0,27	0,786	0,00
Índice de Gini da renda domiciliar per capita	180,19	45,71	3,94	<0,001***		52,26	198,16	0,26	0,792	
% população com renda < 1/4 SM	-0,37	0,30	-1,25	0,210		-0,67	1,14	-0,59	0,560	
% de domicílios particulares permanentes sem banheiro/sanitário	-0,26	0,30	-0,89	0,376		0,36	1,21	0,30	0,766	
% de domicílios em que ninguém tem fundamental completo	1,88	0,66	2,84	<0,01**		1,68	2,74	0,61	0,542	
% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	0,52	0,20	2,62	<0,01**		0,89	0,78	1,14	0,255	
% de 18 anos ou mais com fundamental completo	1,30	0,75	1,74	0,083		0,64	3,36	0,19	0,850	

– continua –

	Modelos de Regressão Linear Múltipla									
	IPA (n=640)					IPA médio/alto (n = 68)				
Variável/Periodo	Coeficiente	Erro Padrão	t-valor	p-valor	R^2*	Coeficiente	Erro Padrão	t-valor	p-valor	R^2*
2010										
(Intercepto)	-194,63255	56,95599	-3,417	<0,001***	0,09	167,67	288,25	0,58	0,562	0,02
Índice de Gini da renda domiciliar per capita	201,76865	52,66266	3,831	<0,001***		286,48	231,28	1,24	0,218	
% população com renda < 1/4 SM	-0,78608	0,34343	-2,289	<0,05*		-2,43	1,50	-1,62	0,108	
% de domicílios particulares permanentes sem banheiro/sanitário	-0,07877	0,34363	-0,229	0,818753		1,66	1,57	1,06	0,291	
% de domicílios em que ninguém tem fundamental completo	1,75553	0,76252	2,302	<0,05*		-2,46	3,36	-0,73	0,466	
% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	0,83363	0,23091	3,61	<0,001***		2,20	1,03	2,14	<0,05*	
% de 18 anos ou mais com fundamental completo	0,95021	0,86265	1,102	0,271093		-4,19	4,12	-1,02	0,312	
2011										
(Intercepto)	-166,34199	42,72651	-3,893	<0,001***	0,10	-34,86	220,25	-0,16	0,875	0,04
Índice de Gini da renda domiciliar per capita	157,33027	39,5058	3,982	<0,001***		183,95	169,49	1,09	0,280	
% população com renda < 1/4 SM	-0,50157	0,25763	-1,947	0,051997		-1,78	1,04	-1,70	0,091	
% de domicílios particulares permanentes sem banheiro/sanitário	-0,01344	0,25778	-0,052	0,958443		1,88	1,23	1,53	0,128	
% de domicílios em que ninguém tem fundamental completo	1,37737	0,57202	2,408	<0,05*		-0,27	2,60	-0,10	0,917	
% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	0,65137	0,17322	3,76	<0,001***		2,10	0,76	2,77	<0,01**	
% de 18 anos ou mais com fundamental completo	0,99477	0,64713	1,537	0,124742		-0,50	3,19	-0,16	0,877	

– continua –

	Modelos de Regressão Linear Múltipla									
	IPA (n=640)					IPA médio/alto (n = 68)				
Variável/Periodo	Coeficiente	Erro Padrão	t-valor	p-valor	R^2*	Coeficiente	Erro Padrão	t-valor	p-valor	R^2*
2012										
(Intercepto)	-148,93	38,94	-3,82	<0,001***	0,09	14,22	237,33	0,06	0,952	0,05
Índice de Gini da renda domiciliar per capita	143,75	36,01	3,99	<0,001***		68,21	178,59	0,38	0,703	
% população com renda < 1/4 SM	-0,38	0,23	-1,64	0,102		-0,97	1,11	-0,88	0,383	
% de domicílios particulares permanentes sem banheiro/sanitário	0,05	0,23	0,21	0,832		1,57	1,21	1,30	0,198	
% de domicílios em que ninguém tem fundamental completo	1,06	0,52	2,02	<0,05*		-0,89	2,83	-0,32	0,753	
% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	0,60	0,16	3,81	<0,001***		2,36	0,79	2,97	<0,01**	
% de 18 anos ou mais com fundamental completo	0,93	0,59	1,58	0,116		-0,37	3,44	-0,11	0,915	
2013										
(Intercepto)	-97,90	28,40	-3,447	<0,001***	0,08	166,16	214,63	0,77	0,441	0,08
Índice de Gini da renda domiciliar per capita	134,17	26,26	5,11	<0,001***		37,81	176,30	0,21	0,831	
% população com renda < 1/4 SM	-0,15	0,17	-0,903	0,367		0,60	1,13	0,53	0,598	
% de domicílios particulares permanentes sem banheiro/sanitário	0,11	0,17	0,617	0,538		1,29	1,13	1,13	0,261	
% de domicílios em que ninguém tem fundamental completo	0,31	0,38	0,815	0,416		-3,56	2,52	-1,41	0,162	
% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	0,26	0,12	2,279	<0,05*		1,68	0,78	2,15	<0,05*	
% de 18 anos ou mais com fundamental completo	0,40	0,43	0,935	0,350		-2,06	3,01	-0,68	0,497	

– continua –

	Modelos de Regressão Linear Múltipla									
	IPA (n=640)					IPA médio/alto (n = 68)				
Variável/Período	Coeficiente	Erro Padrão	t-valor	p-valor	R^2*	Coeficiente	Erro Padrão	t-valor	p-valor	R^2*
2014										
(Intercepto)	-122,02	27,03	-4,51	<0,001***	0,10	-127,46	235,31	-0,54	0,590	0,01
Índice de Gini da renda domiciliar per capita	127,28	25,00	5,09	<0,001***		23,12	192,78	0,12	0,905	
% população com renda < 1/4 SM	-0,06	0,16	-0,34	0,735		1,02	1,28	0,79	0,432	
% de domicílios particulares permanentes sem banheiro/sanitário	0,20	0,16	1,25	0,214		0,99	1,21	0,82	0,417	
% de domicílios em que ninguém tem fundamental completo	0,56	0,36	1,56	0,120		0,36	2,69	0,14	0,893	
% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	0,19	0,11	1,70	0,089		0,70	0,81	0,86	0,394	
% de 18 anos ou mais com fundamental completo	0,80	0,41	1,95	0,052		2,12	3,26	0,65	0,518	
2015										
(Intercepto)	-125,54	25,95	-4,84	<0,001***	0,11	-207,82	265,66	-0,78	0,437	0,03
Índice de Gini da renda domiciliar per capita	143,14	24,00	5,97	<0,001***		95,04	209,05	0,46	0,651	
% população com renda < 1/4 SM	-0,12	0,16	-0,79	0,432		-0,20	1,33	-0,15	0,879	
% de domicílios particulares permanentes sem banheiro/sanitário	0,32	0,16	2,06	<0,05*		1,94	1,19	1,63	0,109	
% de domicílios em que ninguém tem fundamental completo	0,46	0,35	1,33	0,186		1,04	2,94	0,35	0,725	
% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	0,16	0,11	1,55	0,122		0,96	0,84	1,15	0,256	
% de 18 anos ou mais com fundamental completo	0,80	0,39	2,02	<0,05*		3,16	3,56	0,89	0,378	

– continua –

	Modelos de Regressão Linear Múltipla									
	IPA (n=640)					IPA médio/alto (n = 68)				
Variável/Período	Coeficiente	Erro Padrão	t-valor	p-valor	R^2*	Coeficiente	Erro Padrão	t-valor	p-valor	R^2*
2016										
(Intercepto)	-110,80	25,28	-4,38	<0,001***	0,09	-251,80	244,96	-1,03	0,308	0,12
Índice de Gini da renda domiciliar per capita	126,78	23,37	5,43	<0,001***		170,28	175,06	0,97	0,335	
% população com renda < 1/4 SM	-0,24	0,15	-1,58	0,116		-1,14	1,23	-0,93	0,355	
% de domicílios particulares permanentes sem banheiro/sanitário	0,40	0,15	2,61	<0,01**		2,78	1,17	2,39	<0,05*	
% de domicílios em que ninguém tem fundamental completo	0,41	0,34	1,21	0,227		0,70	2,79	0,25	0,802	
% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	0,24	0,10	2,38	<0,05*		1,61	0,77	2,10	<0,05*	
% de 18 anos ou mais com fundamental completo	0,73	0,38	1,90	0,057		3,65	3,38	1,08	0,285	
2017										
(Intercepto)	-49,61	30,97	-1,60	0,10966	0,03	517,72	1817,35	0,29	0,790	0,44
Índice de Gini da renda domiciliar per capita	94,37	28,64	3,30	<0,01**		53,77	1119,42	0,05	0,964	
% população com renda < 1/4 SM	-0,29	0,19	-1,56	0,118		-11,02	10,86	-1,02	0,367	
% de domicílios particulares permanentes sem banheiro/sanitário	0,40	0,19	2,12	<0,05*		13,76	6,81	2,02	0,113	
% de domicílios em que ninguém tem fundamental completo	-0,23	0,41	-0,55	0,583		-8,45	20,85	-0,41	0,706	
% de domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados	0,33	0,13	2,63	<0,01**		13,70	5,05	2,71	<0,05*	
% de 18 anos ou mais com fundamental completo	0,17	0,47	0,36	0,717		-4,15	28,20	-0,15	0,890	

6 DISCUSSÃO

Historicamente, o combate à malária sempre esteve intimamente ligado a interesses político-econômicos, fosse para manter saudáveis soldados em guerra nas áreas malarígenas, fosse para extrair as riquezas das colônias com malária. Ou seja, objetivando ganhos econômicos, o controle da malária estava presente. Na maior parte das áreas tropicais, a estratégia de saneamento ambiental restringiu-se às áreas com importância econômica, deixando as periferias em situação precária ou sem acesso aos serviços sanitários (WHO, 2011). Em contraste, para controlar a malária, faz-se necessário atuar sobre fatores socioeconômicos (NÄJERA, 2011; GALUP, 2001; CASTRO e SINGER, 2007).

Para atingir as metas e objetivos propostos para o desenvolvimento global sustentável (UNITED NATIONS, 2015) é preciso eliminar a pobreza extrema que afeta mais fortemente as populações de áreas rurais de países em desenvolvimento. No entanto, as doenças infecciosas estão entre os principais determinantes da pobreza e da pobreza extrema em países tropicais e subtropicais de todo o mundo. Entre as doenças infecciosas mais importantes relacionadas às morbidade e mortalidade elevadas, encontra-se a malária. Portanto, a redução da morbidade e eliminação da mortalidade por malária estão incluídas nos objetivos e metas de desenvolvimento sustentável (UNITED NATIONS, 2015). E controlar ou eliminar a malária significa reduzir as desigualdades socioeconômicas; garantir o direito à saúde, à educação, ao bem-estar e um ambiente saudável para a elevação da qualidade de vida.

As populações que habitam as áreas endêmicas para malária no Brasil são exemplos dessa pobreza. Abreviar essas desigualdades pode levar à redução da malária (IPEA, 2016). Os resultados de nosso estudo demonstraram que entre os 641 municípios analisados, 68 apresentaram IPA médio e alto. Estabelecer os determinantes com maior contribuição para a manutenção da transmissão possibilita orientar ações de intervenção para o controle da doença. As análises estatísticas realizadas demonstraram os efeitos das variáveis demográficas, socioeconômicas e ambientais em amostras pequenas, o que pode ser considerado um achado epidemiológico interessante, uma vez que quanto menor o tamanho de uma amostra, maiores são as dificuldades para estabelecer associações entre as variáveis explicativas e o desfecho de interesse.

Os resultados dos testes preliminares conduzidos para determinar a viabilidade de análises de temporalidade de IPA indicaram que o método não é recomendado pelo não cumprimento do princípio exigido de estacionariedade da tendência de temporalidade de IPA.

A redução da incidência da malária ao longo do período deste estudo é perceptível em todos os estados. Apesar de o Acre ser o único estado a apresentar IPA elevado em 2017, apresentou reduções significativas na incidência da doença a partir de 2006. Em 2017, apenas o Amazonas foi classificado na categoria de IPA médio. Os outros estados estudados mantiveram o IPA baixo, acompanhando a melhoria dos indicadores demográficos, socioeconômicos e ambientais da região.

Condições demográficas, socioeconômicas e ambientais mais precárias nos municípios com IPA médio e alto em relação ao grupo IPA geral nos anos 2000 e 2010 sugerem que parte da incidência de malária está associada às variáveis demográficas, socioeconômicas e ambientais.

Empregando estratificação de casos de malária através de IPA, Canelas avaliou fatores de risco ambientais e socioeconômicos relacionados à malária na Amazônia e obteve como resultados, significância estatística para os fatores: índice de Gini, duração da estação chuvosa e analfabetismo nos municípios com alta transmissão de malária, o que o permitiu concluir que a diminuição da desigualdade social pode ser capaz de reduzir a malária, uma doença ligada à pobreza (CANELAS et al., 2019).

Em nosso estudo, para variáveis demográficas, os resultados das análises indicaram associação entre percentual de domicílios em que ninguém tem o ensino fundamental completo e incidência da malária. Entretanto, a significância estatística da associação foi pontual. Ou seja, ela foi observada apenas em um ano da série temporal avaliada, indicando que o efeito observado foi ocasional. Vale assinalar que os erros padrões associados aos indicadores foram acentuados, ou seja, esses efeitos devem ser analisados com cautela.

Significância estatística encontrada no efeito da variável percentual da população renda com menor do que 25% do valor do salário-mínimo sobre a incidência de malária também foi pontual e contra intuitiva, ou seja, apresentou sinal oposto ao esperado, sinalizando “fator de proteção”, quando na verdade seria o contrário, já que o aumento de uma baixa renda não possibilita uma proteção contra a transmissão de malária. Entretanto, não foi um efeito encontrado de modo consistente e deve ser analisado com cuidado, uma vez que seu resultado pode ter sido ao acaso ou mediado por outra variável não considerada no modelo. Poderia existir algum fator de confundimento, como exemplo, a existência de políticas sociais direcionadas às populações mais carentes que tenham proporcionado melhorias nas condições de saúde,

incluindo a ampliação de intervenções para a redução de humanos portadores do parasito, o que levaria a um maior controle da malária em populações com menor renda. Há ainda, a busca ativa por pessoas portadoras de *Plasmodium* com tratamento imediato dos infectados, que é adotada em áreas com as maiores incidências de malária, ou seja, aquelas que concentram populações de baixa renda per capita (BRASIL, 2017).

Ao verificar associações entre variáveis demográficas, socioeconômicas, ambientais e incidência de malária, identificamos significância estatística consistente nos efeitos dos fatores socioeconômicos para IPA de malária ao longo do período analisado - 2006 a 2017 - com ênfase para o Índice de Gini nos modelos gerais, demonstrando a importância da desigualdade social na epidemiologia da malária e para os indicadores que refletem condições de saneamento e habitação como percentual de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados e percentual de domicílios particulares permanentes sem banheiro nem sanitário nos modelos de municípios com IPA médio e alto.

Não foi identificada significância estatística nos efeitos do Índice de Gini para o grupo de municípios com IPA médio e alto sobre a incidência de malária, o que pode ser reflexo da homogeneidade existente nas características deste grupo de municípios, dificultando o destaque de alguma variável de maior significância.

A identificação de significância estatística nas variáveis ambientais: percentual de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados e percentual de domicílios particulares permanentes sem banheiro nem sanitário, no grupo de municípios com IPA médio e alto, demonstra que mesmo em locais onde o Índice Parasitário Anual já atingiu um nível preocupante, e em média, já não há o que prevenir, ainda assim, ações de saneamento e nas condições de habitação destacaram-se como relevantes para o desfecho. Estes indicadores estão fortemente associados à transmissão de malária.

Residir em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário adequados e que contenham um banheiro com sanitário permite que o indivíduo esteja protegido dos mosquitos no momento do banho e necessidades pessoais. Corrobora com a afirmação, estudo de Castro et al., no qual as condições precárias das habitações em zonas endêmicas de malária foram associadas a um maior risco de contrair a doença (CASTRO et al., 2006). Concordam, ainda, com o exposto, Castro e Singer, que relacionam localização e infraestrutura das habitações aos casos de malária, enfatizando a importância da política de habitação no combate à doença (CASTRO et al., 2001). Outros estudos corroboram com os resultados apresentados: Santos afirma que moradias precárias sem paredes e com coberturas de palha ou plástico preto deixam o ser humano muito suscetível ao vetor (SANTOS, 2005) e Tauil defende que a ausência

de paredes leva à falta de barreiras contra o mosquito, dificultando o sucesso do programa de borrifação intradomiciliar (TAUIL et al., 1985). Roberts e Jackson verificaram que metade da população que não possui acesso à água e ao saneamento adequado estão nos países em desenvolvimento, isto é, com inadequados indicadores socioeconômicos e ambientais, impulsionando doenças com veiculação hídrica causada por vetores (ROBERTS e JACKSON, 2013). A importância de moradias construídas com materiais "melhorados" foi analisada em estudo realizado na Indonésia, que buscava associação entre fatores sociodemográficos e prevalência de malária. Constatou-se que nas casas em que materiais não "melhorados" foram utilizados, a chance de contrair malária foi 1,3 vezes a chance daqueles que moravam em casas com materiais "melhorados" (HASYIM, 2019). Ao analisar a relação entre qualidade da habitação na África Subsaariana e malária, demonstrou-se que moradias modernas podem ter probabilidade de 9 a 14% menor de transmissão da doença em crianças de 0 a 5 anos quando comparadas às moradias tradicionais. A melhor qualidade dos materiais e da própria construção reduzem os pontos de entrada do vetor e funcionam como proteção à exposição das picadas do mosquito (TUSTINGS, 2017).

O conceito "malária de fronteira" de Sawyer & Sawyer ampliado por Castro et al. representa o contexto da malária onde ocorrem as transformações ambientais. Ele pode ser visto sob a ótica de três diferentes níveis e ao longo do tempo. Quando pensado em nível individual, considera como fatores de risco, o vetor e o homem. Sob a perspectiva da comunidade, avalia a fragilidade das instituições públicas ou privadas e até a falta delas. E em nível governamental, destaca a infraestrutura dos assentamentos legais ou não. Em relação ao tempo, a malária de fronteira pode ser dividida em três fases, onde a inicial, caracteriza-se pelo aumento súbito da incidência de malária nos primeiros anos do assentamento. Seguem: uma fase de declínio paulatino de transmissão de malária, simultânea às melhorias socioeconômicas e ambientais, e por fim, a manutenção de menores taxas de incidência de malária com a urbanização e um senso comunitário (CASTRO et al., 2006). Dentro deste conceito de malária de fronteira de Castro et al., a importância do saneamento e das condições de habitação pode ser analisada em cada um dos três níveis. Na evolução temporal, há redução progressiva da malária devido às melhorias socioeconômicas e ambientais (CASTRO et al., 2006).

Estudo de Viana avaliou a importância de fatores socioeconômicos, ambientais e culturais que influenciam a saúde da população na região da Amazônia Legal e demonstrou que mesmo com o progresso de indicadores econômicos, seus habitantes não desfrutaram de ganhos sociais na mesma proporção que os demais estados do país. Também não houve proporcionalidade na melhoria dos indicadores de saneamento após o aumento da riqueza lá

gerado. A região possui os piores índices de acesso ao abastecimento de água, apesar de todo seu potencial hídrico. Além disso, diz o estudo, que o modelo de desenvolvimento econômico adotado na Amazônia não consegue sustentar os ganhos socioeconômicos adquiridos nos estágios iniciais da expansão econômica porque os indicadores sociais declinam com o esgotamento dos recursos naturais (VIANA et al., 2016).

Padrões observados entre municípios dos dois grupos (IPA geral de todos os municípios e municípios com IPA médio e alto) e efeitos encontrados nos modelos de regressão linear múltipla, também podem ser devidos aos fatores externos não mensurados no modelo.

Como esperado, o coeficiente de determinação dos modelos (R^2-ajustado) mostrou-se baixo, variando de 0,03 a 0,11 para os modelos gerais e de 0,00 a 0,44 para os modelos que consideraram apenas os municípios com IPA de malária médio e alto. Isto ocorre porque as variáveis sociais explicam apenas parte da variabilidade de IPA. Outros fatores estão envolvidos, como culturais, biológicos e demais ambientais não analisados neste estudo.

Uma das limitações encontradas no estudo foi a variável desfecho IPA representar o número de exames positivos e não o de casos de malária, uma vez que um mesmo indivíduo doente pode realizar mais de uma vez o exame, gerando registros múltiplos. No entanto, o exame apresenta maior sensibilidade em áreas endêmicas delimitadas, caso do nosso estudo, onde as populações já se encontram em risco de adoecer. O IPA poderia também ser calculado por local de notificação e neste caso estaria menos associado ao risco de transmissão e mais ao planejamento de recursos humanos e insumos.

Embora fatores demográficos, socioeconômicos e ambientais não sejam capazes de explicar a totalidade dos casos de malária, verifica-se que há uma relação entre áreas endêmicas de malária e regiões mais pobres do mundo.

7 CONCLUSÕES

Podemos concluir que há influência de fatores demográficos, socioeconômicos e ambientais na incidência de malária na Amazônia Legal. E apesar da enorme diferença de desenvolvimento com o restante do país, melhorias demográficas, socioeconômicas e ambientais nesta região, no período considerado, foram acompanhadas de redução no IPA, ou seja, nos casos de malária.

Condições de saneamento e de habitação ajudaram a explicar a variabilidade do desfecho, enfatizando a importância de ações que envolvam saneamento e infraestrutura das habitações na redução da doença, o que exige políticas sociais e investimentos.

Os resultados dos modelos de regressão não implicam causalidade e devem ser analisados com parcimônia; entretanto, a significância estatística ($p<0,5$) encontrada dos efeitos das variáveis: Índice de Gini nos modelos do grupo todos os municípios sobre IPA e percentual de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados e percentual de domicílios particulares permanentes sem banheiro nem sanitário nos modelos de municípios com IPA médio e alto sobre o desfecho encontra respaldo na literatura e na expertise de pesquisadores e profissionais da saúde.

Na literatura, são poucos os estudos que utilizam abordagem quantitativa inferencial para análise da doença, de modo que sugerimos mais estudos para melhor compreender os múltiplos fatores envolvidos na epidemiologia da malária. Conhecer os dados epidemiológicos permite identificar as populações sob maior risco da doença, de forma a embasar políticas públicas para sua prevenção e controle. Neste estudo, através de inferências estatísticas, identificamos que melhorar as condições básicas de moradia e saneamento possibilita reduzir o número de casos de malária. O modelo de desenvolvimento econômico adotado na região da Amazônia Legal não foi capaz, até o momento, de garantir Direitos Fundamentais também almejados pelas Nações Unidas nos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, entre eles, os relacionados ao nosso estudo, como: “combater as desigualdades dentro e entre países; alcançar acesso universal e equitativo à água potável segura e acessível a todos; alcançar acesso a saneamento e higiene adequados e equitativos para todos e acabar com a defecação a céu aberto,...”.

De maneira controversa, o Brasil, uma das maiores economias mundiais, mantém quase metade de sua população, privada do esgotamento sanitário, com destaque para a região Norte, a menos assistida; e ocupa a 9ª. posição mundial em desigualdade social. O reconhecimento de que a malária é tratável e evitável torna-se ainda mais incompreensível quando inferimos que sua erradicação depende de questões políticas.

REFERÊNCIAS

ABEKU, T. A. Forecasting malaria incidence from historical morbidity patterns in epidemic-prone areas of Ethiopia: a simple seasonal adjustment method performs best Forecasting malaria incidence from historical morbidity patterns in epidemic-prone areas of Ethiopia: a simple seasonal adjustment method performs best. **Malaria Journal**, v. 7, n. 10, p. 851-857, Oct. 2002.

ACHAN, J. et al. Quinine, um antigo medicamento antimalárico no mundo moderno: papel no tratamento da malária. **Malaria Journal**, London, v.10, n. 144, 2011.

AMATO, R.; et al. Origins of the current outbreak of multidrug-resistant malaria in southeast Asia: a retrospective genetic study. **The Lancet**, London, v. 18, p.337-345, Mar. 2018.

ATLAS DO DESENVOLVIMENTO HUMANO NO BRASIL. **Consulta.** Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/consulta/>. Acesso em 27 abr. 2018.

ATLAS DO DESENVOLVIMENTO HUMANO NO BRASIL. **O Atlas**. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento – PNUD, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), Fundação João Pinheiro (FJP), [s.d]. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/o_atlas/perguntas_frequentes/>. Acesso em 21 nov. 2018.

BAIA-DA-SILVA, D. C. et al. Current vector control challenges in the fight against malaria in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, MG, v.52, e20180542, 2019.

BARATA, R. C. B. Malária no Brasil: panorama epidemiológico na última década. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 1, p. 128-136, mar.1995.

BARRETO, M. L. et al. Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa. **The Lancet**, London, p. 47-60, May. 2009.

BENCHIMOL, J. L.; SILVA, A. F. C. Ferrovias, doenças e medicina tropical no Brasil da Primeira República. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, Rio de Janeiro, v.15, n.3, p.719-762, jul.- set. 2008.

BONDS, M. H. et al Poverty trap formed by the ecology of infectious diseases. **Proceedings of the Royal Society B**. Massachusetts, US, v. 277, n. 1685, p. 1185-92, 2009.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Índice parasitário anual (IPA) de malária – D.4**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/LivroIDB/2edrev/d04.pdf>. Acesso em: 12 set. 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde: volume 3** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 1. ed. atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Guia prático de tratamento da malária no Brasil,** Brasília, DF, 2010.

BRAZ, R. M.; 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. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 27, n. 3, e2017253, 2018.

BRAZ, R. M.; TAUIL, P. L.; SANTELLI, A. C. F. S.; FONTES, C. J. F. Evaluation of the completeness and timeliness of malaria reporting in the Brazilian Amazon, 2003-2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 25, n. 1, p. 21-32, Mar. 2016.

CANELAS, T. et al. Environmental and socioeconomic analysis of malaria transmission in the Brazilian Amazon, 2010–2015. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 53, n. 49, 2019.

CAPANNA, E. Grassi versus Ross: who solved the riddle of malaria? **International Microbiology**, v. 9, n. 1, p. 69-74, Mar. 2006.

CASTRO, M. C. Malaria transmission and prospects for malaria eradication: the role of the environment. In: WIRTH, D. F.; ALONSO, P. L. **Malaria**: Biology in the era of eradication. New York: Cold spring harbor laboratory press, 2017. p. 1-12.

CASTRO, M. C. et al. Malaria risk on the Amazon frontier. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 7, p. 2452–2457, 2006.

CASTRO, M. C. de; SINGER, B. H. Meio ambiente e saúde: metodologia para análise espacial da ocorrência de malária em projetos de assentamento. **Revista Brasileira de Estudos de População**, São Paulo, v. 24, n. 2, p. 247-262, dez. 2007.

CHAVES, L. S. M. **Sistema ecológico da malária**. 2018. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, São Paulo, 2018.

COURA, J. R.; SUAREZ-MUTIS, M.; LADEIA-ANDRADE, S. A. new challenge for malaria control in Brazil: asymptomatic Plasmodium infection - a review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.101, n. 3, p. 229-237, May 2006.

D'AMATO, C.; TORRES, J. P. M.; MALM, O. DDT (dicloro difenil tricloroetano): toxicidade e contaminação ambiental - uma revisão. **Química Nova**, São Paulo, v. 25, n. 6a, p. 995-1002, nov. 2002.

DATASUS - DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS. **Informações de Saúde:** inquéritos e pesquisas**,** Brasília, 2019. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet/inqueritos-e-pesquisas>. Acesso em: 27 abr. 2018.

DATASUS - DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS. **Informações de Saúde:** demográficas e socioeconômicas, Brasília, 2019. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet/demograficas-e-socioeconomicas>. Acesso em: 27 abr. 2018.

DATASUS - DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS. **Informações de Saúde:** indicadores de saúde e pactuações, Brasília, 2019. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet/indicadores-de-saude>. Acesso em: 27 abr. 2018.

DOBSON, M. J. History of malaria in England. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 82, n.17, p. 3-7, 1989.

DUARTE, E. C. et al. The changing distribution of malaria in the Brazilian Amazon, 2003-2004 and 2008-2009. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 47, n. 6, p.763-769, Dec. 2014.

EMBRAPA. **Caracterização da Amazônia Legal e macrotendências do ambiente externo**. Brasília, DF: Embrapa Estudos e Capacitação, 2011.

FERREIRA, A. M. M.; SALATI, E. Forças de transmissão do ecossistema amazônico. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 19, n. 54, p. 25-44, 2005.

FERREIRA, M. U.; CASTRO, M. C. Challenges for malaria elimination in Brazil. **Malaria Journal**, v. 15, n. 1, p. 284, May 2016.

FONTOURA, P. S. **Perspectivas para eliminação malária residual em área rural da Amazônia brasileira:** estratégia de busca ativa reativa na identificação de reservatórios de Plasmodium vivax. 2016. Tese (Doutorado em Biologia da Relação Patógeno-Hospedeiro) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas, São Paulo, 2016.

FOSTER, P. G. et al. Phylogenetic Analysis and DNA-based Species Confirmation in *Anopheles* (*Nyssorhynchus*). **PLoS ONE**, v. 8, n. 2, e54063, 2013.

FOSTER, P. G. et al. Phylogeny of Anophelinae using mitochondrial protein coding genes. **Royal Society Open Science**, v. 4, e 170758, 2017.

FRANCA, T. C. C.; SANTOS, M. G.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. **Química Nova**, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 1271-1278, 2008.

FRANÇA, T.C.C.; SANTOS, M.G.; FIGUEROA-VILLAR, J.D. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. **Química Nova**, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 1271-1278, 2008.

FRANCO HERRERA, D. et al. Relationship between malaria epidemiology and the human development index in Colombia and Latin America. **Le infezioni in Medicina**, Salerno, v. 26, n. 3, p. 255-262, Sept. 2018.

FUNASA - FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. **Plano de intensificação das ações de controle da malária na Amazônia Legal**. Brasília: Ministério da Saúde. 2000.

GALLUP, J. L.; SACHS, J. D. The economic burden of malaria. **American Journal of Tropical Medicine and Hygene**, Arlington, VA, v. 64, n.1-2, p.85-96, Review, 2001.

GRIFFING, S. M. et al. A historical perspective on malaria control in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 110, n. 6, p. 701-718, Sept. 2015.

HASYIM, H. et al. Social determinants of malaria in an endemic area of Indonesia **Malaria Journal**, London, v. 18, n.1, p. 134, Apr. 2019.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. SIDRA - Sistema IBGE de Recuperação Automática. **Censo Demográfico 2010:** características da população e dos domicílios. Rio de Janeiro, [s.d]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/censo-demografico/demografico-2010/universo-caracteristicas-da-populacao-e-dos-domicilios>. Acesso em: 18 mai. 2018.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. SIDRA - Sistema IBGE de Recuperação Automática. **Pesquisas**: sistema de contas nacionais. Dados do PIB disponíveis em: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/pib-munic/tabelas>. Acesso em: 18 mai. 2018. IBGE. **Estatísticas**: sociais. Rio de Janeiro, 2019. Dados da população disponíveis em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=downloads>. Acesso em 18 mai. 2018.

IPEA - Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. **Doenças transmissíveis e situação socioeconômica no Brasil**: análise espacial. Brasília, DF: Textos para Discussão, 2016.

LACERDA, M.V.G. **Manifestações clínicas e patogênese da plaquetopenia na malária**. 2007. Tese. (Doutorado) - Medicina Tropical. Universidade de Brasília, Medicina Tropical. Brasília, 2007.

LACERDA-QUEIROZ, N.; TEIXEIRA, M. M.; TEIXEIRA, A. Imunopatogênese da malária cerebral. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 44, n. 1, p. 13-19, jan.- mar. 2008.

LADISLAU, J. L. B.; LEAL, M. C.; TAUIL, P. L. Avaliação do Plano de Intensificação das Ações de Controle da Malária na região da Amazônia Legal, Brasil, no contexto da

descentralização. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 15, n. 2, p. 9-20, jun. 2006.

LAPORTA, G.Z. et al. Malaria vectors in South America: current and future scenarios. **Parasites & Vectors**, London, v. 8, p. 426-439, 2015.

LAPOUBLE, O. M. M., SANTELLI, A. C. F. S.; MUNIZ-JUNQUEIRA, M. I. Situação epidemiológica da malária na região amazônica brasileira, 2003 a 2012. **Revista Panamericana de Salud Publica**, Washington, US, v. 38, n. 4, p. 300–6, 2015.

LIVADAS, G. A.; GEORGOPOULOS, G. **Development of resistance to DDT by Anopheles sacharovi in Greece**. Athens: Bulletin of the World Health Organization, 1953.

LOIOLA, C.C.; SILVA, C.J.; TAUIL, P.L. Malaria control in Brazil: 1965 to 2001. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 11, n. 4, p. 235-44, Apr. 2002.

LORENS, C. et al. Spatial and temporal epidemiology of malaria in extra-Amazonian regions of Brazil. **Malaria Journal**, London, v. 4, n.408, 2015.

EMBRAPA. **Caracterização da Amazônia Legal e macrotendências do ambiente externo**. Brasília, DF: Embrapa Estudos e Capacitação, 2011.

MENKIN-SMITH, L; WINDERS, W. T. Malaria (*Plasmodium Vivax*) [Updated 2019 May 4]. In: StatPearls [Internet]. **Treasure Island** (FL): StatPearls Publishing; Jan. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538333/>. Acesso em: 11 jun. 2019.

MUELLER, I. et al. Key gaps in the knowledge of Plasmodium vivax, a neglected human malaria parasite. **The Lancet**, London, v. 9, n. 9, p. 555-566, Sept. 2009.

NÁJERA, J. A.; SILVA, M. G-; ALONSO, P. L. Some lessons for the future from the Global Malaria Eradication Programme (1955-1969). **PLoS medicine,** v. 8, n.1, e1000412, jan.2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3026700/>. Acesso em: 14 jul. 2019.

OLIVEIRA-FERREIRA et al. Malaria in Brazil: an overview. **Malaria Journal**, v. 9, n.115, Apr. 2010.

ONWUJEKWE, O. et al. The economic burden of malaria on households and the health system in Enugu State southeast Nigeria. **PLoS One,** San Francisco, US, v. 8, n. 11, e78362, Nov. 2013.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DA SAÚDE. BRASIL **Casos de malária aumentam na região das Américas**. Brasília, fev. 2018. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5591:casos-de-malaria-aumentam-na-regiao-das-americas&Itemid=812>. Acesso em: 03 jul. 2019

PINA-COSTA A. et al. Malária in Brazil: what happens outside the Amazonian endemic region. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 109, n. 5, p. 618-33, Aug.2014.

PIRES-ALVES, F. A.; PAIVA, C. H. A.; FALLEIROS, I. Saúde e desenvolvimento: a agenda do pós-guerra. In: PONTE, C. F.; FALLEIROS, I. (Org.). **Na corda bamba de sombrinha:** a saúde no fio da história. Rio de Janeiro: Casa de Oswaldo Cruz - Fiocruz; Escola Politécnica de Saúde - Fiocruz, 2010. Disponível em: <http://observatoriohistoria.coc.fiocruz.br/local/File/na-corda-bamba-cap_5.pdf>. Acesso em: nov. 2018.

PNUD - Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. **Relatório de Desenvolvimento Humano 2010**, New York, 2010. Disponível em: <https://www.undp.org/content/dam/brazil/docs/RelatoriosDesenvolvimento/undp-br-PNUD_HDR_2010.pdf>. Acesso em 10 dez, 2018.

ROBERTS, I.; JACKSON, R. Beyond disease burden: towards solution-oriented population health. **The Lancet**, London, v. 381, n.9884, p. 2219-21, June 2013.

ROCHA, M. N. et al. Aspecto histórico da malária. **Revista Paraense de Medicina**, Belém, v. 20, n. 3, p. 81-82, set. 2006.

RODRIGUES, P. T. **Origem e rotas de introdução de *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum* nas Américas**. 2017. Tese (Doutorado em Parasitologia) Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas; São Paulo, 2017.

ROYAMBA, T. et al. Socioeconomic and environmental factors associated with malaria hotspots in the Nanoro demographic surveillance area. Burkina Faso, **BMC Public Health**, v. 19, n.1, p. 249, Feb. 2019.

SABBATANI, S.; MANFREDI, R.; FIORINO, S. Malaria infection and the anthropological evolution. **Saude e sociedade**, São Paulo, v.19, n. 1, p. 64-83, mar. 2010.

SALLARES, R. et al. The spread of malaria to Southern Europe in antiquity: new approaches to old problem. **Medical History**, Cambridge, v. 48, n. 3, p. 311-28, July 2004.

SALLUM, M. A. M. et al. Vector competence, vectorial capacity of Nyssorhynchus darlingi and the basic reproduction number of *Plasmodium vivax* in agricultural settlements in the Amazonian Region of Brazil. **Malaria Journal**, London, v. 18, n. 1, p. 117, Apr. 2019.

SANT'ANA, D. C.; SALLUM, M. A. M. Anopheles (Nyssorhynchus) striatus, a new species of the Strodei Subgroup (Diptera, Culicidae). **Revista Brasileira de Entomologia**, São Paulo, v. 61, p. 136–145, 2017.

SANTOS, V. R. et al. Fatores socioambientais associados à distribuição espacial de malária no assentamento Vale do Amanhecer, Município de Juruena, Estado de Mato Grosso, 2005.

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Uberaba, v, 42, n. 1, p. 47-53, jan.-fev. 2009.

SILVA, L. H. P. da; OLIVEIRA, V. E. G. O desafio da malária: o caso brasileiro e o que se pode esperar dos progressos da era genômica. **Ciência & saúde coletiva**, São Paulo, v. 7, n. 1, p. 49-63, 2002.

SILVEIRA, A. C.; REZENDE, D. F. **Avaliação da estratégia global de controle integrado da malária no Brasil**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, Brasília, 2001.

SINGH, B.; DANESHVAR, C. Human infections and detection of Plasmodium knowlesi. **Clinical Microbiology Reviews**, US, v.26, n. 2, p.165–184, 2013.

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

SIQUEIRA-BATISTA, R. et al. Malária por Plasmodium falciparum: estudos proteômicos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 24, n. 4, p. 394-400, dez. 2012.

STEPHAN, C.; HENN, C. A.; DONALISIO, M. R. Expressão geográfica da epidemia de Aids em Campinas, São Paulo, de 1980 a 2005. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 5, p. 812-819, out.2010.

SUTHERST, R. W. Global change and human vulnerability to vector-borne diseases. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 17, n.1, p. 136–173, 2004.

TAUIL, P. et al. A malária no Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p. 71-111, mar. 1985.

TUSTING, L. S. et al. Housing Improvements and Malaria Risk in Sub-Saharan Africa: A Multi-Country Analysis of Survey Data. **PLOS Medicine**, San Francisco, v. 14, n.2, e1002234, Feb. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28222094>. Acesso em: 18 jun. 2019.

UNITED NATIONS. **Transforming our world:** the 2030 Agenda for Sustainable Development. New York, 2015. [Available from: https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld.

VIANA, R. L.; FREITAS, C. M. de; GIATTI, L. L. Saúde ambiental e desenvolvimento na Amazônia legal: indicadores socioeconômicos, ambientais e sanitários, desafios e perspectivas. **Saúde e sociedade**, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 233-246, mar. 2016.

WALDMAN, E. A.; SATO, A. P. S. Trajetória das doenças infecciosas no Brasil nos últimos 50 anos: um contínuo desafio. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 50, n. 68, 2016.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Eliminating malaria:** learning from the past, looking ahead. In: Progress & impact series. Geneva: WHO, 2011. n. 8, p. 17-72. Disponível em:<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79937/9789241502504_eng.pdf;jsessionid=C1DEC3D21D7F70AFC199508677EFA4C8?sequence=1>. Acesso em: 12 dez. 2018.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World malaria report 2018**. Geneva; 2018. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275867/9789241565653-eng.pdf?ua=1. >. Acesso em: 22 nov. 2018.