

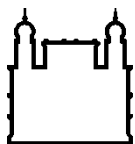
MINISTÉRIO DA SAÚDE  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária

AVALIAÇÃO DAS RECORRÊNCIAS DE MALÁRIA EM INFECÇÕES  
POR *Plasmodium vivax* NA AMAZÔNIA BRASILEIRA EM TRÊS  
CENÁRIOS DE INCIDÊNCIA

ANTONIO ALCIRLEY DA SILVA BALIEIRO

Rio de Janeiro  
Outubro de 2021



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**  
**Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária**

*ANTONIO ALCIRLEY DA SILVA BALIEIRO*

Avaliação das Recorrências de Malária em Infecções por *Plasmodium vivax* na Amazônia Brasileira em Três Cenários de Incidência

Tese apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Biologia Parasitária

**Orientador:** Prof. Dr. Daniel Antunes Maciel Villela

**Coorientador:** Prof. Dr. Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda

**RIO DE JANEIRO**

Outubro de 2021

Balheiro, Antônio Alcirley da Silva.

Avaliação das Recorrências de Malária em Infecções por *Plasmodium vivax* na Amazônia Brasileira em Três Cenários de Incidência / Antônio Alcirley da Silva Balheiro. - Rio de Janeiro, 2021.  
105 f.; il.

Tese (Doutorado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Biologia Parasitária, 2021.

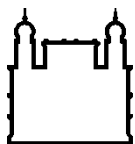
Orientador: Daniel Antunes Maciel Villela.

Co-orientador: Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda.

Bibliografia: f. 62-67

1. malária. 2. *P. vivax*. 3. recorrências. 4. Amazônia. 5. Brasil. I. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Biblioteca de Manguinhos/Icict/Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Igor Falce Dias de Lima - CRB-7/6930.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz

## **INSTITUTO OSWALDO CRUZ**

**Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária**

**ANTONIO ALCIRLEY DA SILVA BALIEIRO**

**AVALIAÇÃO DAS RECORRÊNCIAS DE MALÁRIA EM INFECÇÕES POR  
*Plasmodium vivax* NA AMAZÔNIA BRASILEIRA EM TRÊS CENÁRIOS DE  
INCIDÊNCIA**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Daniel Antunes Maciel Villela**

**COORIENTADOR: Prof. Dr. Marcus Vinicius Guimaraes de Lacerda**

**Aprovada em: 05/10/2021**

**EXAMINADORES:**

**Prof. Dr. Leonardo José M. de Carvalho - Presidente (IOC/FIOCRUZ)**

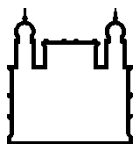
**Prof. Dra. Martha Cecilia Suárez Mutis (IOC/FIOCRUZ)**

**Prof. Dr. Elias Teixeira Krainski (DE/UFPR)**

**Prof. Dr. Rodrigo Malavazi Corder (University of California, Berkeley)**

**Prof. Dr. Diego Ricardo Xavier Silva (ICICT/FIOCRUZ)**

Rio de Janeiro, 05 de outubro de 2021



Ministério da Saúde

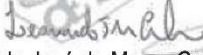
**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**




Ministério da Saúde

**Fundação Oswaldo Cruz**  
**Instituto Oswaldo Cruz**

Ata da defesa de tese de doutorado acadêmico em Biologia Parasitária de Antonio Alcirley da Silva Balieiro, sob orientação do Dr. Daniel Antunes Maciel Villela e coorientado pelo Dr. Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda. Ao quinto dia do mês de outubro de dois mil e vinte e um, realizou-se às treze horas e trinta minutos, de forma síncrona remota, o exame da tese de doutorado acadêmico intitulada: **“Avaliação das Recorrências de Malária em Infecções por *Plasmodium vivax* na Amazônia Brasileira em Três Cenários de Incidência”**, no programa de Pós-graduação em Biologia Parasitária do Instituto Oswaldo Cruz, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências - área de concentração: Ecologia e Epidemiologia, na linha de pesquisa: Epidemiologia de Doenças Infecciosas e Parasitárias e Hospedeiros. A banca examinadora foi constituída pelos Professores: Dr. Leonardo José de Moura Carvalho – IOC/FIOCRUZ (Presidente), Dr<sup>a</sup>. Martha Cecilia Suárez Mutis – IOC/FIOCRUZ, Dr. Elias Teixeira Krainski – UFPR/DE e como suplentes: Dr. Rodrigo Malavazi Corder - University of California/ Berkeley e Dr. Diego Ricardo Xavier Silva - ICICT/FIOCRUZ. Após arguir o candidato e considerando que o mesmo demonstrou capacidade no trato do tema escolhido e sistematização da apresentação dos dados, a banca examinadora pronunciou-se pela aprovação da defesa da tese de doutorado acadêmico. De acordo com o regulamento do Curso de Pós-Graduação em Biologia Parasitária do Instituto Oswaldo Cruz, a outorga do título de Doutor em Ciências está condicionada à emissão de documento comprobatório de conclusão do curso. Uma vez encerrado o exame, Dr. Leonardo José de Moura Carvalho o Presidente da Banca atesta a decisão e a participação do aluno e de todos os membros da banca de forma síncrona remota, o Coordenador do Programa Dr. Rafael Maciel de Freitas, assinou a presente ata tomando ciência da decisão dos membros da banca examinadora. Rio de Janeiro, 05 de outubro de 2021.

  
Dr. Leonardo José de Moura Carvalho (Presidente da Banca)

  
Dr. Rafael Maciel de Freitas (Coordenador do Programa):

À minha mãe, Dona Nair  
e meu falecido pai,  
Seu Cosmo (canoeiro do Solimões).  
Minha esposa, Patrícia, e meus filhos,  
Caio Gabriel e Samuel Miller.  
Aos meus irmãos e irmãs  
  
Carinhosamente dedico.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus pela existência, saúde, fé e esperança em dias sempre melhores.

Aos meus orientadores, Dr. Daniel Villela e Dr. Md. Marcus Lacerda, pelo aprendizado, lições, atenção e paciência. Agradeço por terem aceitado esse desafio, mesmo em tempos difíceis. Muito obrigado por tudo.

Ao Dr. Md. André Siqueira, do INI/FIOCRUZ, pela coorientação, ajuda nos dados e nas informações e sua colaboração sempre que suas atividades o permitiram.

Ao Dr. Vanderson Sampaio, da FVS/AM e FMT/UEA, pela disposição, pelas reuniões para discutir sobre os dados do SIVEP-malária, pelas discussões sobre os resultados e pelo incentivo.

Aos doutores Wuelton e Gisely, da FMT/UEA, Ivo Muller, dos Institutos Walter & Elisa Hall Institute/ Pasteur Institute, pela ajuda nas discussões dos resultados.

Aos doutores Sergio Luz Bessa e Felipe Naveca, pelo empenho em trazer para o ILMD os programas de pós-graduação do IOC.

À Dra Ana Carolina, do IOC, pelos conselhos e disposição em ajudar.

À coordenadora do convênio IOC/ILMD, Dra. Claudia Ríos, e seu esposo, Dr. Filipe Pessoa, e aos demais doutores e doutoras do ILMD pelo incentivo e amizade.

Aos colegas de sala, Fernanda e Itapuã, pela disposição, ensinamentos, aulas de parasitologia e incentivo.

Aos meus colegas de trabalho, Sandro, João e Fabrício, do ILMD/FIOCRUZ, pela ajuda e apoio nos *softwares*, pelo incentivo e pela amizade.

Aos colegas do doutorado pela disposição para ajudar, obrigado pela amizade e convivência.

Aos colegas orientandos do Dr. Daniel Villela, Mario, Mariana, Fernanda, Gabriela e Naiara, pelas discussões e ensinamentos. Principalmente o Mario, por sua disposição em ajudar, pelas reuniões e amizade.

Aos meus amigos James Dean, Jose Clelto, Yana Borges e Elisangela (Elis), pela preciosa ajuda quando precisei, pelos conselhos e incentivos.



### **Saga de um canoeiro**

*“Vai um canoeiro, nos braços do rio  
Velho canoeiro, vai, já vai canoeiro*

*Vai um canoeiro, no murmúrio do rio  
No silêncio da mata, vai, já vai canoeiro*

*Já vai canoeiro, nas curvas que o remo  
dá, já vai canoeiro  
Já vai canoeiro, no remanso da travessia,  
já vai canoeiro*

*Enfrenta o banzeiro nas ondas dos rios  
E das correntezas vai o desafio, já vai  
canoeiro*

*Da tua canoa, o teu pensamento  
Apenas chegar, apenas partir, já vai  
canoeiro*

*Teu corpo cansado de grandes viagens  
Já vai canoeiro*

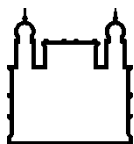
*Tuas mãos calejadas do remo a remar  
Já vai canoeiro*

*De tua viagem de tantas remadas  
Já vai canoeiro*

*O porto distante  
O teu descansar*

*Eu sou, eu sou  
Sou, sou, sou, sou canoeiro  
Canoeiro, vai! ”*

Autor: Ronaldo Barbosa.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

## INSTITUTO OSWALDO CRUZ

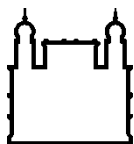
### AVALIAÇÃO DAS RECORRÊNCIAS DE MALÁRIA EM INFECÇÕES POR *Plasmodium vivax* NA AMAZÔNIA BRASILEIRA EM TRÊS CENÁRIOS DE INCIDÊNCIA

#### RESUMO

#### TESE DE DOUTORADO EM BIOLOGIA PARASITÁRIA

Antônio Alcirley da Silva Balieiro

No Brasil, a malária causada por *Plasmodium vivax* ocasiona maior dificuldade de controle. Essa espécie apresenta uma forma evolutiva hepática (hipnozoíto) que permanece em latência por determinados períodos de tempo, sendo responsável pela ocorrência de episódios tardios da doença (recaída). Além disso, tem sido demonstrada resistência dessa espécie ao antimalárico utilizado como droga esquizotônica de primeira linha (CQ). Do mesmo modo, existem questões que ainda precisam ser respondidas sobre a resistência da CQ à malária por *P. vivax*, como: a descrição e distribuição espacial em cenários epidemiológicos diversos nos municípios da região Amazônica; o aumento das recorrências com a elevação dos casos de malária por *P. vivax*; a carência de formas ou indicadores para monitoramento dessa resistência e; a avaliação de antimaláricos para substituir a CQ. Com base nesse contexto, foi realizado um estudo espaço-temporal que utilizou dados do SIVEP-malária, abrangendo toda a Amazônia brasileira, com o objetivo de descrever as recorrências em indivíduos que foram registrados com malária por *P. vivax* em três cenários de incidência: alta (2005), intermediária (2010) e baixa (2015). Utilizaram-se técnicas de *linkage* para a busca de registros dos mesmos pacientes e, assim, calcular o tempo decorrido entre o primeiro episódio de infecção e o seguinte. As recorrências foram divididas em 3 grupos: 1) do 5º ao 28º dia; 2) do 29º ao 60º dia e; 3) acima de 60 dias, representando respectivamente prováveis recrudescências, recaídas e reinfecções. Adicionalmente, foram classificadas as recorrências entre o 29º e o 42º dia, representando aqui potenciais recrudescências tardias. Os resultados demonstram que crianças  $\leq 3$  anos tendem a ter mais recorrências que as demais idades. As recorrências até 28 dias tiveram um leve aumento em relação à incidência. A análise de *cluster* demonstrou uma distribuição espacial não constante no tempo, provavelmente relacionada a medidas de controle ineficientes ou questões logísticas, ao invés de características genéticas do parasito. Com base nas informações das recorrências, foi construído um modelo de compartimentos epidemiológicos baseado em equações diferenciais, onde foram incluídas as probabilidades das recorrências segundo dois grupos etários ( $\leq 3$  anos e  $> 3$  anos) e a densidade de mosquitos e sazonalidade. As estratégias voltadas para eliminação da malária por *P. vivax* devem considerar, além da aplicação de novas terapias com antimaláricos (ACT's), maior vigilância entomológica e construção de indicadores de falha do tratamento do *P. vivax* devido à resistência a CQ, visando contornar problemas como as recorrências até 28 dias, principalmente em crianças menores de 4 anos.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

## INSTITUTO OSWALDO CRUZ

### EVALUATION OF MALARIA RECURRENCES IN *Plasmodium vivax* INFECTIONS IN THE BRAZILIAN AMAZON IN THREE INCIDENCE SCENARIOS

#### ABSTRACT

#### PHD THESIS IN BIOLOGIA PARASITARIA

Antônio Alcirley da Silva Balieiro

In Brazil, malaria caused by *Plasmodium vivax* is more difficult to control. This species has an evolutionary form of the liver (hypnozoite) that remains in latency periods being responsible for the occurrence in some cases of late episodes of the disease (relapse). Furthermore, resistance of this species to the antimalarial drug used as a first-line schizonticidal drug (CQ) has been demonstrated. Likewise, some questions still need to be answered about the resistance of CQ to vivax malaria, such as the description and spatial distribution in different epidemiological scenarios in the municipalities of the Amazon region; increase in recurrences with the increase in vivax malaria cases; lack of indicators to monitor this resistance and evaluation of antimalarials to replace CQ. Based on this context, a spatiotemporal study was carried out using data from SIVEP-malaria, covering the entire Brazilian Amazon, to describe the recurrences in individuals who were registered with vivax malaria in three incidence scenarios: high (2005), intermediate (2010), and low (2015). Linkage techniques were used to search for pairs of records from the same patients, and thus calculate the time elapsed between the first episode of infection and the next. The recurrences were divided into 3 groups: 1) from the 5th to the 28th day, 2) from the 29th to the 60th day, and 3) over 60 days, representing respectively probable recrudescence, relapses, and reinfections. Additionally, recurrences were classified between the 29th and 42nd days, representing here potential late recrudescence. The results show that children  $\leq 3$  years old tend to have more recurrences than other ages. Recurrence up to 28 days had a slight increase in incidence. Cluster analysis demonstrated a spatial distribution that was not constant over time, probably related to inefficient control measures or logistical issues, rather than genetic characteristics of the parasite. Based on the recurrence information, an epidemiological compartment model was built based on deterministic differential equations, which included the recurrence probabilities according to two age groups ( $\leq 3$  years and  $> 3$  years), mosquito density, and seasonality. Strategies aimed at eliminating vivax malaria should consider, in addition to the application of new antimalarial therapies (ACT's), greater entomological surveillance, and construction of indicators of treatment failure of *P. vivax* due to resistance to CQ, to circumvent problems such as recurrences up to 28 days, especially for children under 4 years of age.

<b>ÍNDICE RESUMO</b>	<b>X</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>XI</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Referencial Teórico</b> .....	<b>3</b>
<b>1.2 Malária: aspectos epidemiológicos da doença</b> .....	<b>3</b>
1.2.1 O ciclo da Malária .....	4
1.2.2 Malária causada por <i>Plasmodium vivax</i> .....	5
1.2.3 Recorrências em malária causada por <i>Plasmodium vivax</i> ....	6
1.2.4 Tratamento da malária causada pelo <i>Plasmodium vivax</i> .....	7
1.2.5 Resistência do <i>Plasmodium vivax</i> a Cloroquina .....	8
1.2.6 O controle da malária no Brasil.....	9
1.2.7 SIVEP-malária .....	11
1.2.8 Métodos de <i>linkage</i> .....	13
<b>1.3 Modelo matemático para transmissão da malária</b> .....	<b>14</b>
1.3.1 Modelos matemáticos .....	14
1.3.2 Modelos Matemáticos para malária causada por <i>Plasmodium vivax</i> .....	16
<b>1.4 Justificativa</b> .....	<b>17</b>
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>18</b>
<b>2.1 Objetivo Geral</b> .....	<b>18</b>
<b>2.2 Objetivos Específicos</b> .....	<b>18</b>
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>19</b>
<b>3.1 Área de estudo</b> .....	<b>19</b>
<b>3.2 Desenho do estudo, Base de dados e coleta</b> .....	<b>19</b>
<b>3.3 Obtenção das recorrências da malária por <i>P. vivax</i></b> .....	<b>20</b>
<b>3.4 Variáveis de interesse</b> .....	<b>21</b>
<b>3.5 Análises estatísticas</b> .....	<b>22</b>
<b>3.6 Softwares</b> .....	<b>23</b>
<b>3.7 Modelo matemático para malária por <i>P. vivax</i> e suas recorrências</b>	<b>23</b>
<b>3.8 Considerações éticas</b> .....	<b>32</b>

<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>33</b>
<b>4.1</b>	<b>Resultados das recorrências.....</b>	<b>33</b>
4.1.1	Resultados considerando dados de primeira recorrência... 35	
4.1.2	Recorrências até 28 dias .....	36
4.1.3	Recorrências de 29 a 60 dias .....	41
4.1.4	Recorrências acima de 60 dias.....	48
<b>4.2</b>	<b>Resultados do modelo matemático para malária por P. vivax e suas recorrências.....</b>	<b>50</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>54</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>PERSPECTIVAS</b>	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>62</b>
<b>9</b>	<b>APÊNDICE A – ARTIGO PUBLICADO</b>	<b>68</b>
<b>10</b>	<b>APÊNDICE B - TABELAS</b>	<b>79</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Incidência parasitária anual da malária por <i>P. vivax</i> durante o período de 2003 a 2016 na Amazônia brasileira. ....	20
<b>Figura 2:</b> Estrutura dos compartimentos para o modelo matemático de transmissão de malária por <i>P. vivax</i> e suas recorrências. ....	24
<b>Figura 3:</b> Série temporal dos casos diários de malária por <i>P. vivax</i> , no município de Mâncio Lima (AC), média móvel (7 dias) no período de 2009 a 2016. ....	29
<b>Figura 4:</b> Caracterização da quantidade de episódios e dos tempos decorridos entre as recorrências, na Amazônia nos anos de 2005, 2010 e 2015. A barras nos pontos representam o intervalo de confiança 95% para mediana. ....	34
<b>Figura 5:</b> Taxa média predita para número de recorrências, na Amazônia nos anos de 2005, 2010 e 2015. As barras nos pontos representam o intervalo de confiança 95% para taxa média. ....	35
<b>Figura 6:</b> Densidades dos tempos em dias a partir do 5º dia da primeira recorrência de acordo com a faixa etária na Amazônia nos anos de 2005, 2010 e 2015. ....	36
<b>Figura 7:</b> Distribuição espacial dos percentuais de recorrências até 28 dias ao nível municipal na Amazônia (A) 2005 – cenário de alta transmissão, (B) 2010 – cenário de transmissão intermediária, (C) 2015 – cenário de baixa transmissão. ....	37
<b>Figura 8:</b> Boxplot dos tempos de recorrências ocorridas até 28 dias na Amazônia em 2005, 2010 e 2015. Valores no centro representam a mediana do tempo para cada faixa etária. ....	38
<b>Figura 9:</b> Probabilidades preditas das recorrências até 28 dias segundo a faixa etária na Amazônia em 2005, 2010 e 2015. As barras representam intervalo de confiança 95% das probabilidades preditas. ....	39
<b>Figura 10:</b> Probabilidades preditas das recorrências até 28 dias segundo a Incidência Parasitária anual (IPA), na Amazônia nos anos de 2005, 2010 e 2015. ....	40
<b>Figura 11:</b> Distribuição espacial dos escores que representam os clusters de recorrências até 28 dias em municípios da Amazônia de acordo com: (A) Cenário de transmissão alta de 2005, (B) Cenário de transmissão intermediária de 2010 e (C) Cenário de transmissão baixa de 2015. ....	41

<b>Figura 12:</b> Distribuição espacial dos percentuais de recorrências de 29 a 60 dias ao nível municipal na Amazônia (A) 2005 – cenário de alta transmissão, (B) 2010 – cenário de transmissão intermediária, (C) 2015 – cenário de baixa transmissão. ....	42
<b>Figura 13:</b> Boxplot dos tempos de recorrências ocorridas de 29 a 60 dias na Amazônia em 2005, 2010 e 2015. Valores no centro representam a mediana do tempo para cada faixa etária.....	43
<b>Figura 14:</b> Probabilidades preditas das recorrências de 29 a 60 dias segundo a faixa etária na Amazônia em 2005, 2010 e 2015. As barras representam intervalo de confiança 95% das probabilidades preditas. ....	44
<b>Figura 15:</b> Boxplot dos tempos de recorrências ocorridas de 29 a 42 dias na Amazônia em 2005, 2010 e 2015. Valores no centro representam a mediana do tempo para cada faixa etária.....	45
<b>Figura 16:</b> Boxplot dos tempos de recorrências ocorridas de 43 a 60 dias na Amazônia em 2005, 2010 e 2015. Valores no centro representam a mediana do tempo para cada faixa etária.....	45
<b>Figura 17:</b> Probabilidades preditas das recorrências de 29 a 42 dias segundo a faixa etária na Amazônia em 2005, 2010 e 2015. As barras representam intervalo de confiança 95% das probabilidades preditas. ....	46
<b>Figura 18:</b> Probabilidades preditas das recorrências de 43 a 60 dias segundo a faixa etária na Amazônia em 2005, 2010 e 2015. As barras representam intervalo de confiança 95% das probabilidades preditas. ....	47
<b>Figura 19:</b> Distribuição espacial dos percentuais de recorrências acima de 60 dias ao nível municipal na Amazônia (A) 2005 – cenário de alta transmissão, (B) 2010 – cenário de transmissão intermediária, (C) 2015 – cenário de baixa transmissão. ....	48
<b>Figura 20:</b> Boxplot dos tempos de recorrências ocorridas acima de 60 dias na Amazônia em 2005, 2010 e 2015. Valores no centro representam a mediana do tempo para cada faixa etária.....	49
<b>Figura 21:</b> Probabilidades preditas das recorrências acima de 60 dias segundo a faixa etária na Amazônia em 2005, 2010 e 2015. As barras representam o intervalo de confiança de 95% das probabilidades preditas. ....	50

**Figura 22:** Série temporal dos casos diários de malária por *P. vivax* no município de Mâncio Lima (AC), média móvel (7 dias) dos dados reais e dados simulados do modelo matemático para transmissão de malária por *P. vivax*, no período de 2009 a 2016. 51

**Figura 22:** Série temporal dos casos diários de malária por *P. vivax* no município de Mâncio Lima (AC), média móvel (7 dias) dos dados ajustados e dados simulando cenário com aplicação do ACT (DHP) + PQ supervisionada para o período de 2009 a 2016, com mudança de tratamento a partir de 2012.....52

**Figura 23:** Gráfico de barras do total anual de casos de malária por *P. vivax*, no município de Mâncio Lima (AC), simulando cenário com aplicação do ACT (DHP) + PQ supervisionada para o período de 2009 a 2016 em todas as faixas etárias, com mudança de tratamento a partir de janeiro de 2012.....53



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Descrição dos registros de dados utilizados nos três períodos do estudo. .....	33
<b>Tabela 2:</b> Descrição dos cenários e do percentual de redução de casos de acordo com regime adotado para os dados ajustados de Mâncio Lima (AC). .....	52
<b>Tabela 3:</b> Distribuição dos municípios por percentuais de recorrências segundo o ano de ocorrência.....	79
<b>Tabela 4:</b> Descrição dos dados das recorrências até 28 dias segundo a faixa etária e os resultados das análises do modelo multinível.....	80
<b>Tabela 5:</b> Resultado das análises das recorrências até 28 dias em relação ao IPA.	81
<b>Tabela 6:</b> Descrição dos dados das recorrências até 28 dias de acordo com as variáveis preditoras, e os resultados da análises multinível. ....	82
<b>Tabela 7:</b> Descrição dos dados das recorrências de 29 a 60 dias segundo a faixa etária e os resultados das análises do modelo multinível.....	84
<b>Tabela 8:</b> Descrição dos dados das recorrências de 29 a 42 dias segundo a faixa etária e os resultados das análises do modelo multinível.....	85
<b>Tabela 9:</b> Descrição dos dados das recorrências de 43 a 60 dias segundo a faixa etária e os resultados das análises do modelo multinível.....	86
<b>Tabela 10:</b> Descrição dos dados das recorrências acima de 60 dias segundo a faixa etária e os resultados das análises do modelo multinível.....	87

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACT	Terapia combinada à base de Artemisinina;
AL	Artemeter + Lumefantrina;
CEM	Campanha de Erradicação da Malária;
CQ	Cloroquina;
CQR	Cloroquina Resistente;
DDT	diclorodifeniltricloroetano;
DHP	Dihidroartemisinina + Piperaquina;
G6PD	enzima glicose-6-fosfato desidrogenase;
IPA	Incidência Parasitária Anual;
LVC	Lâmina de Verificação de Cura;
NACT	Terapia combinada não baseada em Artemisinina;
OMS	Organização Mundial de Saúde;
PIACM	Plano de Intensificação do Controle da Malária na Amazônia Legal;
PCMAM	Projeto de Controle da Malária da Bacia Amazônica;
PNCM	Programa Nacional de Combate à Malária
PQ	Primaquina;
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i> ;
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i> ;
SAESP	Serviço de Antimaláricos do Estado de São Paulo;
SESP	Serviço Especial de Saúde Pública da Amazônia;
SEIR	Suscetível, Exposto, Infectado e Recuperado;
SEI	Suscetível, Exposto, Infectado;
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificação;
SIVEP-malária	Sistema de Vigilância Epidemiológica da Malária;
SNM	Serviço Nacional de Malária;
SP	Sulfadoxina-pirimetamina;
SUCAM	Superintendência de Campanhas de Saúde Pública do Brasil.

# 1 INTRODUÇÃO

Globalmente, o *P. vivax* se destaca pelo seu espalhamento geográfico e pela dificuldade em sua eliminação. Grandes esforços foram empregados e ainda estão sendo conduzidos para encontrar a solução para eliminação dessa infecção, que é comparativamente negligenciada em relação à infecção causada pelo *P. falciparum*, visto sua menor letalidade, mas capaz de ocasionar morbidades expressivas na América Central e do Sul, Oriente Médio, partes da África, Central, Sul e Sudeste da Ásia e no Pacífico Ocidental [1].

A epidemiologia de transmissão da malária é complexa e envolve uma série de fatores que podem variar desde condições climáticas a condições socioeconômicas de uma região [2], [3]. Dessa forma, é necessário estimar padrões espaciais e temporais na dinâmica de transmissão de malária, o que torna a construção de modelos preditivos um trabalho complexo e desafiador. Mesmo com as dificuldades inerentes a esse processo, é imperativo desenvolver modelos, pois eles podem ser importantes ferramentas de análises para desenhar intervenções com vistas ao controle e possível eliminação da doença em determinadas regiões [3], [4].

A malária causada pelo *P. vivax* é caracterizada por sua capacidade de recaída após ativação de parasitas que permanecem no fígado, em latência, denominados hipnozoítos [5]. As dificuldades de eliminação desta espécie estão na existência do hipnozoíto, a produção precoce de gametócitos e a inexistência, até agora, de um marcador que indique a presença do hipnozoíto. Além disso, o tratamento efetivo contra esta forma parasitária, a primaquina (PQ), pode levar à hemólise grave em portadores de deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). Essas características complicam enormemente o controle da transmissão deste parasita [6].

Os tratamentos convencionais antimaláricos para *P. vivax* incluem a coadministração de PQ com cloroquina (CQ) (PQ + CQ); PQ + outros esquizonticidas derivados de artemisinina; PQ + terapias combinadas não baseadas em artemisinina (NACTs) e; PQ + terapias de combinação à base de artemisinina (ACTs) [1], [7]. No Brasil, onde o *P. vivax* é responsável por mais de 84% dos episódios de malária, a CQ ainda é a primeira linha de tratamento esquizonticida, apesar de relatos de desenvolvimento de resistência deste parasito à CQ [8]–[10].

O esquema de tratamento em uso na região Amazônica consiste na administração de CQ, durante 3 dias, associado à PQ, durante 7 dias, denominado “esquema curto,” ou 14 dias, conhecido como “esquema longo” [11].

Em geral, os estudos para a análise de resistência à cloroquina precisam contornar a dificuldade em distinguir recrudescência da recaída ou reinfeção. Essa dificuldade é sanada, parcialmente, dentro de ensaios clínicos, que necessitam acompanhar uma amostra significativa de pacientes, dispondo, assim, de um melhor controle da coleta de informação [6], [12]. Esses estudos, no entanto, demandam investimentos altos e logística complexa, o que se difere de estudos com dados secundários.

Alternativamente, têm sido realizados estudos para verificar outras formas de mensurar ou distinguir as recorrências da malária por *P. vivax* [12–15]. No Brasil, esses estudos usam como base os dados do Sistema de Vigilância Epidemiológica da Malária (SIVEP-malária) que necessariamente terão que utilizar ferramentas de busca dos pares de registros do mesmo paciente [13], [15], [16]. Esse processo é dispendioso, dado o volume de dados (*bigdata*) envolvendo maior custo computacional e dada, ainda, a completude das variáveis que auxiliam na busca dos semelhantes no SIVEP-malária [13], [16].

Tendo em vista as informações coletadas por meio dos ensaios clínicos e do SIVEP-malária é possível avaliar um tratamento alternativo para ajudar na eliminação da malária por *P. vivax* no cenário amazônico brasileiro. Nessa perspectiva, as terapias combinadas com base em artemisinina (ACT), associadas a um tratamento hipnozoiticida adequado, aparecem como uma boa alternativa terapêutica [6] [17].

A modelagem matemática, com auxílio de técnicas estatísticas, é uma ferramenta capaz de construir um cenário para avaliar o efeito da mudança dos antimaláricos alternativos ou monitorar as recrudescências que são causadas por resistência à CQ. O modelo construído vai ajudar a prever cenários, de forma que os tomadores de decisão da área de saúde pública possam se antecipar às consequências da resistência à CQ.

Diante do exposto, este estudo propõe a utilização de modelagem matemática com auxílio de técnicas estatísticas para mensuração de parâmetros para aplicação em cenários da Amazônia brasileira, a fim de verificar o impacto da introdução do uso de ACTs para tratamento de malária por *P. vivax* na transmissão da doença, por meio da redução de recorrências.

## **1.1 Referencial Teórico**

Os conhecimentos sobre a malária vêm passando por diversos estágios no que tange às características da doença. Por exemplo, em meados de 1880, foi possível o entendimento da natureza da doença, sendo o médico Charles Louis Alphonse Laveran quem descreveu no sangue humano um parasito, denominado de *Oscillaria malariae* [18].

A partir do estudo de Laveran, outros mais surgiram ampliando a compreensão dos parasitos da malária (1880), estágios sexuais no sangue (1897), ciclo de transmissão em mosquitos (1897 e 1898), descoberta do desenvolvimento hepático de uma fase dos parasitos (1948) e a presença de estágio dormente no fígado em 1982 [18].

Esse conhecimento tem ajudado no combate e controle da malária. Contudo, à medida que o tempo passa, novos desafios surgem. Atualmente, a agenda mundial está focada na eliminação da doença e o foco se concentra nas pesquisas de resistência emergente aos antimaláricos e aos inseticidas que demonstram que a malária continua como um importante problema de saúde pública [1].

## **1.2 Malária: aspectos epidemiológicos da doença**

Ao longo da história, a malária vem se apresentando como um desafio de saúde global. Desde os primeiros relatos que datam no século VI A.C. [19] até os dias atuais, ainda existem perguntas para serem respondidas.

As descobertas e a compreensão da malária e seu ciclo parasitário não foram fáceis nem ocorreram de imediato. Foram necessários muitos estudos e ensaios, em um processo de tentativas e erros, assim como um quebra-cabeça, até se chegar ao conceito atual [18].

Esta infecção é causada por protozoários do gênero *Plasmodium* spp., transmitida pela fêmea do mosquito do gênero *Anopheles* [20]. Dentre os *Plasmódios*, o *P. falciparum* e o *P. vivax* são os principais patógenos em humanos [21]. Os demais *Plasmódios* que podem infectar seres humanos são: *P. ovale wallickeri*, *P. ovale curtisi* e *P. malariae*. Nos últimos anos, há evidência da transmissão ao ser humano de alguns outros plasmódios que parasitam primatas não humanos, como o *P. Knowlesi*, o *P. simium*, o *P. cynomolgu* e o *P. inue* [22].

A maior parte dos casos de malária no mundo tem como principais agentes o *P. falciparum* e o *P. vivax*, alternando o protagonismo de acordo com os continentes do globo [21]. Estima-se que cerca de 40% da população que vive em regiões tropicais e subtropicais do globo habite áreas de risco de transmissão de malária [23].

De acordo com a OMS, foram diagnosticados, em 2019, cerca de 229 milhões de casos de malária, com 409 mil óbitos. As Américas do Sul e Central têm enfrentado, desde 2015, uma elevação de casos por conta de surtos na Costa Rica, República Dominicana e Equador, e do aumento de transmissão no Brasil, Guiana, Nicarágua, Panamá e Colômbia [24]. No Brasil, em 2019, foram descritos mais de 156 mil casos, o que representa 56,2% dos casos nas Américas [25]. A região amazônica contribui com aproximadamente 99% das notificações de malária do país, sendo que 84% dos casos foram devido à infecção por *P. vivax* [21], [26].

### 1.2.1 O ciclo da Malária

De modo geral, o ciclo biológico do *Plasmodium* spp. pode ser descrito sumariamente em três estágios: estágio pré-eritrocítico; estágio eritrocítico assexuado e estágio sexual e desenvolvimento no mosquito [27], [28].

Inicialmente, no estágio pré-eritrocítico, os esporozoítos são inoculados através da picada de fêmeas do mosquito do gênero *Anopheles* spp. Esses esporozoítos que conseguem a invasão seguem para as células do fígado. Nos hepatócitos, o plasmódio inicia a reprodução assexuada tecidual que culmina com a liberação dos merozoítos na corrente sanguínea [2]. Nesse estágio, começa a diferença entre as espécies de plasmódios, tanto em relação ao tempo do ciclo hepático, quanto ao número de merozoítos oriundos desse processo [27]. Vale destacar uma especificidade que ocorre na fase hepática e particularmente com as espécies *P. vivax* e *P. ovale* sp.: elas podem infectar hepatócitos e transformá-los em formas dormentes chamadas hipnozoítos e essas formas têm a capacidade de despertar em períodos arbitrários e provocar novos eventos de infecção sem necessidade da picada do mosquito [5].

Após a liberação dos merozoítos na corrente sanguínea, começa a invasão das hemácias. Nas hemácias, o parasito usa mecanismos para adentrar os eritrócitos onde começa seu desenvolvimento [18]. Nessa fase, o parasito sofre várias modificações passando a se chamar trofozoítos. Perto do fim do processo, acontece

uma intensa divisão nuclear do parasito que finda com a ocupação completa do eritrócito pelo parasito e o rompimento da hemácia, liberando merozoítos que, novamente, farão o mesmo processo, começando com a invasão de novas hemácias e, assim, completando o ciclo que leva aos sintomas clínicos [18]. A duração desse processo, denominado de ciclo eritrocítico, varia de 24 a 72 horas, dependendo da espécie de plasmódio infectante [29].

Concomitantemente, na fase dos trofozoítos, começam a surgir os gametócitos, que são formas sexuadas. Estas formas são as únicas capazes de infectar os mosquitos vetores. Particularmente, os gametócitos de *P. vivax* surgem muito precocemente durante o curso da infecção, de tal forma que a transmissão para mosquito pode ocorrer antes dos sintomas clínicos [29].

Quando o hospedeiro humano portador de gametócitos é picado pelo mosquito anofelino, o ciclo do parasito no mosquito se inicia. No mosquito, o parasito segue para o intestino onde os gametas masculinos irão se juntar aos femininos dando origem ao zigoto. Na parede do intestino do mosquito, o parasito, agora convertido em oocisto, inicia o processo de expansão e liberação das formas infectantes ao ser humano, os esporozoítos. Essas formas migram para glândula salivar do mosquito, esperando a próxima inoculação no hospedeiro [18].

### **1.2.2 Malária causada por *Plasmodium vivax***

O *P. vivax* apresenta uma forma evolutiva, denominada hipnozoíto, que permanece no fígado, em latência, por extensos períodos de tempo, sendo responsável pela ocorrência de episódios tardios da doença em alguns casos. Esse período de dormência pode ser curto ou se estender por vários meses, dependendo se a cepa é de uma região tropical ou temperada [5].

Entre as particularidades envolvidas na dificuldade de eliminação desta espécie, estão a produção precoce de gametócitos e a peculiaridade do hipnozoíto, pois ainda não existe uma compreensão clara sobre os mecanismos de dormência e reativação do parasito intra-hepático [29].

Além disso, existem outros fatores complicadores do controle da transmissão deste parasito, como a inexistência de um marcador que indique a presença do hipnozoíto [6]. Por outro lado, o tratamento efetivo que produz a cura radical contra esta forma parasitária é a Primaquina (PQ) e, nesse caso, quando o teste de

deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) não está disponível, não deve ser administrado devido à incerteza sobre os riscos de hemólise, induzida por PQ, nos portadores de deficiência da G6PD [30]. A Tafenoquina é outro medicamento que tem ação sobre o hipnozoíto, porém possui o mesmo problema da PQ para portadores de deficiência G6PD.

### 1.2.3 Recorrências em malária causada por *Plasmodium vivax*

Existem três tipos de recorrências denominadas como recrudescência, recaída e reinfeção. Recorrência é um termo geral utilizado para definir o retorno da ativação do *P. vivax* no ser humano. Essa classificação, na prática, em situações onde não se tem os testes adequados para identificação dessas recorrências, é feito através de uma classificação arbitrária de tempo para distinguir uma da outra [12], [13].

A **recrudescência** é uma falha terapêutica da droga no estágio sanguíneo do parasito. Quando um indivíduo infectado pelo *P. vivax* inicia o tratamento e em um período curto de tempo entre 5 e 28 dias, por exemplo, e retorna a apresentar positividade, essa provavelmente é uma falha do tratamento no estágio sanguíneo. Essa recorrência é denominada como recrudescência. Esse evento pode ser classificado como falha da droga esquizotocida no indivíduo com malária por *P. vivax* [29], [30].

Por outro lado, o indivíduo pode novamente apresentar os sintomas clínicos da infecção por uma **recaída** caracterizado pela ativação do hipnozoíto no fígado ou dentro de área endêmica, por **reinfeção** causada a partir de uma nova inoculação do vetor no período infeccioso [14].

No Brasil, o procedimento adotado para recorrências da malária por *P. vivax* informa que os retornos da positividade em até 60 dias são considerados recrudescência ou recaída e, se em período maior que 60 dias, são considerados reinfeções [31]. As recorrências em até 28 dias são consideradas prováveis recrudescências [32]. Contudo, existem casos em que as recrudescências acontecem entre o 29º e o 42º dia. Nesse caso, são caracterizados como recrudescências tardias [6].

Dependendo da cepa, tropical ou temperada, a recaída pode durar de 120 dias a mais de 1 ano [5]. As classificações das recorrências dependem, também, do tipo de antimalárico utilizado no tratamento. Porém, em geral, a reinfeção predomina



entre as recorrências e são devidas a novas picadas infectivas. As reinfecções são mais prováveis (87,7%) quando o tratamento utilizado contiver PQ + uma droga esquizonticida (CQ ou DHP) ou 90,8% quando o tratamento for CQ + PQ [14].

#### **1.2.4 Tratamento da malária causada pelo *Plasmodium vivax***

O esquema de tratamento em uso na região Amazônica consiste na administração de Cloroquina (CQ) durante 3 dias associada à Primaquina (PQ) durante 7 dias, denominado "esquema curto", ou 14 dias, conhecido como "esquema longo" [31]. Se disponíveis no serviço de saúde, os testes para deficiência de G6PD devem ser realizados antes da administração de PQ [31].

Esses fármacos comumente usados em parceria são conhecidos por serem ativos contra *P. vivax* em estágios distintos. A CQ, além de ter ação de limpeza dos esquizontes sanguíneos, que são responsáveis pelos sintomas clínicos, também tem ação contra os gametócitos do *P. vivax*. A PQ é uma das únicas drogas com capacidade de limpar os esquizontes intra-hepáticos e hipnozoítos do *P. vivax* [1], [33].

O tratamento radical é somente obtido quando são administradas as duas medicações, CQ e PQ, simultaneamente. Somados a esse fato, existem evidências do sinergismo entre essas drogas, pois, quando apenas a CQ é administrada, as recrudescências e recaídas tendem a surgir com mais frequência [34], além do que está comprovado que a PQ pode eliminar parasitas parcialmente resistentes ao CQ [35].

Outro ponto em relação ao tratamento se refere às mulheres grávidas. Nesse caso, a PQ não é indicada, fazendo que elas tenham que tomar somente CQ com dosagem e quantidade de dias diferenciados [36]. Como o tratamento com somente CQ tem indicado baixo desempenho, doses profiláticas são administradas semanalmente durante toda gravidez [31].

Como ainda não existe uma versão infantil da CQ, crianças abaixo de 3 anos necessariamente devem tomar comprimidos particionados em metade ou  $\frac{1}{4}$  durante os dias de tratamento [11]. Possivelmente, esse detalhe na administração da CQ em crianças abaixo de 3 anos pode estar causando falhas no tratamento, fazendo com que as recorrências nesse grupo etário ocorram com maior frequência [13].

Porém, recentemente, o tratamento para crianças menores de 6 meses infectados por *P. vivax* foi alterado. Anteriormente, antes de 2018, essas crianças não recebiam PQ, somente CQ. Sendo assim, dado o baixo desempenho de CQ, houve a necessidade da substituição por Artemeter 20 mg + Lumefantrina 120 mg (AL), inclusive em crianças na faixa etária de 6 a 11 meses, enquanto crianças de 1 a 3 anos passaram a tomar CQ de 150 mg, ou seja, comprimido inteiro [31].

### **1.2.5 Resistência do *Plasmodium vivax* à Cloroquina**

O conceito de resistência aos antimaláricos pode ser descrito como a habilidade de uma cepa de Plasmódio, por exemplo *P. vivax*, continuar existindo ou se reproduzir, mesmo após uso de um medicamento administrado em doses maiores ou iguais às doses recomendadas, administradas dentro dos limites de tolerância do indivíduo [37], [38].

Para que a eliminação da malária seja concretizada, é necessário que os antimaláricos sejam regularmente monitorados. No caso da CQ, o percentual de recorrência proveniente da falha de tratamento até o 28º dia deve estar abaixo de 10%, para ser considerado como droga de primeira linha, caso contrário deve ser trocado pela terapia combinada à base de artemisinina (ACT) [32]. Com base nessas informações, uma vigilância terapêutica deve fazer parte da rotina dos programas nacionais de controle de malária [26].

As terapias combinadas com base em artemisinina (ACT), juntamente com um tratamento hipnozoicida adequado, surgem como alternativa terapêutica [1], principalmente o ACT de meia-vida longa como a dihidroartemisinina + piperaquina (PHP) [39]. Entretanto, o uso de ACTs para o tratamento de primeira linha para *P. vivax* não é bem visto, pois não é vantajoso no custo e poderá ser ineficiente para tratar uma doença que pode ser prontamente tratada na maioria dos casos com CQ [40].

O primeiro relato de resistência da CQ ao *P. vivax* foi feito em Papua Nova Guiné no ano de 1989 [41]. Desde então, relatos de resistência têm se espalhado pelo mundo todo, sendo, inclusive, registrados na Amazônia brasileira [8], [10]. Por outro lado, mesmo diante desses relatos, uma pesquisa recente não encontrou evidências sobre resistência à CQ, sugerindo uma revisão nas diretrizes dos ensaios clínicos com medicamentos para malária por *P. vivax* [37].

Contudo, em geral, existem mais evidências de resistência à CQ do que o contrário. Esse fato fica mais notório quando as cepas, resistentes à CQ, apresentam intensidades que variam de baixo a alto grau, sendo mais comuns as de alto grau na parte indonésia da Ilha de Papua [1].

No que se refere à PQ, a sua resistência não é clara e pode ser confundida com falha do tratamento. Uma evidência sem interferência por fatores de confundimento de resistência à PQ, por hipnozoítos, ainda não foi demonstrada [42]. Alguns estudos têm trazido à tona essa questão sobre a resistência à PQ [1], [43]. Um dos fatores de confundimento que pode estar influenciando nesse sentido está ligado à não adesão ao regime de PQ, ou seja, regime prolongado e não supervisionado prejudica a eficácia do tratamento [17], [44], [45].

Uma boa notícia, nesse sentido, é que existem estudos bem avançados na aplicação de Tafenoquina, droga que pertence ao grupo (8-aminoquinolinas), do qual a PQ faz parte, com a vantagem de ser administrado em dose única e ter se mostrado não inferior à PQ [46], [47]. A Tafenoquina está em processo de implementação gradual no Brasil [31].

### **1.2.6 O controle da malária no Brasil**

No Brasil, a malária continua entre as principais endemias parasitárias. Verifica-se que sempre houve grande esforço empregado por parte das autoridades sanitárias na eliminação ou erradicação da malária no Brasil. Por exemplo, no início dos anos 40, foi relatado um dos maiores sucessos da saúde pública brasileira [48], quando foram organizados esforços para eliminar o vetor *Anopheles gambiae*, introduzido em 1930 no nordeste brasileiro devido ao tráfego marítimo entre Brasil e Senegal, que causou muitos casos de malária grave e conseqüentemente muitas mortes [49], [50].

Também nesse período, houve várias investigações tanto por parte de pesquisadores locais quanto de outros países, objetivando a identificação dos mosquitos vetores da malária com ênfase na Amazônia brasileira [51].

Com o sucesso e o avanço dos trabalhos de vigilância, foram criados órgãos e campanhas para administração dos trabalhos. Primeiramente, na década de 1940 três órgãos trabalhavam para controle da malária no Brasil: o Serviço de Antimaláricos do Estado de São Paulo (SAESP), o Serviço Especial de Saúde Pública da Amazônia (SESP) e o Serviço Nacional de Malária (SNM) [51], [52].

Em 1957, o SNM foi renomeado para Campanha de Erradicação da Malária (CEM), em resposta ao Programa Global de Erradicação da Malária da OMS (1955) [53]. Contudo, o CEM, mesmo alinhado com os esforços da OMS no Programa de Erradicação Global da Malária, que focava na pulverização intradomiciliar usando diclorodifeniltricloroetano (DDT) e o uso de CQ [54], não foi capaz de eliminar a malária no Brasil, assim como aconteceu em outros lugares no mundo.

No Brasil, além do DDT e da CQ, outra estratégia, denominada “método de Pinotti”, que consistia em colocar CQ no sal de cozinha, foi utilizada no combate à malária onde os inseticidas eram difíceis de aplicar [55].

A vontade política, a resistência dos vetores ao DDT [54] e a do parasita *P. falciparum* à CQ [56] decretaram a falta de êxito na empreitada. Contudo, as ações empregadas provocaram uma diminuição dos casos, com interrupção da malária especialmente na região extra-amazônica. Na Amazônia, essa redução de casos permaneceu por pouco tempo, pois, concomitantemente com os problemas do inseticida e do antimalárico, de meados dos anos 60 ao início dos anos 70, começa a época das colonizações na região. Esses eventos de migração desordenados para região Amazônica desencadearam uma elevação recorde no número de casos [57].

Em 1970, foi criada a Superintendência de Campanhas de Saúde Pública do Brasil (SUCAM) [51]. No final dos anos 70, o número de casos seguiu uma escalada, chegando a um pico no início da década de 90, com números 6 vezes maiores de casos em comparação aos anos anteriores a 1970 [48]. Ainda assim, nesse cenário crescente de casos, a malária mostrava sinal de controle nas regiões Sul, Sudeste, Nordeste e parte do Centro-oeste [58], porém a maior concentração estava na Amazônia. A chegada de muitas pessoas vindas de outras regiões, sem conhecimento de proteção, *naive* imunologicamente, aumentou o risco de malária na Amazônia [59].

Na década de 80, a SUCAM direcionou seus esforços na Amazônia para os locais de hidrelétricas, mineração e assentamentos rurais, com utilização de novas técnicas de vigilância epidemiológicas e novos inseticidas [55].

Em 1989, com apoio do Banco Mundial, o Governo Federal criou o Projeto de Controle da Malária da Bacia Amazônica (PCMAM), com novas estratégias, mas sem muito sucesso, vindo a sucumbir em 1999, quando novamente o governo segue sua meta de redução de casos, agora com o Plano de Intensificação do Controle da Malária na Amazônia Legal (PIACM). Esse plano estava mais encorpado, com a

integração de setores e ministérios, além da garantia de financiamento consistente, o que impactou na redução dos casos em até 41% em 2001 [59].

Porém, nem tudo no PIACM funcionou bem, houve alguns detalhes ligados ao controle do vetor que precisavam melhorar [59]. Novamente, em 2002 e 2003, os casos começaram a subir, fato ligado à transmissão da doença [60]. Então em 2003, o controle da malária passou para o Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM), cujos objetivos estavam focados na redução do surgimento de casos novos em geral, morbimortalidade e malária grave [58]. Durante 2005, houve um importante aumento no número de casos no país. Assim, os efeitos do Programa, do ponto de vista do número de casos, puderam ser perceptíveis apenas a partir de 2006.

Um destaque no âmbito do PNCM foi o avanço em algumas questões e estrutura, como, por exemplo, a criação do Sistema de Vigilância Epidemiológica da Malária (SIVEP-Malária), principal ferramenta utilizada pelo Programa para melhorar a produção de informações sobre a malária [48].

O cenário de número de casos de 1970 permaneceu crescendo até 2005. A partir de 2006, iniciou-se uma diminuição gradual dos casos, chegando, em 2015, aos números observados no início da década de 60. Entretanto, nesta escalada, observa-se que as incidências de malária causadas por *P. falciparum* e *P. vivax* se mantiveram equivalentes até final da década de 80, quando o *P. vivax* assume o protagonismo [61], permanecendo até os dias atuais com 85% dos casos [62], sendo os estados que compõem a Amazônia os principais mantenedores dessa endemia [63].

### **1.2.7 SIVEP-malária**

Criado pelo PNCM, o SIVEP-malária opera com uma cobertura bem abrangente [48]. O SIVEP-malária é um sistema de vigilância com o principal banco de dados de malária no Brasil e está em vigor desde 2003. Neste banco de dados virtual, são inseridas informações contidas nas fichas de notificação compulsória da doença. O armazenamento destes dados é realizado por agentes de saúde habilitados, os quais possuem acesso exclusivo para cada estado, município ou localidade. Estes dados são transmitidos pela *internet*, contudo com acesso restrito a esses agentes.

Os dados contidos no SIVEP-malária permitem maior grau de vigilância pelos órgãos municipais, estaduais e federais. Essa vigilância é realizada através da avaliação e seleção de indicadores operacionais e epidemiológicos, análises de rotina

pré-estabelecidas pelo PNCM, monitoramento dos parâmetros de espalhamento de transmissão em cada município, avaliação do grau de cobertura do diagnóstico, tratamento e uso de mosquiteiros tratados com inseticida, dispensação de medicamentos e a provável proporção de falhas no tratamento entre os casos diagnosticados [48].

Os dados inclusos no SIVEP-malária são oriundos somente da região Amazônica ou Amazônia Legal. Nos demais estados, os registros de casos de malária são inseridos na base de dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN).

Atualmente, essa base de dados conta com 44 campos, muito embora na ficha de notificação constem 47, o que se dá porque existem campos na base de dados que são de uso para monitoramento do serviço, como envio de lotes, data da digitação etc. Esses campos, que representam as colunas na base dados, estão codificadas e seus nomes estão abreviados, alguns dos quais foram inseridos, divididos e realocados a partir do início de 2014 e, para manipulá-los, é necessária a utilização do dicionário dos campos, a fim de melhorar a clareza das informações digitadas na base de dados.

O SIVEP-malária é limitado em classificar as recorrências [13]. Existem dois campos na ficha de notificação que foram destinados à identificação de eventos recorrentes. Segundo o PNCM, decorridos os 3 primeiros dias do início do tratamento da infecção primária, se houver nova positividade antes dos 40 dias, é considerada recorrência, para pacientes infectados por *P. falciparum*. Por outro lado, se houver positividade antes dos 60 dias, é considerada recorrência, para pacientes infectado por *P. vivax* [31]. Esse campo é chamado, na base de dados, de LVC (lâmina de verificação de cura). No entanto, esse campo tem apresentado falhas no seu preenchimento, de modo que sua utilização em pesquisas não é aconselhável. Além disso, não há um campo identificador único na base de dados que possa ser usado para rastrear ou acompanhar o paciente. Na falta de identificador único, a possibilidade de identificação depende de campos, como o nome do paciente, mas que não é único [12], [13]. A seguir, descreve-se a estratégia de *linkage* para realizar o tratamento destas limitações.

### 1.2.8 Métodos de *linkage*

As bases de dados, quando bem construídas, possuem um identificador único que facilita o rastreamento das informações de cada unidade de observação, principalmente quando se objetiva uma avaliação longitudinal dos indivíduos que compõem essas bases.

Dessa forma, para bases de dados de acompanhamento longitudinal de indivíduos, é necessário um identificador único que permita a manipulação desses dados, de forma que o indivíduo possa ser identificado na mesma ou em outras bases de dados. Caso não exista esse identificador, os analistas ou usuários da base de dados estão sujeitos a contratempos em análises [64], [65]. Nesses casos, a única forma de encontrar esses dados é a utilização do nome do indivíduo.

Em geral, para campos contendo nomes não é infrequente ter erro de digitação [36]. Assim, a ideia básica do *recordlinkage* é parear informações de tal forma que, mesmo que a identificação digitada esteja ligeiramente alterada, ainda assim, será possível identificar pares do mesmo indivíduo, na mesma ou em diferentes bases de dados [66].

Nesse processo, outras variáveis, denominadas de "variáveis de ligação" [65], quando disponíveis, permitirão que as funções determinísticas ou probabilísticas construam um *score* que irá medir o quão semelhante é cada indivíduo pareado, de forma que seja possível estabelecer um *cut-off* capaz de evitar ou minimizar falsos positivos e falsos negativos [66].

Ainda nesse processo, existe a preocupação em relação à privacidade e à manutenção segura das informações, de forma que seja possível alcançar alta qualidade no processo de buscas de correspondente sem comprometer a confidencialidade dos indivíduos contidos nas bases de dados [67].

Uma outra preocupação importante nesse processo se refere à adaptação dos algoritmos para serem utilizados em português, de forma a amenizar os problemas com erros de digitação para fonemas parecidos, uma vez que, geralmente, as ferramentas são construídas para utilizar as funções de fonética do inglês e do alemão [68].

Outros problemas nos processos de *linkage* surgem quando as bases de dados apresentam grandes dimensões, razão pela qual é necessário método de *blocking* e computação em paralelo, adequado em cada situação para diminuir o número de comparações que pode alcançar milhões, dezenas de milhões ou até mesmo a casa

dos trilhões de observações [69]. Tal intensidade computacional tornaria o procedimento inviável para problemas reais, a menos que se disponha na pesquisa de supercomputadores, o que nem sempre é possível.

Quando, porém, o interesse é busca de semelhantes na mesma base dados, o método recebe o nome de *deduplicação* [70]. Em cada situação, são necessárias várias simulações para encontrar a melhor configuração capaz de otimizar os erros de classificação. Não há uma solução perfeita sobre qual é a melhor forma de encontrar o semelhante, pois depende-se muito do grau de qualidade das informações digitadas nos campos chaves do processo de *linkage* [68].

### **1.3 Modelo matemático para transmissão da malária**

#### **1.3.1 Modelos matemáticos**

Há mais de um século, modelos matemáticos para compreensão de doenças transmissíveis por vetores vêm sendo desenvolvidos. Servindo para várias finalidades, em geral, destinam-se a uma melhor compreensão e predição da dinâmica envolvendo a população de mosquitos e a transmissão das doenças causadas por esses vetores.

Esses modelos compreendem a classe de modelos compartimentais epidemiológicos baseados em equações diferenciais determinísticas [71]. As questões que a ciência se propõe a responder nem sempre são fáceis, demandando, por vezes, tempo de observação para explicar ou modelar os fenômenos ou a ação de observação. Um modelo é uma tentativa de representação teórica dos padrões observados na natureza que se pretendem explicar ou extrapolar com as informações disponíveis [71].

Em geral, muitas variáveis são envolvidas no processo, de forma que o universo de estudo é multivariado. A escolha das variáveis envolvidas depende da disponibilidade de dados. Modelos simples, em geral, não oferecerão dificuldades para interpretações. Além disso, demandam pouca entrada de dados e podem ser executados rapidamente para uma variedade de cenários, mas com possíveis dificuldades por sua limitação [72]. Por outro lado, modelos complexos serão mais abrangentes, porém com maior nível de exigências na quantidade de parâmetros e



suas interpretações. A parcimônia é o princípio que permeia a construção dos modelos [71].

Os primeiros modelos matemáticos para doenças transmissíveis surgiram em 1911, idealizados por Ronald Ross, que foi denominado “modelo de Ross” [71] e mais tarde adaptados por George Macdonald (1957) [73]. Anderson e May (1991) apresentam uma revisão da modelagem em transmissão de malária [74]. Os modelos de Ross, Macdonald e Anderson e May são os pilares dos modelos matemáticos de compartimentos de suas épocas e da atualidade.

A partir da formulação desses modelos, se originaram outros vários e alguns deles, mais simples, até mesmo não utilizam variáveis entomológicas [43] ou fazem uso de variáveis ambientais ou ecológicas para representar [75], [76]. Outros evidenciam fatores ambientais [77], variáveis relacionadas aos indivíduos como idade [74], imunidade [43], [78], características genéticas dos parasitos [14], ou recorrências [79]–[81]. Smith e McKenzie apresentam uma formalização com bases mais recentes e visando estratégias de controle [82]. Ou seja, os modelos foram sendo construídos à medida que foi se ampliando a disponibilidade de dados referentes ao conjunto de variáveis possíveis, mas tomando como base fundamental os três modelos, de Ross, Mac-Donald e Anderson e May.

Atualmente, existem modelos que utilizam somente as técnicas estatísticas, principalmente análises de sobrevivência [1], [15]. Ao surgir um patógeno em uma população hospedeira, as categorias da doença causada por esse patógeno particionam os indivíduos dessa população e pode variar de acordo com a densidade do parasita dentro deles e do tipo de infecção [71].

Para uma conceituação mais abrangente, quatro partes basicamente, definem os modelos de compartimento epidemiológico de doenças infecciosas: compartimento onde se localiza a população hospedeira que está sujeita à infecção ou Suscetível (S); o próximo compartimento refere-se a indivíduos Expostos (E), composto pelos indivíduos que estão infectados, porém que não transmitem para outros indivíduos, cujo tempo é denominado de período de latência; depois do período de latência o indivíduo se torna infeccioso formando o compartimento dos Infectados (I) e; por último, o indivíduo se recupera da infecção e passa a compor o compartimento de Recuperados (R), constituindo o modelo SEIR. Desse modelo, podem surgir múltiplas variações [83].

No caso da malária, esses compartimentos foram aplicados tanto aos humanos (hospedeiro) quanto aos vetores (mosquito) [71]. A estrutura simplista dos primeiros modelos constituía-se basicamente de: suscetível (S), infectado (I) e novamente suscetível. Uma estrutura semelhante era prevista para os mosquitos. Esse modelo proposto por Ross ignora as latências tanto em hospedeiros humanos quanto em mosquitos e não assume imunidade dos indivíduos recuperados [84]. No entanto, ao examinar o modelo, tanto Ross como Macdonald verificaram a possibilidade de erradicação da doença sem eliminar todos os mosquitos vetores. Bastava observar o limiar de transmissão, um conceito que Ross introduziu com a criação desses modelos, que é denominado número de reprodução básico  $R_0$  [71]. Nesse caso, para erradicação seria preciso que o  $R_0$  ficasse abaixo de 1. Esses resultados podem ser usados como parâmetro para dimensionar controle por meio de aplicação de inseticida.

Em geral, para malária é necessário modelar os humanos e mosquitos, pois o plasmódio requer humanos e mosquitos para que seu ciclo de vida se complete, uma vez que a infecção é transferida entre indivíduos humanos suscetíveis por meio da picada de mosquitos fêmeas infectadas, que adquirem a infecção quando se alimentam de sangue de humanos infectados.

### **1.3.2 Modelos Matemáticos para malária causada por *Plasmodium vivax***

Em relação à malária, os modelos são divididos de acordo com a espécie do plasmódio. Pela simplicidade do ciclo biológico, os modelos para *P. falciparum* são mais comuns do que os modelos de *P. vivax*.

Os modelos que descrevem a transmissão de *P. falciparum* não são aplicáveis a *P. vivax*, pois não contabilizam os hipnozoítos que dão origem a infecções recorrentes. É necessário, no modelo para *P. vivax*, a inclusão desta característica definidora da biologia e epidemiologia de *P. vivax* [79]. Apesar do número maior de trabalhos que envolvem a teoria da epidemiologia matemática da malária por *P. falciparum*, os modelos matemáticos da malária por *P. vivax* têm sido frequentes e avançado muito nos últimos anos. Atualmente, esses modelos para *P. vivax* estão cada vez mais sofisticados e com formulações ricas em detalhes [55], [79], [80], [85].

Os trabalhos na literatura se concentram na realidade de países africanos e asiáticos por razões históricas [4], [71], e relativamente poucos trabalhos utilizam modelos de predição de malária para América do Sul e conseqüentemente para o

Brasil [15], [43], [86]. Os trabalhos que analisam a realidade da malária no Brasil, assim como os trabalhos das outras regiões, objetivam a modelagem de malária por *P. falciparum* [87]–[90], ou ambos [91], [92]. Em geral, os modelos necessitam de informações dos parâmetros e nem sempre, por exemplo, dados de vetores estão disponíveis. Portanto, os modelos mais adequados que são utilizados atualmente deverão sofrer adaptações para uso na realidade Amazônica.

#### **1.4 Justificativa**

A visualização de cenários prospectivos da dinâmica de transmissão da malária *P. vivax* é uma ferramenta crucial que pode auxiliar tomadores de decisão em saúde pública nas previsões de estratégias de intervenção.

Assim, avaliar e entender as recorrências da malária por *P. vivax* na Amazônia brasileira é um processo fundamental para a eliminação dessa infecção. As recorrências mais importantes nesse contexto são as recrudescências e recaídas. A ocorrência dessas recorrências, em geral, pode estar relacionada com a ação dos antimaláricos. Diante da ação da CQ + PQ, que predomina nos dados do SIVEP-malária, as recorrências até 28 dias são os mais prováveis indicadores de recrudescência e, assim, podem ser uma *proxy* da possível resistência à CQ.

Antes do atual cenário, onde a utilização de CQ ficou sem controle, já existia a necessidade de vigilância constante dos níveis de resistência à CQ [1]. Uma ferramenta útil nesse trabalho é a construção de um modelo matemático capaz de contextualizar o problema com informações oriundas do SIVEP-malária que consiga reproduzir o ciclo da doença, suas recorrências e predizer cenários de mudanças de comportamento dos efeitos da resistência à CQ.

De posse desse modelo, os tomadores de decisão na área da saúde e políticas públicas podem verificar quais as medidas podem ser adequadas para ajudar na eliminação da malária por *P. vivax* na Amazônia.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar estratégias de intervenção para a eliminação da malária por *P. vivax* com base em drogas antimaláricas na Amazônia.

### **2.2 Objetivos Específicos**

1. Descrever a incidência de malária por *P. vivax* na Amazônia no período 2005, 2010 e 2015, incluindo número de recorrências (recrudescência, recaída e reinfeção), e estimar parâmetros para uso em modelo matemático.
2. Projetar os efeitos de intervenção por antimaláricos (ACTs) nas populações de municípios da Amazônia por meio de modelo matemático.

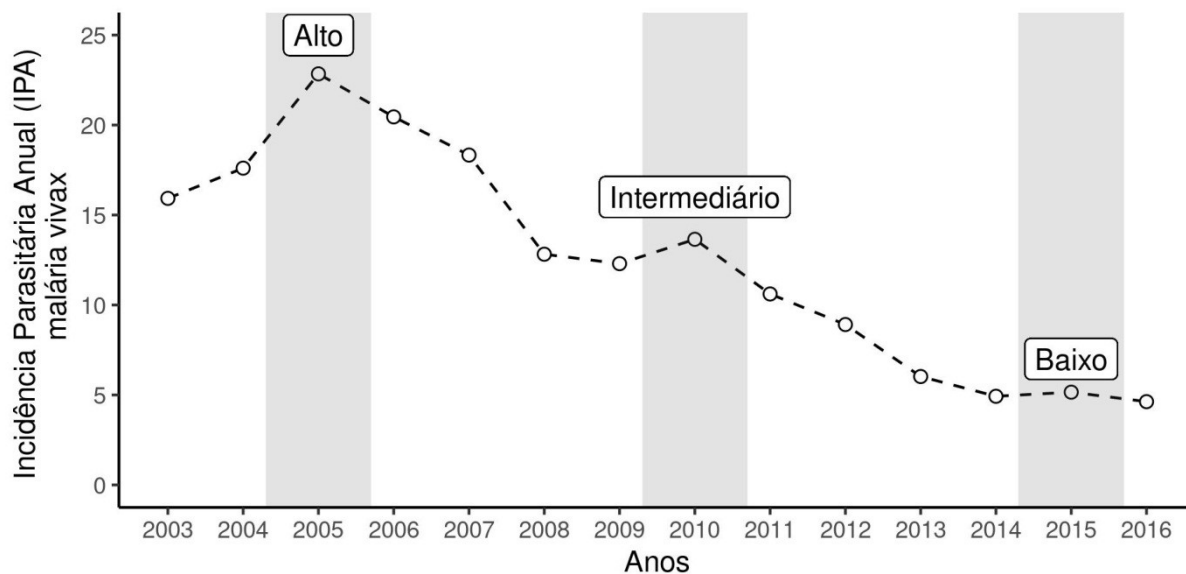
## 3 MATERIAL E MÉTODOS

### 3.1 Área de estudo

A área do estudo abrange todos os estados da região Norte do Brasil, incluindo os estados do Mato Grosso e Maranhão. Essa região, com exceção de alguns municípios, é conhecida como Amazônia Legal. Na Amazônia todas as notificações de malária são inseridas na base de dados do Sistema Nacional de Vigilância da Malária (SIVEP-malária) da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. O SIVEP-malária é o principal banco de dados de malária no Brasil e está em vigor desde 2003. Neste banco de dados virtual, são inseridas informações contidas nas fichas de notificação compulsória da doença. O armazenamento destes dados é realizado por agentes de saúde habilitados, os quais possuem acesso exclusivo para cada estado município ou localidade por meio de acesso restrito em rede *internet*. Assim, os dados contidos neste banco permitem melhor qualidade na vigilância pelos órgãos municipais, estaduais e federais [93].

### 3.2 Desenho do estudo, Base de dados e coleta

No primeiro momento, os dados foram utilizados, no nível individual, para análises dos fatores de risco das recorrências até 28 dias, de 29 a 60 dias e acima de 60 dias. No segundo momento, foram utilizados os dados conduzindo um estudo ecológico, no qual as unidades de análise são os municípios de provável infecção da região Amazônica. Esses estudos foram direcionados em três cenários de transmissão distintos, representando o número de casos de malária por *P. vivax* na Amazônia no período de 2003 a 2016 (**Figura 1**). Os cenários foram classificados de acordo com a incidência: Alto (2005), Intermediário (2010) e Baixo (2015) (**Figura 1**). Nesses anos, os dados foram utilizados no nível individual para identificar e obter o número de pacientes positivos de *P. vivax* e, assim, contabilizar o tempo de suas recorrências, para, em seguida, esses dados serem agregados por município de provável infecção, a fim de demonstrar a variação espacial e temporal das recorrências, com ênfase principalmente nas que ocorrem até 28 dias na Amazônia.



Fonte: SIVEP-malária

**Figura 1:** Incidência parasitária anual da malária por *P. vivax* durante o período de 2003 a 2016 na Amazônia brasileira.

### 3.3 Obtenção das recorrências da malária por *P. vivax*

Para identificar e obter o número de pacientes positivos para *P. vivax* e suas recorrências, utilizamos a base de dados do SIVEP-malária contendo a informação do nome do paciente. Para utilização do nome do paciente, foi necessária a utilização de ferramentas de *linkage*, uma vez que o nome pode ser escrito de várias formas diferentes para um mesmo paciente.

Assim, as recorrências, na base de dados do SIVEP-malária, foram obtidas através dos processos descritos a seguir:

- i. Obtenção e organização da base de dados: primeiro com a aquisição, o armazenamento e a organização da base de dados nominal, sendo que, nesse processo, foram utilizadas funções e rotinas construídas para executar a importação e a varredura da base de dados. Dessa forma, foi selecionado um subconjunto que continha somente indivíduos com resultado positivo para malária por *P. vivax*;
- ii. Padronização dos nomes: para melhor desempenho computacional, nos nomes do paciente e da mãe, foram retirados todos os caracteres que não fazem parte do nome ou que possivelmente complicam na busca

por correspondente, por exemplo, acentuação, excesso de espaços em branco, números e as preposições usadas entre os nomes (DA, DE, DO, DAS, DOS). Além disso, os nomes do paciente e da mãe foram individualmente particionados em três partes. Esse processo de separação também foi feito para data de nascimento (DIA, MÊS e ANO). Foi criada uma nova coluna que concatena o primeiro nome do paciente com o último nome e, em seguida, foi aplicada a função *soundexBR* para transformar em um código alfanumérico (código *soundex*);

- iii. Método de busca de semelhantes: para identificação do mesmo indivíduo na base de dados, utilizaram-se os métodos de *deduplicação* (*RecordLinkage*) com função probabilística, com base na data de nascimento, nome da mãe, unidade da federação e município de provável infecção. Foi realizada *blocagem* dos campos criados na padronização e utilização de função de fonética como *soundexBR*. A partir desse passo, obteve-se uma seleção de pares que foram identificados por verificação automática com probabilidade acima de 0.7. Em seguida, foram devidamente corrigidos após verificação visual: homônimos, possíveis irmãos (gêmeos) e duplicidade (caracterizada como o registro que apresentou igualdade na data de notificação e nas demais variáveis citadas anteriormente);
- iv. Construção de única ID para os semelhantes: uma nova identificação (ID) foi gerada para todos os pacientes avaliados como semelhantes. Através dessa coluna com a ID, foi possível verificar a relação entre o número de recorrências, por município.

Todos esses passos foram implementados em único algoritmo para processo automático.

### **3.4 Variáveis de interesse**

A identificação de recorrências dos indivíduos foi obtida através de uma rotina construída para contar o número de dias, a partir da primeira data de início do tratamento. Nessa rotina, foi feito o cálculo para agregar as recorrências por município para, em seguida, obter as taxas de recorrência em valores percentuais, sendo que o denominador foi composto pelo número de indivíduos positivos para malária por *P*.

*vivax* e o numerador pelo número de indivíduos que tiveram positividade a partir do 5º dia ao 28º dia, 29º ao 42º, 43º ao 60º e acima de 60 dias após a primeira entrada no SIVEP-malária para o município e ano. Dessa forma, cada município que apresentou registros de malária por *P. vivax* em determinado ano teve seu percentual de recorrências estimada. Para o estudo, considerou-se que as recorrências estão contidas a partir do 5º dia, aqui excluindo o D0, ou seja, a partir do D5 [16]. Uma das razões é que nem todos os casos negativam até o 3º ou 4º dia, além disso existe a falha precoce quando há parasitemia detectada no 7º dia.

Para análises dos fatores de risco, utilizaram-se as informações individuais daqueles que recorreram até 28 dias, sendo que o grupo de comparação foi composto pelos indivíduos que tiveram somente uma entrada no SIVEP-malária. No primeiro instante, as variáveis preditoras foram idade (em faixa etária) e a Incidência Parasitária Anual (IPA). Posteriormente, outras variáveis foram utilizadas: sexo, etnicidade indígena (sim/não), local de residência, parasitemia, escolaridade e atividade econômica.

Para as análises das demais recorrências, foi utilizado somente um fator de risco: a faixa etária. As análises foram conduzidas separadamente, para cada tipo de recorrência, em cada ano.

### **3.5 Análises estatísticas**

Os tempos medianos e seus intervalos para quantidade de recorrências foram obtidos através da análise de sobrevivência em estudos longitudinais para eventos recorrentes com o modelo Prentice, William e Peterson (PWP) [94].

A taxa média do número de recorrências foi estimada usando uma regressão de Poisson, utilizando como variável preditora a faixa etária.

Os efeitos dos fatores de risco para as recorrências foram obtidos como probabilidades preditas ou razão de chances por meio do modelo de regressão binomial com efeitos aleatórios no município de provável infecção. O modelo aqui apresentado tem característica de um modelo multinível, em que no primeiro nível estão os indivíduos e, no segundo nível, o município de provável infecção.

Para identificar regiões de maior risco de ocorrência das recorrências até 28 dias, foi utilizada uma ferramenta de detecção de *clusters* espaciais para dados de contagem, que usa a informação, a priori, do valor esperado de um modelo de



regressão Poisson inflado de zero (ZIP), denominado estatística *scan* para modelos ZIP [95]. Utilizou-se somente a varredura espacial porque os municípios apresentam dados com descontinuidade ao longo do tempo, nesse caso nos anos 2005, 2010 e 2015. O modelo forneceu um *score* relativo do risco e da localização do *cluster* mais verossímil, assim como dos *clusters* secundários. Essas informações foram plotadas em três mapas representadas em um painel, onde o conteúdo descreve os cenários nos períodos estudados.

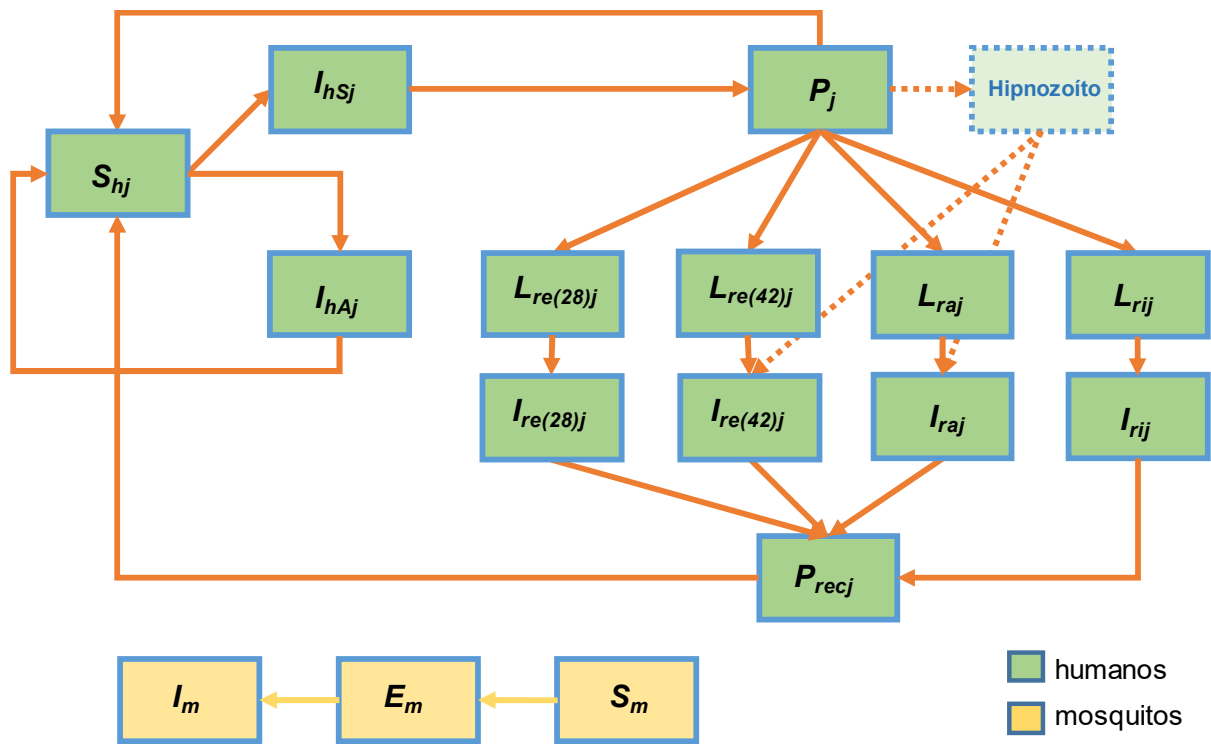
### 3.6 Softwares

As bases de dados do SIVEP foram importadas, trabalhadas e analisadas no software R (versão 3.5.0) e o Rstudio Server (versão 1.2.1), instalados em um servidor com sistema operacional Linux Centos versão 7, 64 bits, com 90 GB de RAM e 12 núcleos físicos de processamento, perfazendo 24 núcleos, incluindo os 12 virtuais. Foram utilizados alguns pacotes no *software* R que trabalham com base de dados com maiores dimensões (*data.table*, *RecordLinkage* e *tidyverse*), além dos pacotes *lubridate*, *zoo*, *scales*, *deSolve*, *GAMLSS*, *lme4*, *hnp*, *soundexBR*, *scanstatistic*, *sf*, *spedp*, *SpatialEpi* e *tmap*. O nível de significância para os testes foi de 0,05.

### 3.7 Modelo matemático para malária por *P. vivax* e suas recorrências

Com base nos modelos que utilizaram a sazonalidade [91] e recorrências [81], foi construído um sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares que modela matematicamente a dinâmica da transmissão da malária por *P. vivax*, considerando os fatores sazonais que afetam o desenvolvimento do vetor e as informações sobre a probabilidade de recorrências de acordo com a faixa etária, uma vez que o tratamento acessível às pessoas infectadas tende a produzir menor efeito em indivíduos  $\leq 3$  anos de idade [13].

O modelo matemático descrito a seguir considera a dinâmica do processo infeccioso da malária na região Amazônica, onde a variação sazonal na densidade populacional de mosquitos é um fator importante. As equações do modelo descrevem a variação das respectivas populações ao longo do tempo. O modelo sugerido considera duas populações, uma de humanos e outra de mosquitos (**Figura 2**).



$S_{hj}$	suscetíveis em humanos na faixa etária $j$ ;	$I_{re(28)j}$	infetados em humanos por recorrência do 5º até 28º dia na faixa etária $j$ ;
$I_{hSj}$	infetados sintomáticos em humanos na faixa etária $j$ ;	$I_{re(42)j}$	infetados em humanos por recorrência entre 29º a 42º dia na faixa etária $j$ ;
$I_{hAj}$	infetados assintomáticos em humanos na faixa etária $j$ ;	$I_{raj}$	infetados em humanos por recorrência entre 43º até 60º dia na faixa etária $j$ ;
$P_j$	pós-tratados em humanos na faixa etária $j$ ;	$I_{rij}$	infetados em humanos por recorrência > 60 dias na faixa etária $j$ ;
$L_{re(28)j}$	Latência em humanos antes da recorrência do 5º até 28º dia na faixa etária $j$ ;	$P_{recj}$	pós-tratados depois das recorrências em humanos na faixa etária $j$ ;
$L_{re(42)j}$	Latência em humanos antes da recorrência entre 29º a 42º dia na faixa etária $j$ ;	$S_m$	suscetível nos mosquitos;
$L_{raj}$	Latência em humanos antes da recorrência entre 43º até 60º dia na faixa etária $j$ ;	$E_m$	exposto nos mosquitos;
$L_{rij}$	Latência em humanos antes da recorrência > 60 dias na faixa etária $j$ ;	$I_m$	infetados nos mosquitos.

**Figura 2:** Estrutura dos compartimentos para o modelo matemático de transmissão de malária por *P. vivax* e suas recorrências.

Este modelo implementa uma estrutura Ross-Macdonald (SEIR-SEI), adicionando novos estados: o estado de pós-tratamento para indivíduos que não recorreram ( $P$ ) e para indivíduos que recorreram ( $P_{rec}$ ); Infectados por recorrência, divididos de acordo com o tempo em que aconteceu o evento ( $I_{re(28)}$ ,  $I_{re(42)}$ ,  $I_{ra}$  e  $I_{ri}$ ), bem como um estado de latência mediado pelo tempo para cada tipo de recorrência (**Figura 2**). O modelo apresenta, ainda, os estados de humanos em grupo de idade ( $\leq 3$  anos e  $> 3$  anos). Os estados estão na sequência seguinte:

$S_{h1}$  = suscetíveis em humanos na faixa etária  $\leq 3$  anos;

$I_{hS1}$  = infectados sintomáticos em humanos na faixa etária  $\leq 3$  anos;

$I_{hA1}$  = infectados assintomáticos em humanos na faixa etária  $\leq 3$  anos;  
 $P_1$  = pós-tratados em humanos na faixa etária  $\leq 3$  anos;  
 $L_{re(28)1}$  = latência em humanos antes da recorrência do 5º até 28º dia na faixa etária  $\leq 3$  anos;  
 $L_{re(42)1}$  = latência em humanos antes da recorrência entre 29º a 42º dia na faixa etária  $\leq 3$  anos;  
 $L_{ra1}$  = latência em humanos antes da recorrência entre 43º até 60º dia na faixa etária  $\leq 3$  anos;  
 $L_{ri1}$  = latência em humanos antes da recorrência  $> 60$  dias na faixa etária  $\leq 3$  anos;  
 $I_{re(28)1}$  = infectados em humanos por recorrência do 5º até 28º dia na faixa etária  $\leq 3$  anos;  
 $I_{re(42)1}$  = infectados em humanos por recorrência entre 29º a 42º dia na faixa etária  $\leq 3$  anos;  
 $I_{ra1}$  = infectados em humanos por recorrência entre 43º até 60º dia na faixa etária  $\leq 3$  anos;  
 $I_{ri1}$  = infectados em humanos por recorrência  $> 60$  dias na faixa etária  $\leq 3$  anos;  
 $P_{rec1}$  = pós-tratados depois das recorrências em humanos na faixa etária  $\leq 3$  anos;  
 $S_{h2}$  = suscetíveis em humanos na faixa etária  $> 3$  anos;  
 $I_{hS2}$  = infectados sintomáticos em humanos na faixa etária  $> 3$  anos;  
 $I_{hA2}$  = infectados assintomáticos em humanos na faixa etária  $> 3$  anos;  
 $P_2$  = pós-tratados em humanos na faixa etária  $> 3$  anos;  
 $L_{re(28)2}$  = latência em humanos antes da recorrência do 5º até 28º dia na faixa etária  $\leq 3$  anos;  
 $L_{re(42)2}$  = latência em humanos antes da recorrência entre 29º a 42º dia na faixa etária  $\leq 3$  anos;  
 $L_{ra2}$  = latência em humanos antes da recorrência entre 43º até 60º dia na faixa etária  $\leq 3$  anos;  
 $L_{ri2}$  = latência em humanos antes da recorrência  $> 60$  dias na faixa etária  $\leq 3$  anos;  
 $I_{re(28)2}$  = infectados em humanos por recorrência do 5º até 28º dia na faixa etária  $> 3$  anos;

$I_{re(42)2}$  = infectados em humanos por recorrência entre 29° a 42° dia na faixa etária > 3 anos;

$I_{ra2}$  = infectados em humanos por recorrência entre 43° até 60° dia na faixa etária > 3 anos;

$I_{ri2}$  = infectados em humanos por recorrência > 60 dias na faixa etária > 3 anos

$P_{rec2}$  = pós-tratados depois das recorrências em humanos na faixa etária > 3 anos;

$S_m$  = suscetível nos mosquitos;

$E_m$  = exposto nos mosquitos;

$I_m$  = infectados nos mosquitos.

O mais importante nessa estrutura é a inclusão das probabilidades de acordo com o intervalo em que ocorreram as recorrências dos humanos por faixa etária ( $\varphi_{(1)j}$ ,  $\varphi_{(2)j}$ ,  $\varphi_{(3)j}$ ,  $\varphi_{(4)j}$ ). A probabilidade complementar da não recorrência é representada por ( $\varphi_{(5)j}$ ). As equações para duas faixas etárias são identificadas pelo índice  $j$  onde:  $\leq 3$  anos ( $j = 1$ ) e  $> 3$  anos ( $j = 2$ ). Tendo em vista que a mudança de faixa etária é um evento que pode acontecer no tempo, foi necessário construir o processo de passagem entre faixas etárias subsequentes. A formulação está descrita nas expressões seguintes:

Equações para compartimentos de populações de humanos:

$$N_h = \sum_{j=1}^2 S_{hj} + I_{hsj} + I_{hAj} + P_j + L_{re(28)j} + L_{re(42)j} + L_{raj} + L_{rij} + I_{re(28)j} + I_{re(42)j} + I_{raj} + I_{rij} + P_{recj} \quad (1)$$

$\leq 3$  anos ( $j=1$ ):

$$\frac{dS_{h1}}{dt} = \alpha_h N_h - mabS_{h1}I_m + \theta I_{hA1} + \varphi_{(5)1} \left( \frac{1}{\tau_1} \right) P_1 + \sigma P_{rec1} - \mu S_{h1} - \frac{1}{(3 * 365)} S_{h1} \quad (2)$$

$$\frac{dI_{hs1}}{dt} = mabS_{h1}I_m(1 - \omega) - \alpha I_{hs1} - \mu I_{hs1} - \frac{1}{(3 * 365)} I_{hs1} \quad (3)$$

$$\frac{dI_{hA1}}{dt} = mabS_{h1}I_m\omega - \theta I_{hA1} - \mu I_{hA1} - \frac{1}{(3 * 365)} I_{hA1} \quad (4)$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_1}{dt} = & \alpha I_{hs1} - \varphi_{(1)1} \left( \frac{1}{\tau_1} \right) P_1 - \varphi_{(2)1} \left( \frac{1}{\tau_1} \right) P_1 - \varphi_{(3)1} \left( \frac{1}{\tau_1} \right) P_1 - \varphi_{(4)1} \left( \frac{1}{\tau_1} \right) abS_{h1} I_m \\ & - \varphi_{(5)1} \left( \frac{1}{\tau_1} \right) P_1 - \mu P_1 - \frac{1}{(3 * 365)} P_1 \end{aligned} \quad (5)$$

$$\frac{dL_{re(28)1}}{dt} = \varphi_{(1)1} \left( \frac{1}{\tau_1} \right) P_1 - \left( \frac{1}{T_{re(28)1}} \right) L_{re(28)1} - \mu L_{re(28)1} - \frac{1}{(3 * 365)} L_{re(28)1} \quad (6)$$

$$\frac{dL_{re(42)1}}{dt} = \varphi_{(2)1} \left( \frac{1}{\tau_1} \right) P_1 - \left( \frac{1}{T_{re(42)1}} \right) L_{re(42)1} - \mu L_{re(42)1} - \frac{1}{(3 * 365)} L_{re(42)1} \quad (7)$$

$$\frac{dL_{ra1}}{dt} = \varphi_{(3)1} \left( \frac{1}{\tau_1} \right) P_1 - \left( \frac{1}{T_{ra1}} \right) L_{ra1} - \mu L_{ra1} - \frac{1}{(3 * 365)} L_{ra1} \quad (8)$$

$$\frac{dL_{ri1}}{dt} = \varphi_{(4)1} \left( \frac{1}{\tau_1} \right) P_1 - \left( \frac{1}{T_{ri1}} \right) L_{ri1} - \mu L_{ri1} - \frac{1}{(3 * 365)} L_{ri1} \quad (9)$$

$$\frac{dI_{rec(28)1}}{dt} = \left( \frac{1}{T_{re(28)1}} \right) L_{re(28)1} - \rho I_{re(28)1} - \mu I_{re(28)1} - \frac{1}{(3 * 365)} I_{re(28)1} \quad (10)$$

$$\frac{dI_{rec(42)1}}{dt} = \left( \frac{1}{T_{re(42)1}} \right) L_{re(42)1} - \rho I_{re(42)1} - \mu I_{re(42)1} - \frac{1}{(3 * 365)} I_{re(42)1} \quad (11)$$

$$\frac{dI_{ra1}}{dt} = \left( \frac{1}{T_{ra1}} \right) L_{ra1} - \rho I_{ra1} - \mu I_{ra1} - \frac{1}{(3 * 365)} I_{ra1} \quad (12)$$

$$\frac{dI_{ri1}}{dt} = \left( \frac{1}{T_{ri1}} \right) L_{ri1} - \rho I_{ri1} - \mu I_{ri1} - \frac{1}{(3 * 365)} I_{ri1} \quad (13)$$

$$\frac{dP_{rec1}}{dt} = \rho I_{re(28)1} - \rho I_{re(42)1} - \rho I_{ra1} - \rho I_{ri1} - \sigma P_{rec1} - \mu P_{rec1} - \frac{1}{(3 * 365)} P_{rec1} \quad (14)$$

> 3 anos ( $j=2$ ):

$$\frac{dS_{h2}}{dt} = \alpha_h N_h - mabS_{h2} I_m + \theta I_{hA2} + \varphi_{(5)2} \left( \frac{1}{\tau_2} \right) P_2 + \sigma P_{rec2} - \mu S_{h2} - \frac{1}{(3 * 365)} S_{h2} \quad (15)$$

$$\frac{dI_{hs2}}{dt} = mabS_{h2} I_m (1 - \omega) - \alpha I_{hs2} - \mu I_{hs2} - \frac{1}{(3 * 365)} I_{hs2} \quad (16)$$

$$\frac{dI_{hA2}}{dt} = mabS_{h2} I_m \omega - \theta I_{hA2} - \mu I_{hA2} - \frac{1}{(3 * 365)} I_{hA2} \quad (17)$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_2}{dt} = & \alpha I_{hs2} - \varphi_{(1)2} \left( \frac{1}{\tau_2} \right) P_2 - \varphi_{(2)2} \left( \frac{1}{\tau_2} \right) P_2 - \varphi_{(3)2} \left( \frac{1}{\tau_2} \right) P_2 - \varphi_{(4)2} \left( \frac{1}{\tau_2} \right) abS_{h2} I_m \\ & - \varphi_{(5)2} \left( \frac{1}{\tau_2} \right) P_2 - \mu P_2 - \frac{1}{(3 * 365)} P_2 \end{aligned} \quad (18)$$

$$\frac{dL_{re(28)2}}{dt} = \frac{1}{(3 * 365)} L_{re(28)1} + \varphi_{(1)2} \left( \frac{1}{\tau_2} \right) P_2 - \left( \frac{1}{T_{re(28)2}} \right) L_{re(28)2} - \mu L_{re(28)2} \quad (19)$$

$$\frac{dL_{re(42)2}}{dt} = \frac{1}{(3 * 365)} L_{re(42)1} + \varphi_{(2)2} \left( \frac{1}{\tau_2} \right) P_2 - \left( \frac{1}{T_{re(42)2}} \right) L_{re(42)2} - \mu L_{re(42)2} \quad (20)$$

$$\frac{dL_{ra2}}{dt} = \frac{1}{(3 * 365)} L_{ra1} + \varphi_{(3)2} \left( \frac{1}{\tau_2} \right) P_2 - \left( \frac{1}{T_{ra2}} \right) L_{ra2} - \mu L_{ra2} \quad (21)$$

$$\frac{dL_{ri}}{dt} = \frac{1}{(3 * 365)} L_{ri} + \varphi_{(4)2} \left( \frac{1}{\tau_2} \right) P_2 - \left( \frac{1}{T_{ri2}} \right) L_{ri2} - \mu L_{ri} \quad (22)$$

$$\frac{dI_{rec(28)2}}{dt} = \frac{1}{(3 * 365)} I_{re(28)1} + \left( \frac{1}{T_{re(28)2}} \right) L_{re(28)2} - \rho I_{re(28)2} - \mu I_{re(28)2} \quad (23)$$

$$\frac{dI_{rec(42)2}}{dt} = \frac{1}{(3 * 365)} I_{re(42)1} + \left( \frac{1}{T_{re(42)2}} \right) L_{re(42)2} - \rho I_{re(42)2} - \mu I_{re(42)2} \quad (24)$$

$$\frac{dI_{ra}}{dt} = \frac{1}{(3 * 365)} I_{ra} + \left( \frac{1}{T_{ra}} \right) L_{ra2} - \rho I_{ra} - \mu I_{ra2} \quad (25)$$

$$\frac{dI_{ri}}{dt} = \frac{1}{(3 * 365)} I_{ri} + \left( \frac{1}{T_{ri2}} \right) L_{ri} - \rho I_{ri2} - \mu I_{ri} \quad (26)$$

$$\frac{dP_{rec2}}{dt} = \frac{1}{(3 * 365)} P_{rec1} + \rho I_{re(28)2} - \rho I_{re(42)2} - \rho I_{ra} - \rho I_{ri} - \sigma P_{rec2} - \mu P_{rec2} \quad (27)$$

Equações para compartimentos de populações de mosquitos:

$$e(t) = \frac{1}{\frac{1}{e} + e_0 \cos \left( \frac{2\pi}{365} (W - offset) \right)} \quad (28)$$

$$k(t) = \frac{1}{\frac{1}{k} + k_0 \cos \left( \frac{2\pi}{365} (W - offset) \right)} \quad (29)$$

$$N_m = S_m + E_m + I_m \quad (30)$$

$$\begin{aligned} & \frac{dS_m}{dt} \\ &= (e(t) - \delta_1) N_m \left( 1 - \frac{N_m}{k(t)} \right) - mb \left( \frac{S_m (I_{hs1} + I_{hs2})}{N_h} \right) - \psi mb \left( \frac{S_m (I_{hA1} + I_{hA2})}{N_h} \right) \\ & - \phi mb \left( \frac{S_m (I_{re(28)1} + I_{re(42)1} + I_{ra1} + I_{ri1} + I_{re(28)2} + I_{re(42)2} + I_{ra2} + I_{ri2})}{N_h} \right) \\ & - \delta_2 S_m \end{aligned} \quad (31)$$

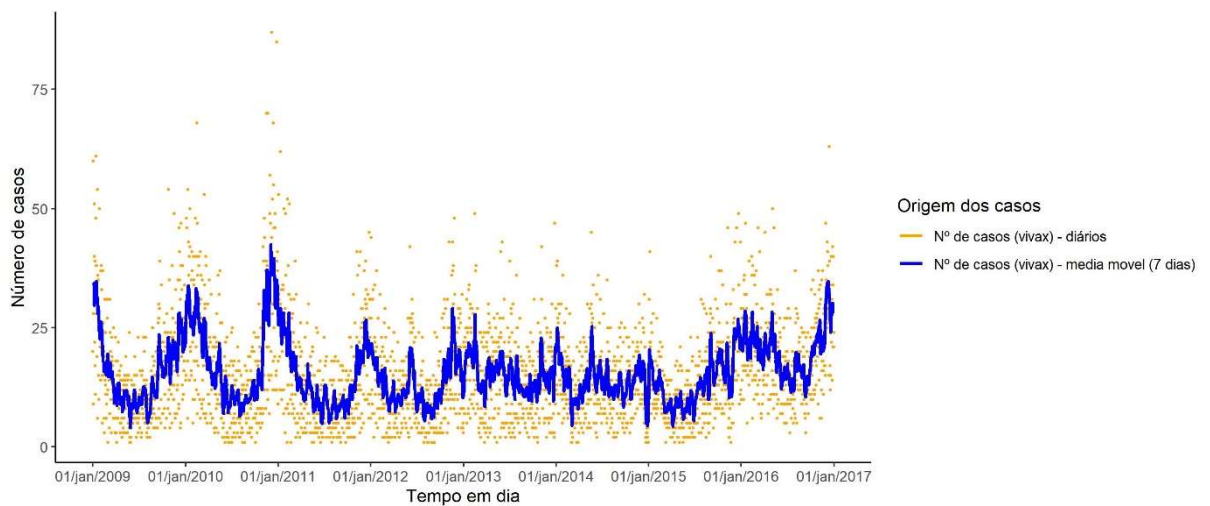
$$\begin{aligned}
& \frac{dE_m}{dt} \\
&= mb \left( \frac{S_m(I_{hS1} + I_{hS2})}{N_h} \right) + \psi mb \left( \frac{S_m(I_{hA1} + I_{hA2})}{N_h} \right) \\
&+ \phi mb \left( \frac{S_m(I_{re(28)1} + I_{re(42)1} + I_{ra} + I_{ri1} + I_{re(28)2} + I_{re(42)2} + I_{ra2} + I_{ri2})}{N_h} \right) \\
&- \lambda E_m - \delta_2 E_m
\end{aligned} \tag{32}$$

$$\frac{dI_m}{dt} = \lambda E_m - \delta_2 I_m \tag{33}$$

$$\frac{dW}{dt} = 1 \tag{34}$$

O modelo foi ajustado aos dados observados do município de Mâncio Lima, localizado no estado do Acre, correspondendo ao período de 2009 a 2016, período em que a série histórica deste município foi estacionária.

O município de Mâncio Lima está localizado na parte oeste da Amazônia brasileira, no estado do Acre. Possui aproximadamente 4672 km<sup>2</sup>, tem suas fronteiras com as cidades de Cruzeiro do Sul e Rodrigues Alves e com a República do Peru. Mâncio Lima possui 19311 habitantes residentes em áreas urbanas (57,3%), áreas rurais ou ribeirinhas (37,9%) e aldeias indígenas (4,8%). O município está localizado a 38 km de Cruzeiro do Sul e 650 km de Rio Branco. O total de casos diários de malária por *P. vivax*, no período de 2009 a 2016, segue um ciclo bem sazonal com números variando de 1 a 70 casos (**Figura 3**).



**Figura 3:** Série temporal dos casos diários de malária por *P. vivax*, no município de Mâncio Lima (AC), média móvel (7 dias) no período de 2009 a 2016.

O município foi selecionado por conta da homogeneidade da série temporal dos casos, o que proporciona um bom padrão para reprodução e validação do modelo. Como exemplo de mudança de regime, o ano de 2012 foi escolhido como o ano em que ocorreu a mudança no tratamento, para efeito de comparação de cenário pré e pós-intervenção.

Foram utilizadas informações de um ensaio clínico<sup>1</sup> cujos resultados ainda não foram publicados, em que se avaliaram as combinações CQ + PQ *versus* DHP + PQ. Esse ACT tem, assim como a CQ, uma meia-vida longa e apresentou uma prevenção de recidiva em até 56 dias após o tratamento inicial [39]. Foi adicionada a informação do estudo realizado na Amazônia no qual foi observado o efeito da PQ supervisionada e não supervisionada [17].

Para calibrar o sistema de equações com parâmetros não encontrados na literatura ou nos dados, foi construída uma rotina para encontrar os melhores valores por meio de otimização (mínimos quadrados), que foram realizadas com ajuda do algoritmo da função *optim* do *software* R.

---

<sup>1</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03208907>



## Quadro das descrições dos parâmetros do modelo

Parâmetro	Descrição / Unidade	Estimativa	Fonte
$\alpha_h$	Taxa de natalidade em humanos; dia <sup>-1</sup> ;	1/(60*365)	-
m	Taxa do número de mosquitos fêmeas em ralação aos humanos; dia <sup>-1</sup> ;	$N_m/N_h$	-
a	Taxa de picadas em humanos; dia <sup>-1</sup> ;	0,01 - 0,5	[71]
b	Proporção de picadas que produzem infecção em humanos; dia <sup>-1</sup> ;	0,2 - 0,50	[71]
$\theta$	Taxa para suscetível; dia <sup>-1</sup> ;	0,12	[92]
$\varphi_{(5)j}$	Probabilidade de tornar suscetível e não ter tido recorrências;	0,78; 0,82	Dados da tese
$\tau_j$	Tempo de proteção para recorrência; dia <sup>-1</sup> ;	1/28 ou 1/56	[39]
$\sigma$	Taxa para o pós-tratamento; dia <sup>-1</sup> ;	1/14	[81]
$\mu$	Taxa de morte de humanos;	1/(60*365)	-
$\omega$	Probabilidade para se tornar assintomático;	0,67	[96]
$\alpha$	Taxa de progressão para busca de tratamento; dia <sup>-1</sup> ;	1/9	[71]
$\varphi_{(1)j}$	Probabilidade de recorrência no intervalo do 5º ao 28º dia;	0,03; 0,01	Dados da tese
$\varphi_{(2)j}$	Probabilidade de recorrência no intervalo do 29º ao 42º dia;	0,04; 0,02	Dados da tese
$\varphi_{(3)j}$	Probabilidade de recorrência no intervalo do 43º ao 60º dia;	0,05; 0,03	Dados da tese
$\varphi_{(4)j}$	Probabilidade de recorrência no intervalo > 60 dias;	0,1; 0,12	Dados da tese
$T_{re(28)j}$	Tempo médio para recorrência do 5º ao 28º dia; dia <sup>-1</sup> ;	25; 18	Dados da tese
$T_{re(42)j}$	Tempo médio para recorrência do 29º ao 42º dia; dia <sup>-1</sup> ;	34; 37	Dados da tese
$T_{raj}$	Tempo médio para recorrência do 43º ao 60º dia; dia <sup>-1</sup> ;	52	Dados da tese
$T_{rij}$	Tempo médio para recorrência > 60 dias; dia <sup>-1</sup> ;	92	Dados da tese
$\rho$	Taxa de progressão para busca de tratamento após 1º episódio de vivax; dia <sup>-1</sup> ;	1/9	[71]
$e(t)$	Taxa de recrutamento de fêmeas para classe adulta no tempo $t$ com função variando no intervalo $[e_{min}, e_{max}]$ ; dia <sup>-1</sup> ;	-	[91]
$k(t)$	Capacidade suporte no tempo $t$ . Variando no intervalo. $[k_{min}, k_{max}]$ ; dia <sup>-1</sup> ;	-	[91]
<i>offset</i>	Parâmetro de deslocamento da sazonalidade; dia;	78	Simulado
$\delta_1$	Taxa de mortalidade de mosquito dependente da densidade por unidade de tempo; dia <sup>-1</sup> ;	0,075	Simulado
$\delta_2$	Taxa de mortalidade de mosquito independente da densidade por unidade de tempo; dia <sup>-1</sup> ;	0,075	Simulado
$\psi$	Probabilidade de transmissão aos mosquitos de um assintomático;	0,12	[92]
$\phi$	probabilidade de infectar em um próximo episódio de malária vivax;	0,001	Simulado
$\lambda$	Taxa de progressão para desenvolver sintomas em mosquitos; dia <sup>-1</sup> ;	0,083	Simulado

**Obs.:** Na coluna de "Estimativa" onde os dados apresentam dois valores e são separados por ";" se referem aos parâmetros das duas faixas etárias ( $\leq 3$  anos;  $> 3$  anos).

### **3.8 Considerações éticas**

O acesso ao SIVEP foi devidamente autorizado pelo PNCM, respeitando-se a não divulgação da identidade dos pacientes. A identificação dos casos estudados foi controlada por meio de codificação específica. Os bancos de dados foram utilizados somente pela equipe de pesquisa. O projeto foi submetido e aprovado pelo CEP - INI / FIOCRUZ (parecer nº 68577417.2.0000.5262.5262).

## 4 RESULTADOS

Os resultados são dispostos de acordo com os temas abordados nessa tese. Serão apresentados os resultados referentes às recorrências e, a seguir, os resultados do modelo matemático de compartimentos para malária por *P. vivax*.

Em 2005, a base de dados do SIVEP-malária na Amazônia continha 440364 pacientes que foram infectados somente por malária por *P. vivax* e estes geraram 539234 registros, sendo que 14,5% dos pacientes tiveram pelo menos uma recorrência. Por outro lado, em 2010 apesar do número menor de pacientes (259318), aconteceram mais recorrências (19,9%). Em 2015, o percentual de recorrência voltou a ficar próximo de 2005 (15,1%) (**Tabela 1**).

**Tabela 1:** Descrição dos registros de dados utilizados nos três períodos do estudo.

Ano	Número de registros de malária por <i>P. vivax</i>	Número de pacientes		Variação percentual	Total de pacientes que recorreram
		Antes da deduplicação	Depois da deduplicação		
2005	539234	465456	440364	-5,4%	63872 (14,5%)
2010	347675	294678	259318	-12,0%	51663 (19,9%)
2015	142673	122844	117402	-4,4%	17665 (15,1%)

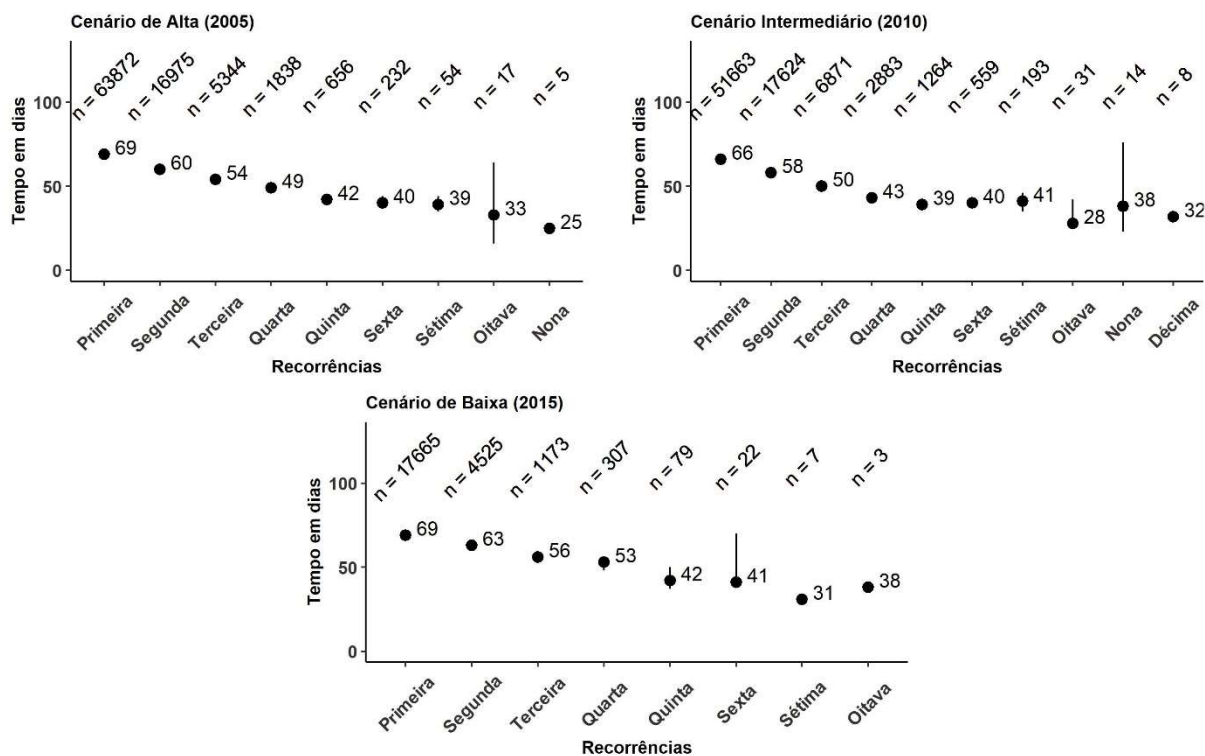
Nos anos do estudo, as variáveis nome da mãe e data de nascimento apresentaram completude com média percentual de 89,3% e 71,9%, respectivamente.

### 4.1 Resultados das recorrências

Os resultados serão expostos, primeiramente, com a descrição geral das recorrências. Em seguida, serão apresentados os resultados para primeira recorrência.

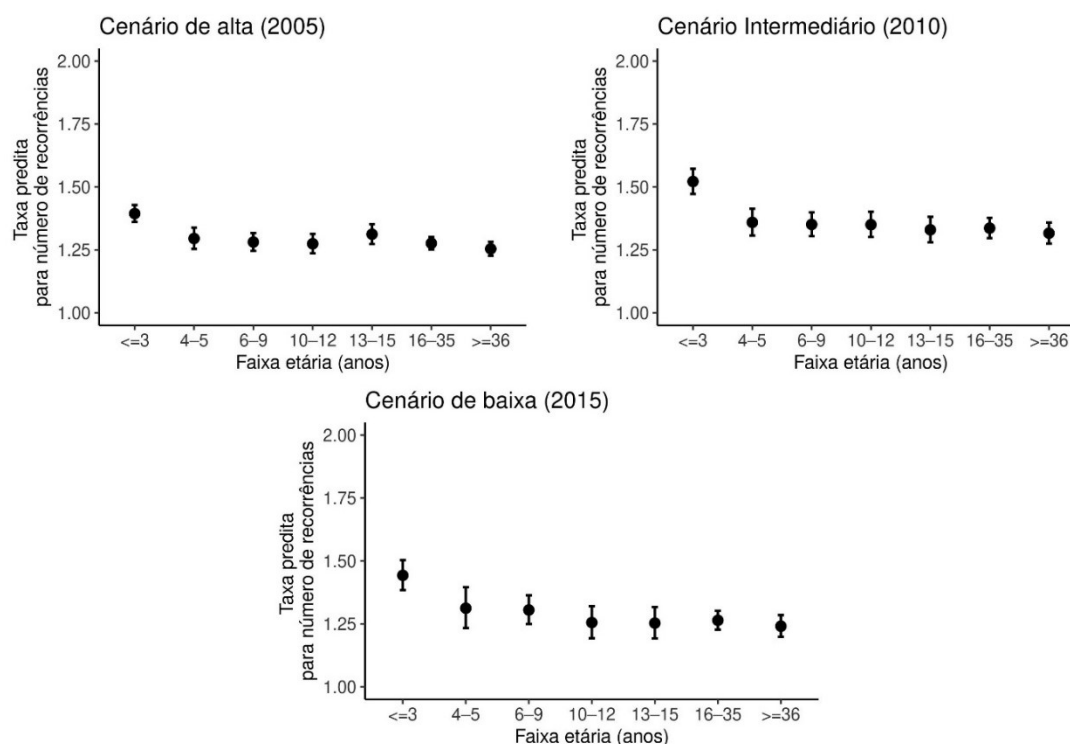
Referente ao número de recorrências, foi limitado ao máximo de 10 episódios. Houve casos com mais eventos, mas em geral eram casos isolados, os quais não foram possíveis incluir nas estatísticas, pois não havia variação. O tempo decorrido entre os episódios vai decrescendo à medida que vão acontecendo mais episódios. A primeira recorrência, portanto, ocorre próxima aos 70 dias após a primeira entrada no SIVEP-malária. Seguindo o critério do PNCM, esse evento é classificado como uma

provável reinfecção. Os tempos medianos formam uma curva descendente nos três cenários de transmissão (**Figura 4**).



**Figura 4:** Caracterização da quantidade de episódios e dos tempos decorridos entre as recorrências, na Amazônia nos anos de 2005, 2010 e 2015. As barras nos pontos representam o intervalo de confiança 95% para mediana.

A taxa média para número de recorrência fica em torno de 1,5 episódios por indivíduo. Ou seja, entre os indivíduos que recorrem, é mais comum estes terem mais recorrência, principalmente em crianças menores de 4 anos (**Figura 5**).

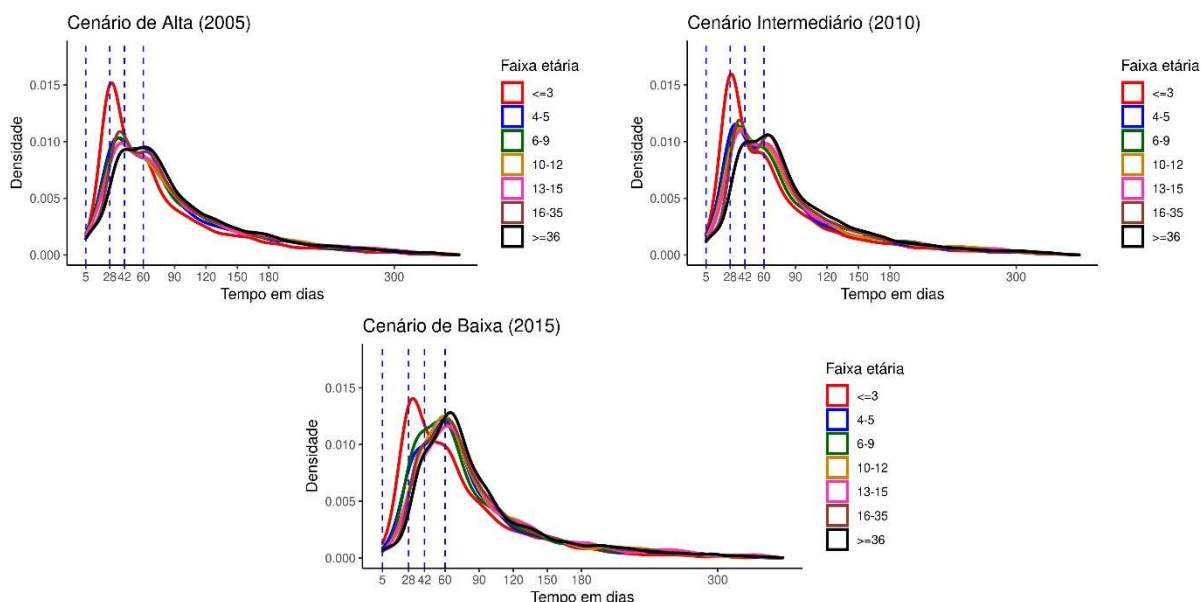


**Figura 5:** Taxa média predita para número de recorrências, na Amazônia nos anos de 2005, 2010 e 2015. As barras nos pontos representam o intervalo de confiança 95% para taxa média.

#### 4.1.1 Resultados considerando dados de primeira recorrência

Serão apresentadas as informações direcionadas à primeira recorrência.

As curvas de densidades dos tempos revelam que há mais de uma moda, indicando que existem misturas de distribuições. Nesse caso, uma mistura de eventos concorrentes na população, ou seja, as recorrências e suas origens. Outro fato importante fica evidente com relação à faixa etária. As crianças  $\leq 3$  anos apresentam um pico modal próximo dos 28 dias. O tempo mais provável das recorrências nessa faixa etária acontece abaixo dos 42 dias. Por outro lado, na faixa etária  $\geq 36$  anos, apesar da existência do pico modal no 42º dia, as recorrências são mais prováveis no pico modal depois dos 60 dias. Essas características acontecem nos três cenários de transmissão com pouca diferença visual desse fato (**Figura 6**).



**Figura 6:** Densidades dos tempos em dias a partir do 5º dia da primeira recorrência de acordo com a faixa etária na Amazônia nos anos de 2005, 2010 e 2015.

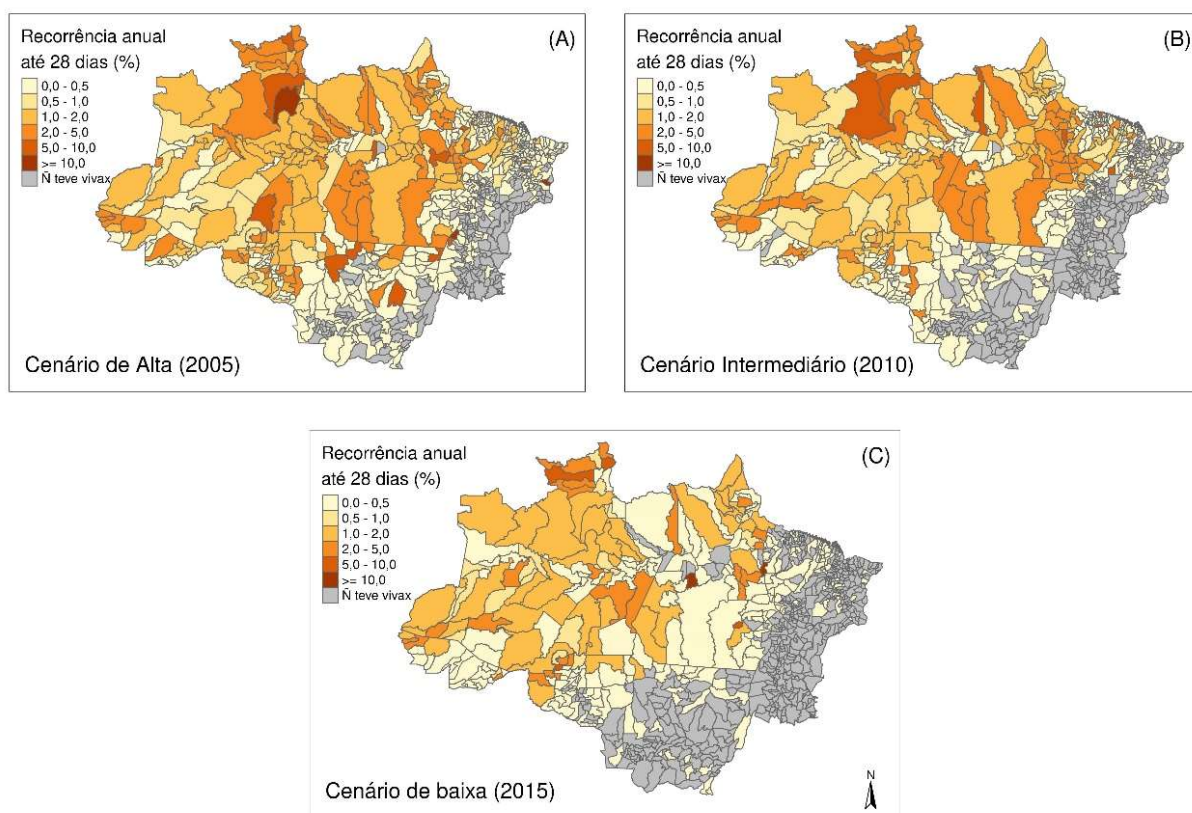
Utilizando a informação em nível individual, foram elencados 2 fatores de risco, principalmente, para a probabilidade de recorrência até 28 dias: faixa etária (idade) e a IPA. Posteriormente, foram realizadas análises com mais variáveis, mas somente para o ano de 2015, quando a completude dos campos foi maior, adicionando-se a raça (indígena ou não indígena), local de residência no município (zona urbana ou rural), sexo, parasitemia, escolaridade e a atividade realizada nos últimos tempos.

As análises foram realizadas para cada ano separadamente, devido ao grande volume de dados e, além disso, em 2005 e 2010, as informações de raça não foram preenchidas e a zona de residência, nesses dois anos, estavam com muitos dados faltantes. Primeiramente, para fins de comparação, foram realizadas as análises somente com a faixa etária como fator de risco. Nesse contexto, verifica-se que a faixa etária é o fator de risco mais evidente, principalmente entre as crianças com idade inferior a 4 anos.

#### 4.1.2 Recorrências até 28 dias

No que se refere às recorrências entre 5º e 28º dia, a maioria dos municípios em 2005 que apresentavam percentuais acima de 5%, em 2015, permaneceu com esses valores constantes, embora se observe que há uma diminuição nesses percentuais devido ao declínio do volume de casos. Os municípios do estado do Amazonas são os que mais estão presentes. Com a redução no número de casos de

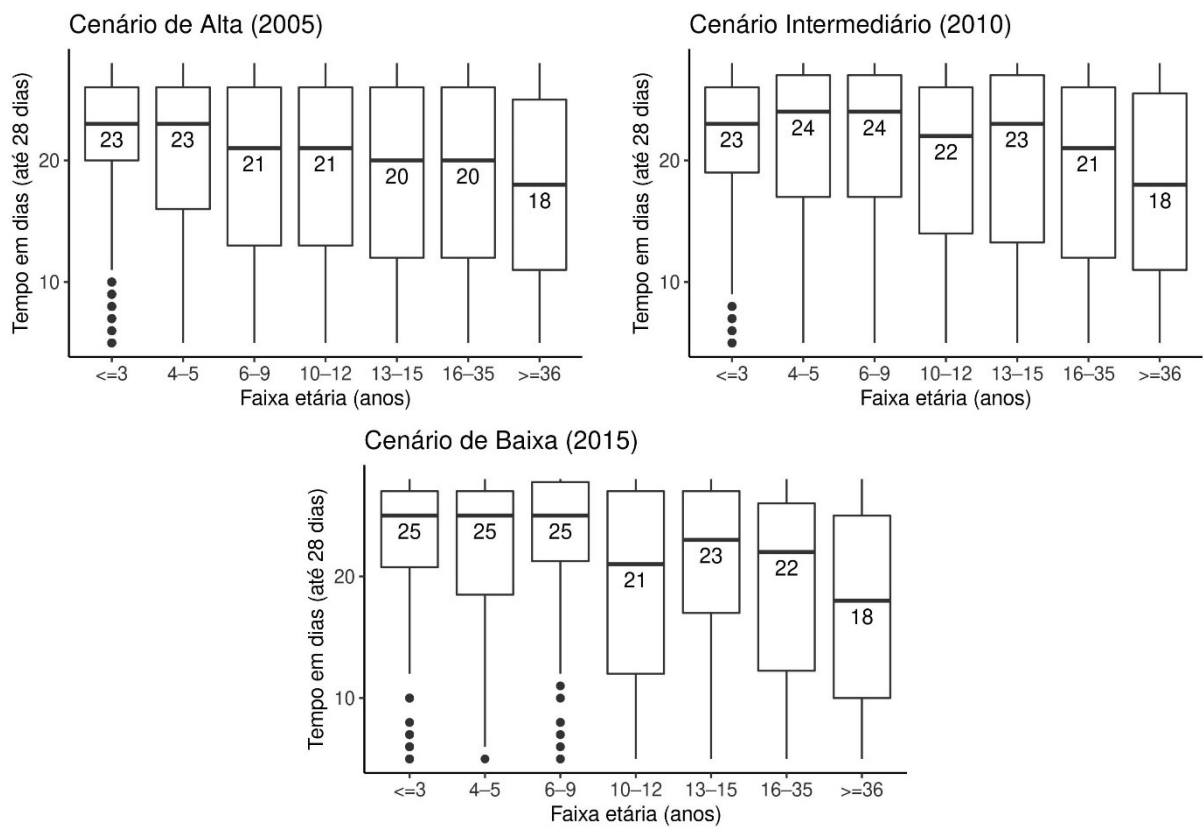
malária por *P. vivax*, observa-se que os percentuais maiores estão mais dispersos em 2015 (**Figura 7 A, B, e C**).



**Figura 7:** Distribuição espacial dos percentuais de recorrências até 28 dias ao nível municipal na Amazônia (A) 2005 – cenário de alta transmissão, (B) 2010 – cenário de transmissão intermediária, (C) 2015 – cenário de baixa transmissão.

Com o passar do tempo, os municípios dos estados do Amazonas e Pará, outrora com mais recorrências, passaram por uma redução desses eventos. Mas, apesar da redução do número de municípios com registro de casos de malária por *P. vivax*, o intervalo, em que as porcentagens de recorrência até 28 dias, em 2015, ocorreram, não fica muito distante do que foi observado no pico de malária por *P. vivax* em 2005 (**Figura 7**). Ou seja, mesmo no cenário com muitos casos de malária por *P. vivax*, o padrão geral de recorrência até 28 dias tem se mantido apesar da redução dos casos.

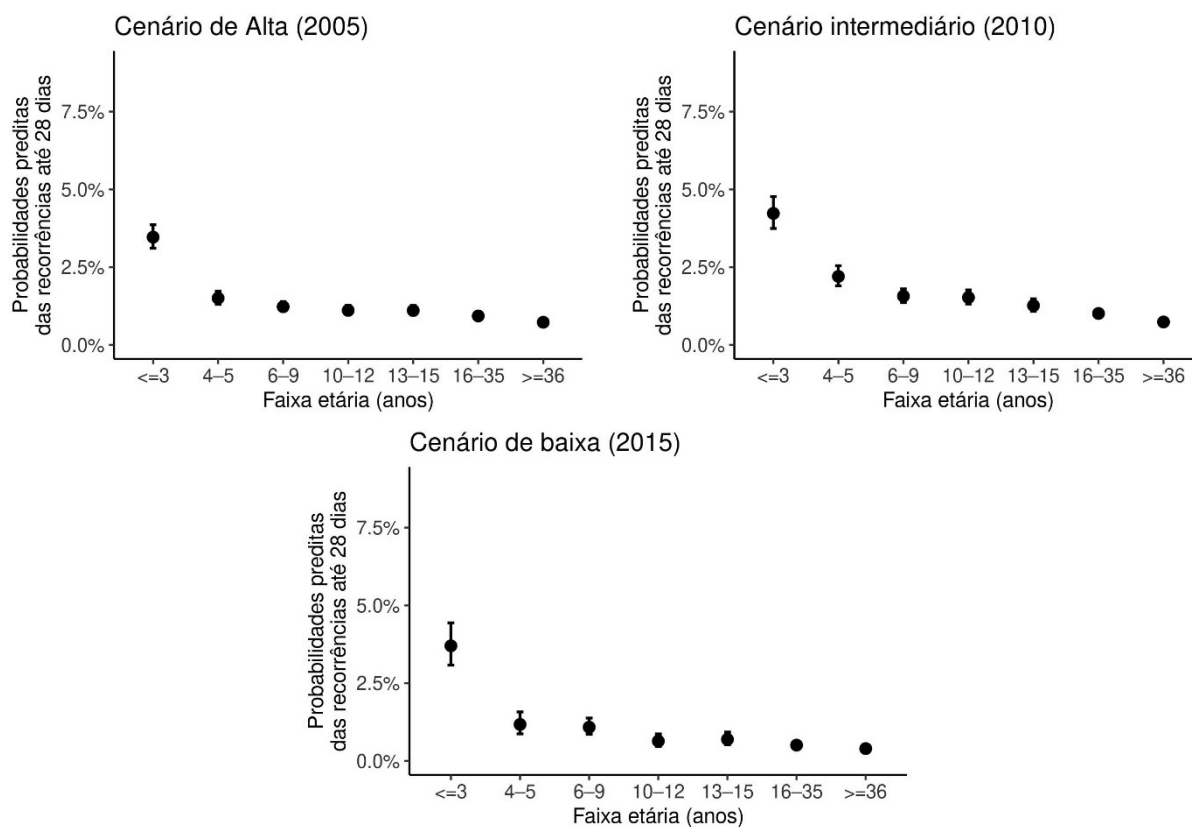
O tempo mediano dentro do intervalo até 28 dias nas crianças abaixo de 9 anos apresenta valores maiores em relação às demais faixas etárias, característica observada nos três cenários de transmissão (**Figura 8**).



**Figura 8:** Boxplot dos tempos de recorrências ocorridas até 28 dias na Amazônia em 2005, 2010 e 2015. Valores no centro representam a mediana do tempo para cada faixa etária.

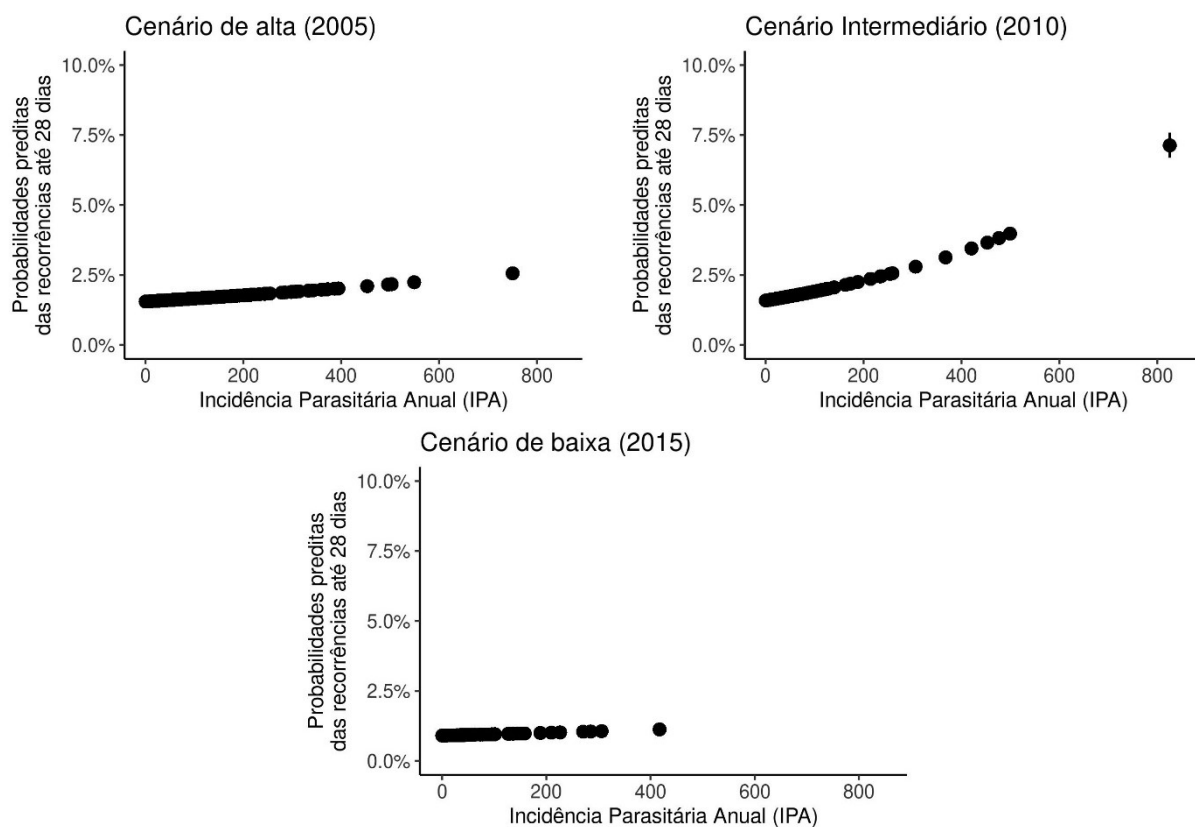
A probabilidade predita das recorrências até 28 dias é bem distinta entre os  $\leq 3$  anos, próximo ao dobro dos valores avaliados para as outras faixas. Em todos os cenários de transmissão essa probabilidade se manteve alta. As probabilidades ficam bem próximas de 5%. Entre as outras faixas etárias, as probabilidades tendem a manter-se em valores não distantes, que beiram a semelhança (**Figura 9**).





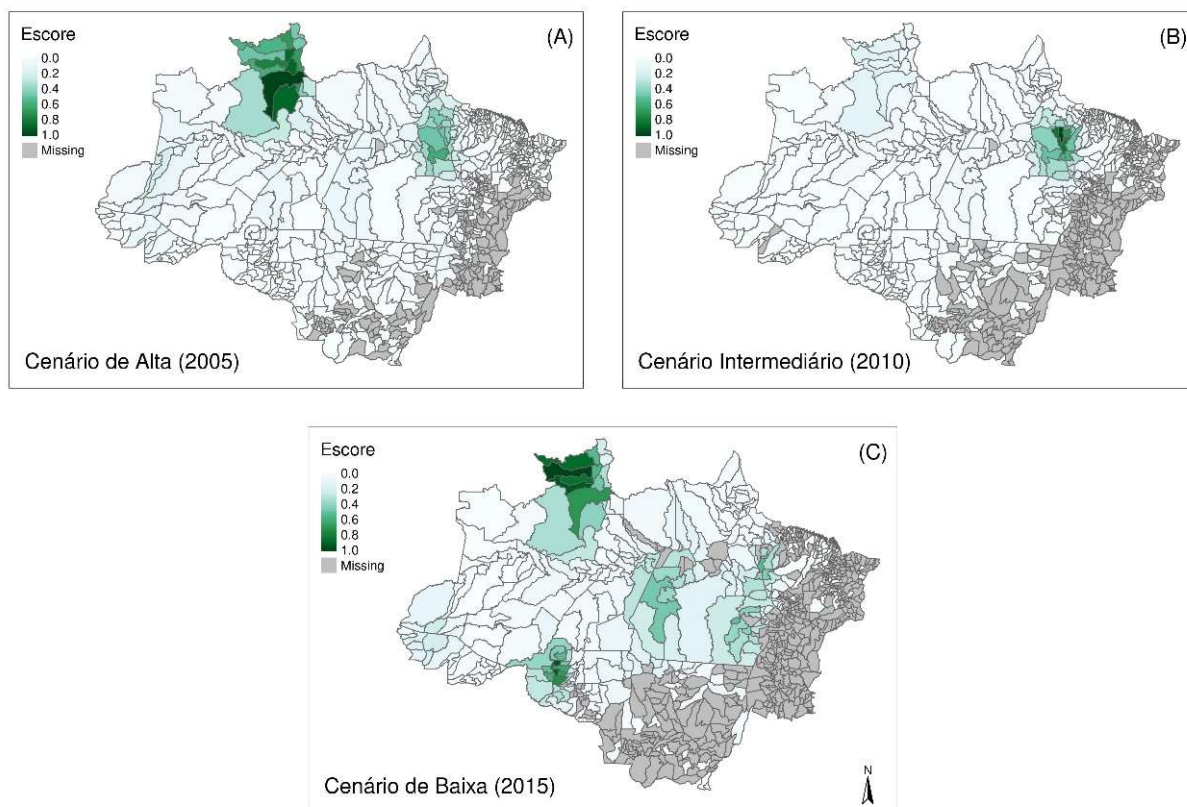
**Figura 9:** Probabilidades previstas das recorrências até 28 dias segundo a faixa etária na Amazônia em 2005, 2010 e 2015. As barras representam intervalo de confiança 95% das probabilidades previstas.

Quando a incidência no município atinge valores de IPA muito altos, a probabilidade de recorrência até 28 dias tende a aumentar. É um evento incomum ter município com valores extremos de IPA. Por essa razão, esses municípios vão elevar a probabilidade de recorrência até 28 dias. Em 2010, aconteceu esse fenômeno que fez com que a curva apresentasse uma inclinação ascendente mais notória. Quando não ocorrem eventos extremos, a tendência é predominar a probabilidade abaixo de 2,5% (**Figura 10**).



**Figura 10:** Probabilidades previstas das recorrências até 28 dias segundo a Incidência Parasitária anual (IPA), na Amazônia nos anos de 2005, 2010 e 2015.

Foi detectado um aglomerado de recorrência até 28 dias mais verossímil formado por três municípios no estado de Roraima: Caracaraí, Rorainópolis e São Luiz. Assim, em 2005, existe um local onde os episódios de recorrência até 28 dias são significativamente mais frequentes do que em outros locais. Verifica-se um segundo aglomerado localizado no estado do Pará, centrado no município de Oeiras do Pará, e levemente um terceiro, localizado no Estado do Amazonas, próximo à fronteira com o estado do Acre (**Figura 11 A**). Em 2010 (**Figura 11 B**), o aglomerado mais verossímil foi localizado no estado do Pará, centrado no município de Oeiras do Pará, mudou sua localização da região de Roraima, conforme visto no ano de 2005. Contudo, essa região aparece em segundo, de acordo com o *score* relativo. Por outro lado, em 2015 (**Figura 11 C**), o aglomerado mais verossímil localizou-se em região próxima à fronteira entre Roraima e Venezuela.



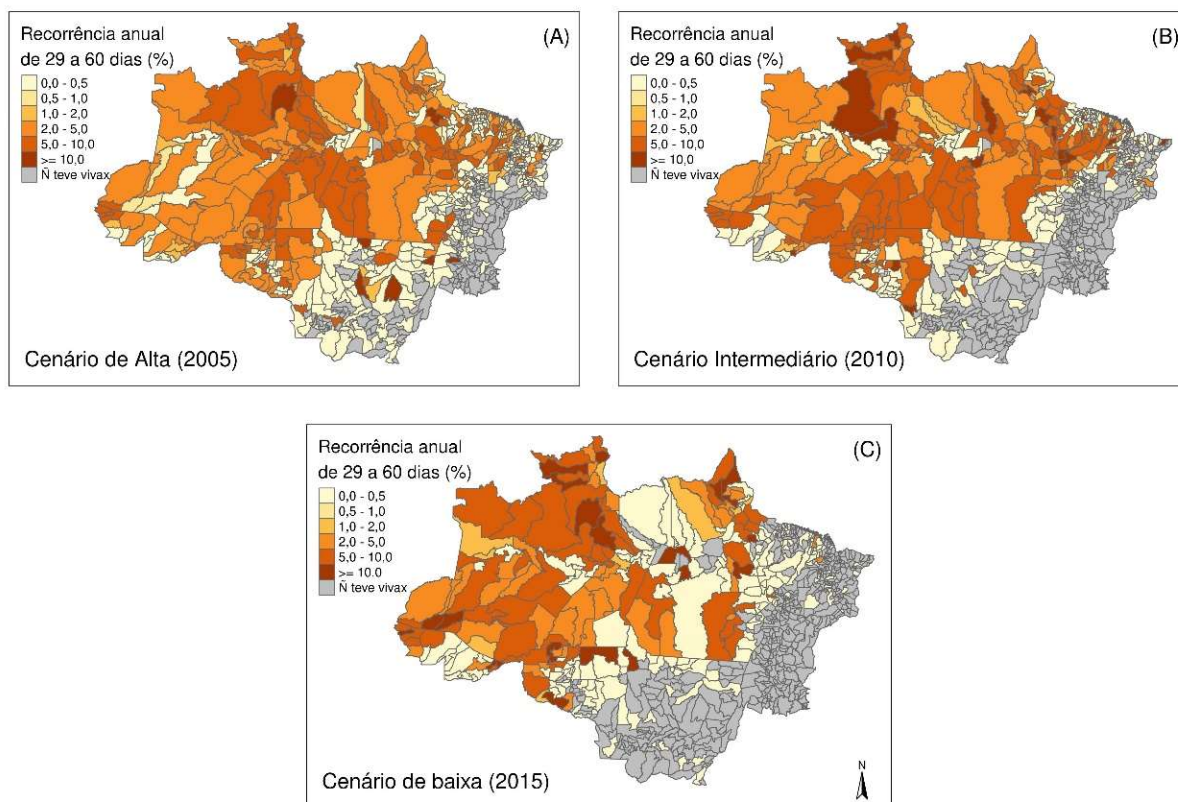
**Figura 11:** Distribuição espacial dos escores que representam os clusters de recorrências até 28 dias em municípios da Amazônia de acordo com: (A) Cenário de transmissão alta de 2005, (B) Cenário de transmissão intermediária de 2010 e (C) Cenário de transmissão baixa de 2015.

#### 4.1.3 Recorrências de 29 a 60 dias

Nessa subseção estão inclusas as análises das recorrências no intervalo de 29 a 60 dias e uma divisão tomando o dia 42 como ponto de corte. Os intervalos são os seguintes: de 29 a 42 dias e 43 a 60 dias.

Nesse intervalo de tempo, podem ocorrer as prováveis recrudescências tardias (até 42 dias). Por essa razão, esse intervalo foi dividido.

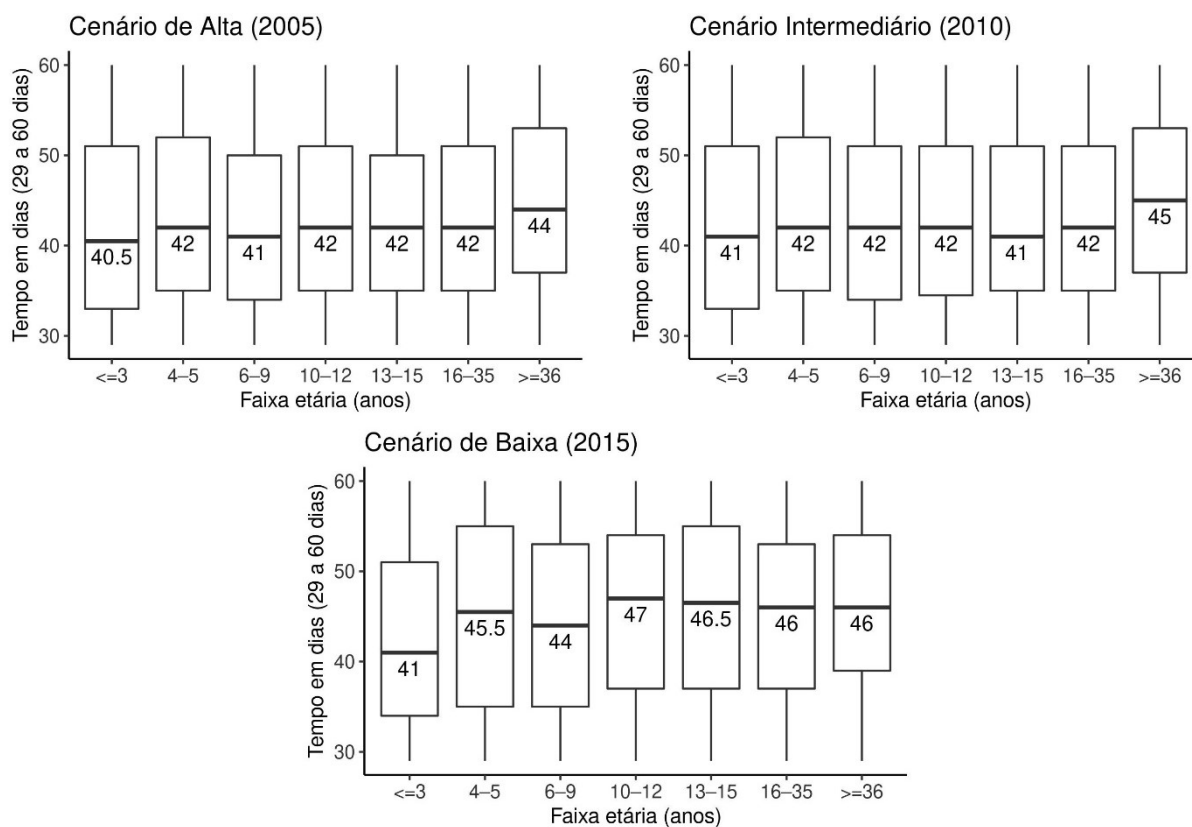
Em relação às recorrências ocorridas entre o 29º ao 60º dia, a diferença entre taxas de recorrências nos anos é mais notória em 2015, quando os municípios do estado do Pará apresentam valores percentuais que beiram o zero. Entretanto, verifica-se valores percentuais maiores mais concentrados do que os vistos na recorrência até 28 dias. Há mais municípios com percentuais acima de 10% (**Figura 12**).



**Figura 12:** Distribuição espacial dos percentuais de recorrências de 29 a 60 dias ao nível municipal na Amazônia (A) 2005 – cenário de alta transmissão, (B) 2010 – cenário de transmissão intermediária, (C) 2015 – cenário de baixa transmissão.

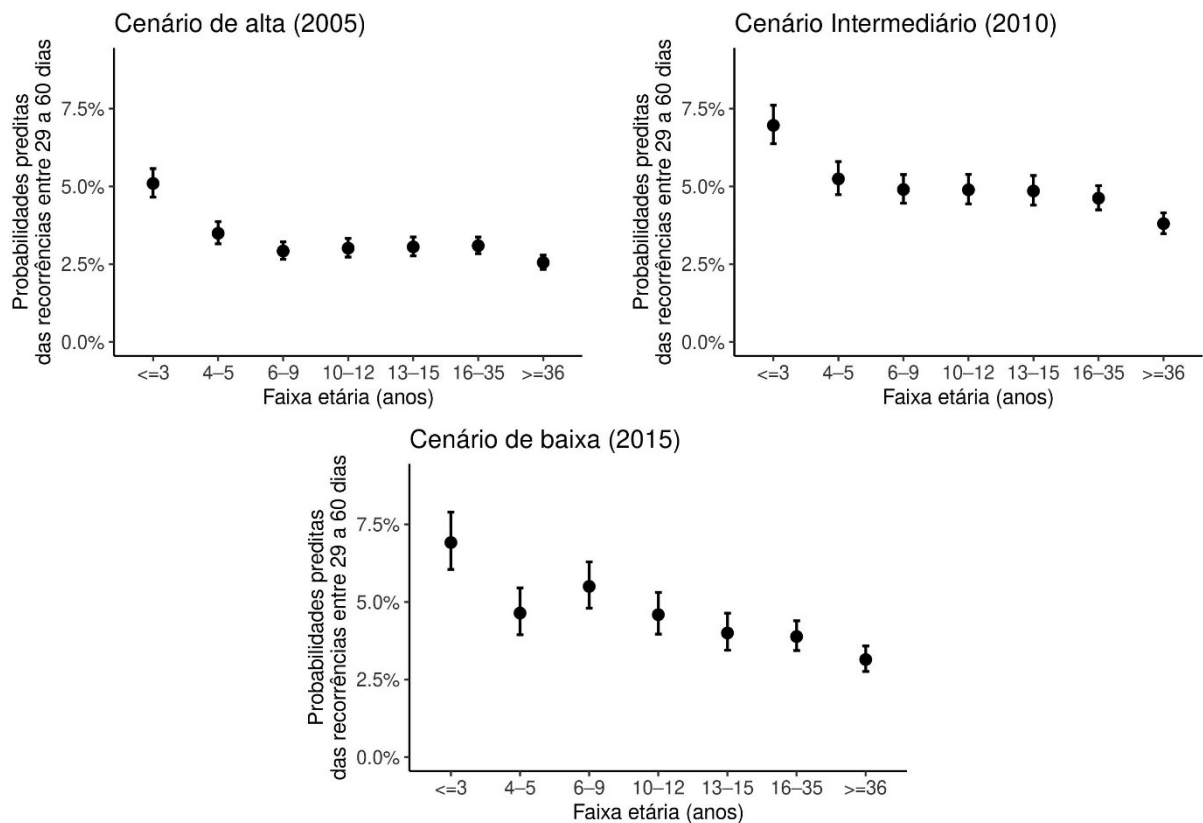
No mapa (**Figura 12**), as cores estão mais escuras quando comparadas com o mapa das recorrências até 28 dias, o que indica que esse evento é mais comum do que recorrências até 28 dias.

Há uma mudança de comportamento observada também nos tempos medianos nesse intervalo de tempo de 29 a 60 dias, pois essas medianas para recorrências até 28 dias eram maiores nas faixas etárias das crianças, e para recorrências de 29 a 60 dias esses valores apresentam um aumento com leve acréscimo na faixa etária dos maiores de 35 anos (**Figura 13**).



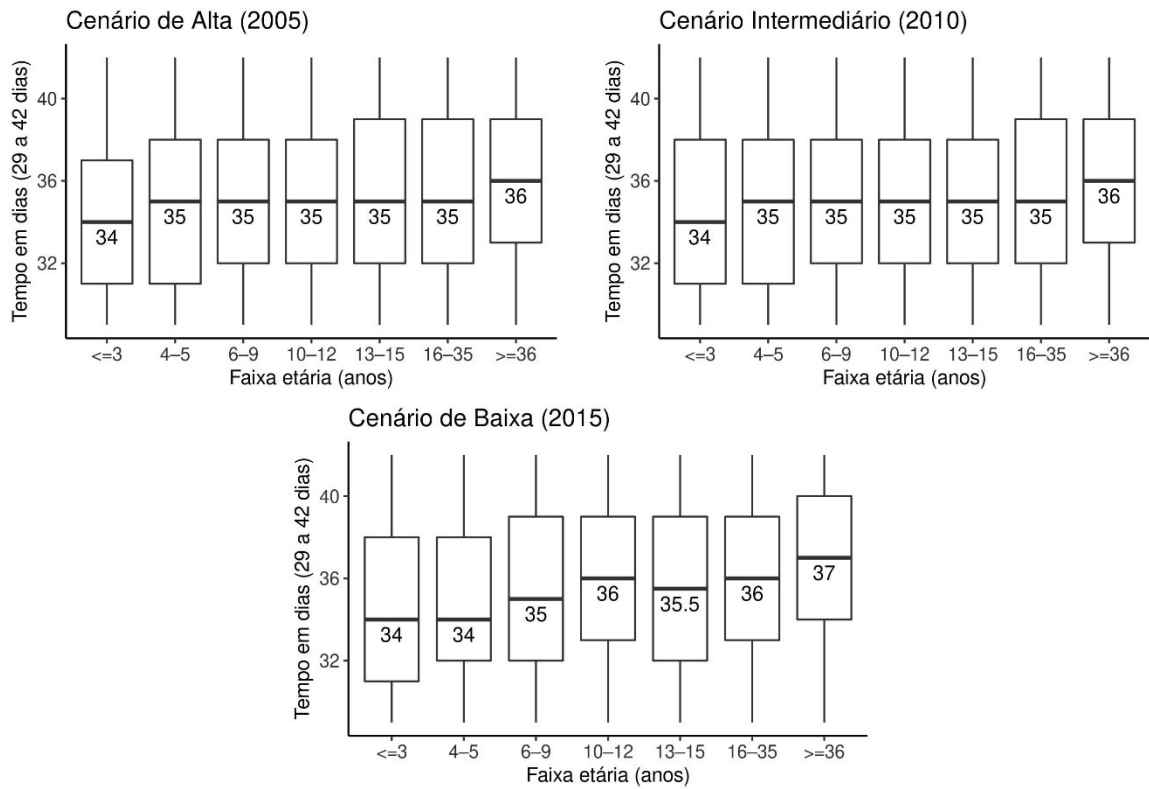
**Figura 13:** Boxplot dos tempos de recorrências ocorridas de 29 a 60 dias na Amazônia em 2005, 2010 e 2015. Valores no centro representam a mediana do tempo para cada faixa etária.

As probabilidades previstas das recorrências ocorridas entre o 29º ao 60º dia apresentam valores até 7,5%. Novamente, fica evidente a diferença entre as faixas etárias, destacando a faixa etária dos  $\leq 3$  anos. O cenário de transmissão apresenta uma leve diferença entre os anos, o que foi mais notório no ano de 2005, quando os valores menores são predominantes, quando houve alto número de casos (**Figura 14**).

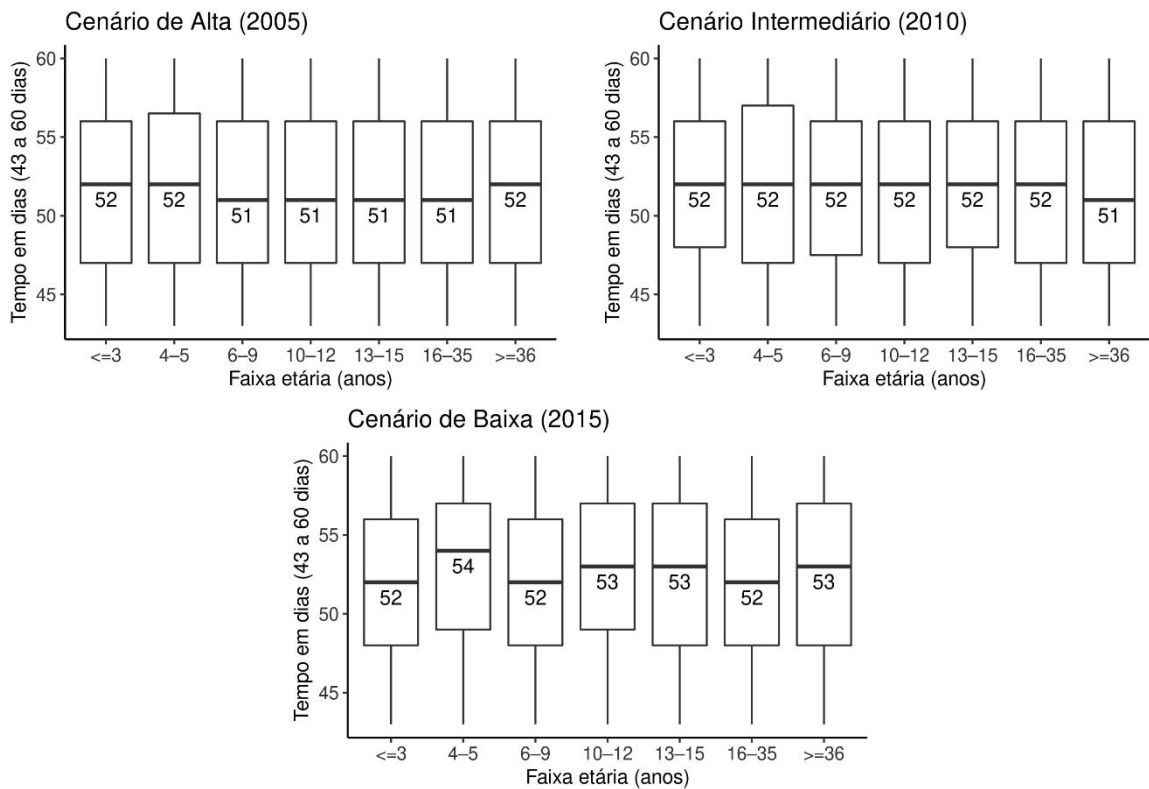


**Figura 14:** Probabilidades previstas das recorrências de 29 a 60 dias segundo a faixa etária na Amazônia em 2005, 2010 e 2015. As barras representam intervalo de confiança 95% das probabilidades previstas.

Em relação ao tempo mediano dentro do intervalo de 29 a 42 dias, os valores adotam uma sequência ascendente à medida que a idade do indivíduo vai aumentando, ou seja, em crianças  $\leq 3$  anos, a mediana fica em 34 dias, enquanto na faixa etária de maiores de 35 anos ela fica em torno de 36 dias (**Figura 15**). Já nas recorrências que acontecem no intervalo de 43 a 60 dias, existe um equilíbrio entre as faixas etárias sem maiores diferenças (**Figura 16**). O cenário é bem diferente do observado no intervalo de 29 a 42 dias.

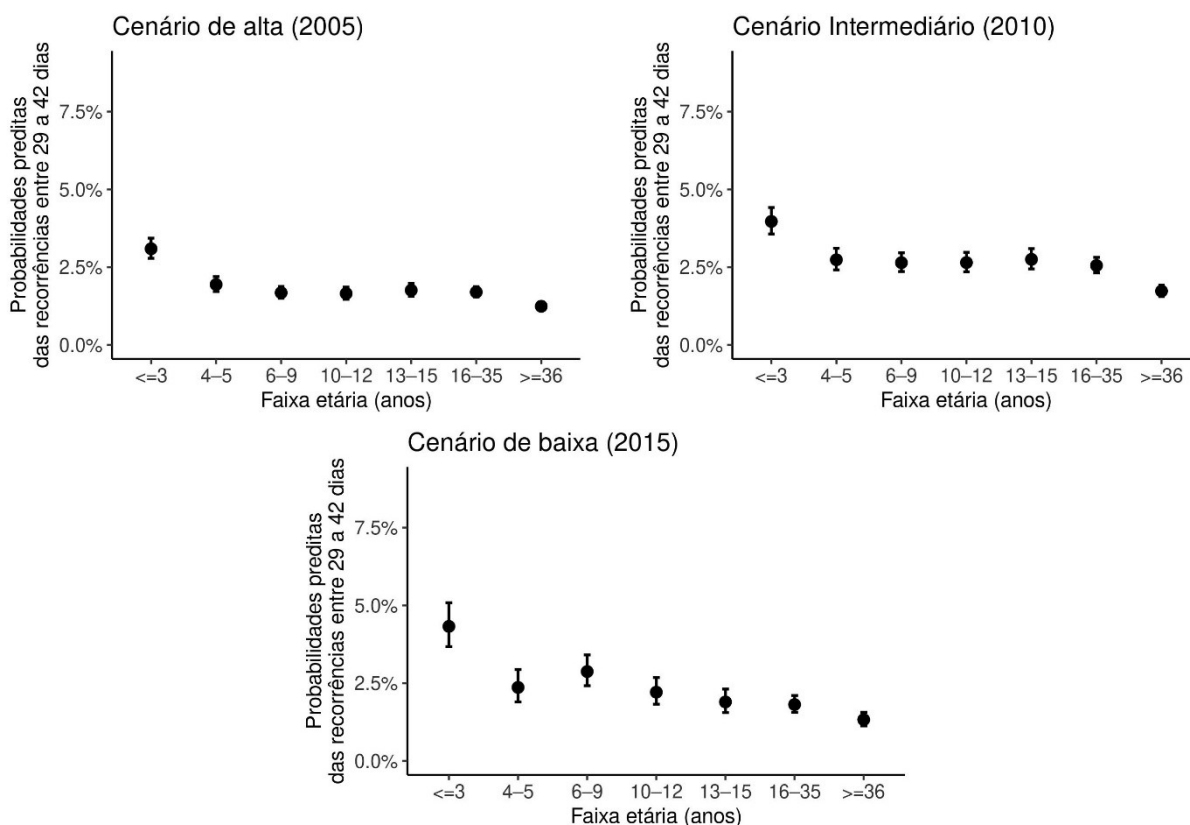


**Figura 15:** Boxplot dos tempos de recorrências ocorridas de 29 a 42 dias na Amazônia em 2005, 2010 e 2015. Valores no centro representam a mediana do tempo para cada faixa etária.



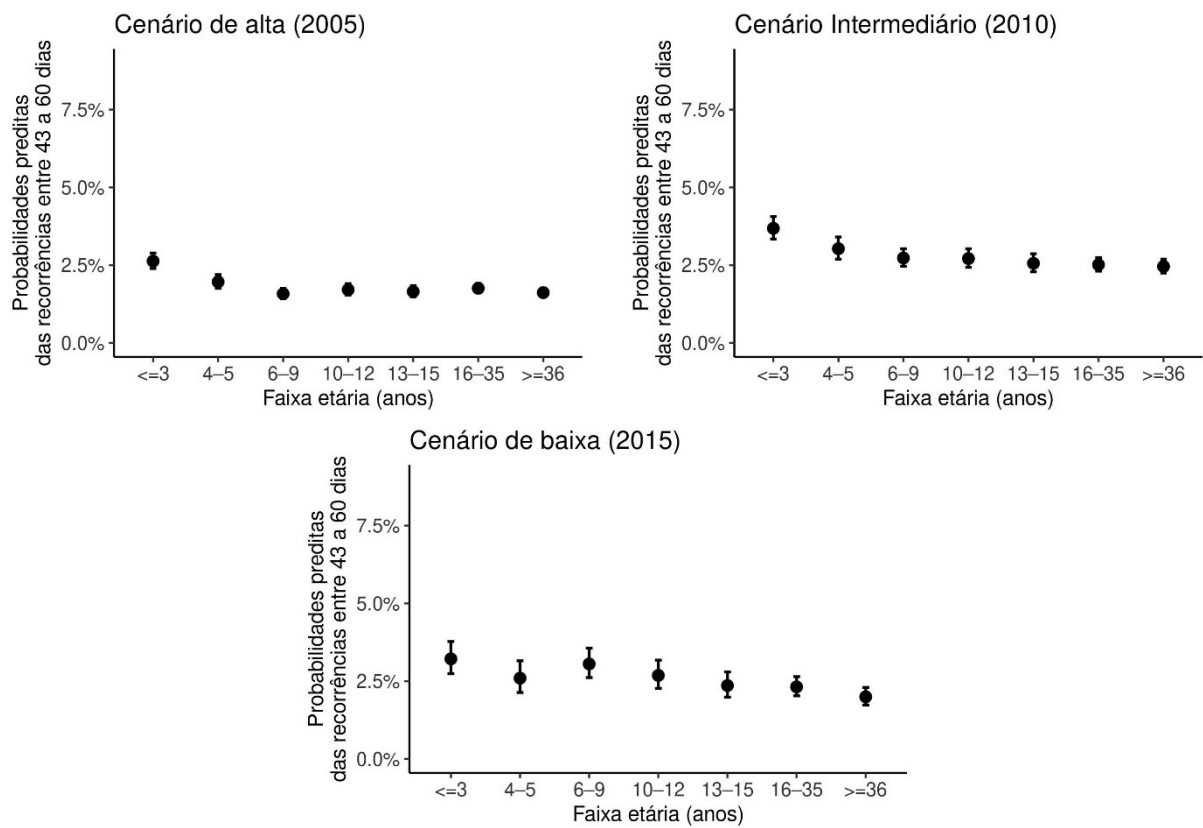
**Figura 16:** Boxplot dos tempos de recorrências ocorridas de 43 a 60 dias na Amazônia em 2005, 2010 e 2015. Valores no centro representam a mediana do tempo para cada faixa etária.

Quando as recorrências do intervalo de 29 a 60 dias são divididas no intervalo de 29 a 42 dias, as probabilidades previstas lembram o perfil das recorrências até 28 dias (**Figura 17**). Contudo, no intervalo de 43 a 60 dias, a diferença entre as faixas etárias já não é tão aparente como quando os intervalos de tempo de recorrência ocorrem entre 29 a 60 dias. Há um equilíbrio entre as faixas etárias, ou seja, os intervalos de confiança das probabilidades previstas praticamente estão em uma linha horizontal (**Figura 18**).



**Figura 17:** Probabilidades previstas das recorrências de 29 a 42 dias segundo a faixa etária na Amazônia em 2005, 2010 e 2015. As barras representam intervalo de confiança 95% das probabilidades previstas.



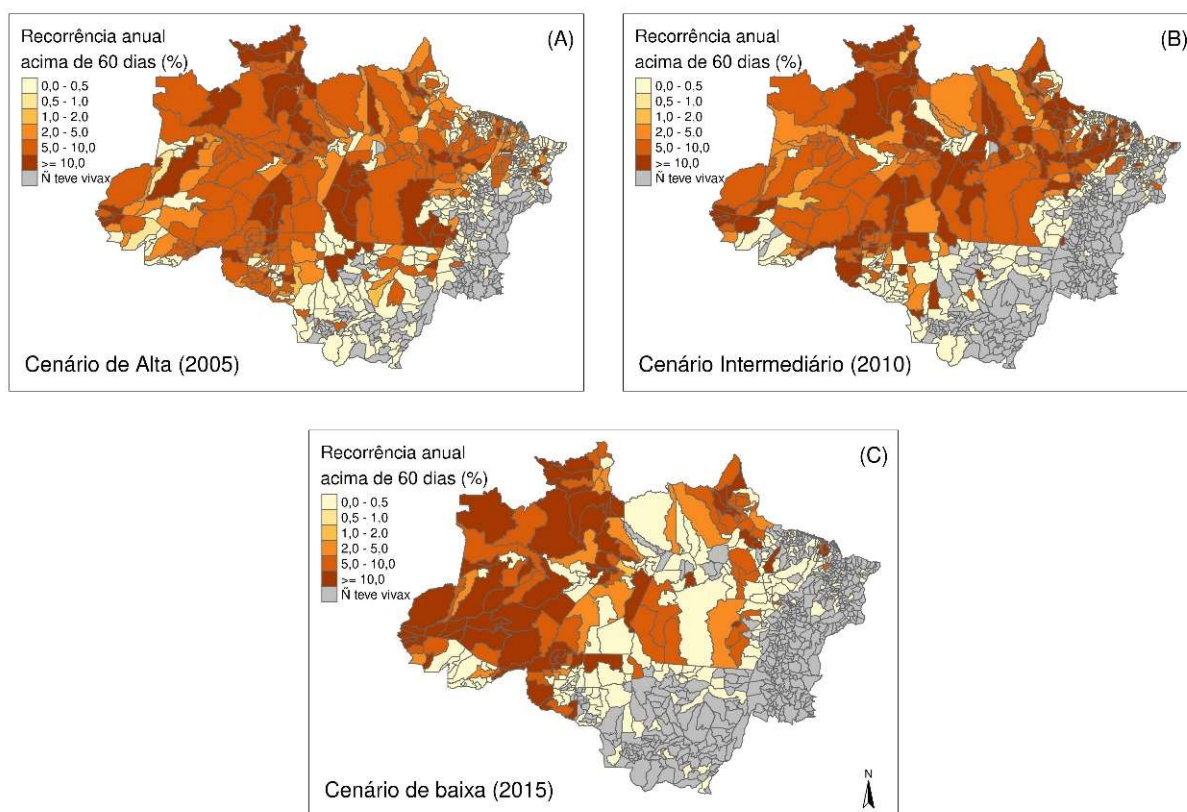


**Figura 18:** Probabilidades previstas das recorrências de 43 a 60 dias segundo a faixa etária na Amazônia em 2005, 2010 e 2015. As barras representam intervalo de confiança 95% das probabilidades previstas.

#### 4.1.4 Recorrências acima de 60 dias

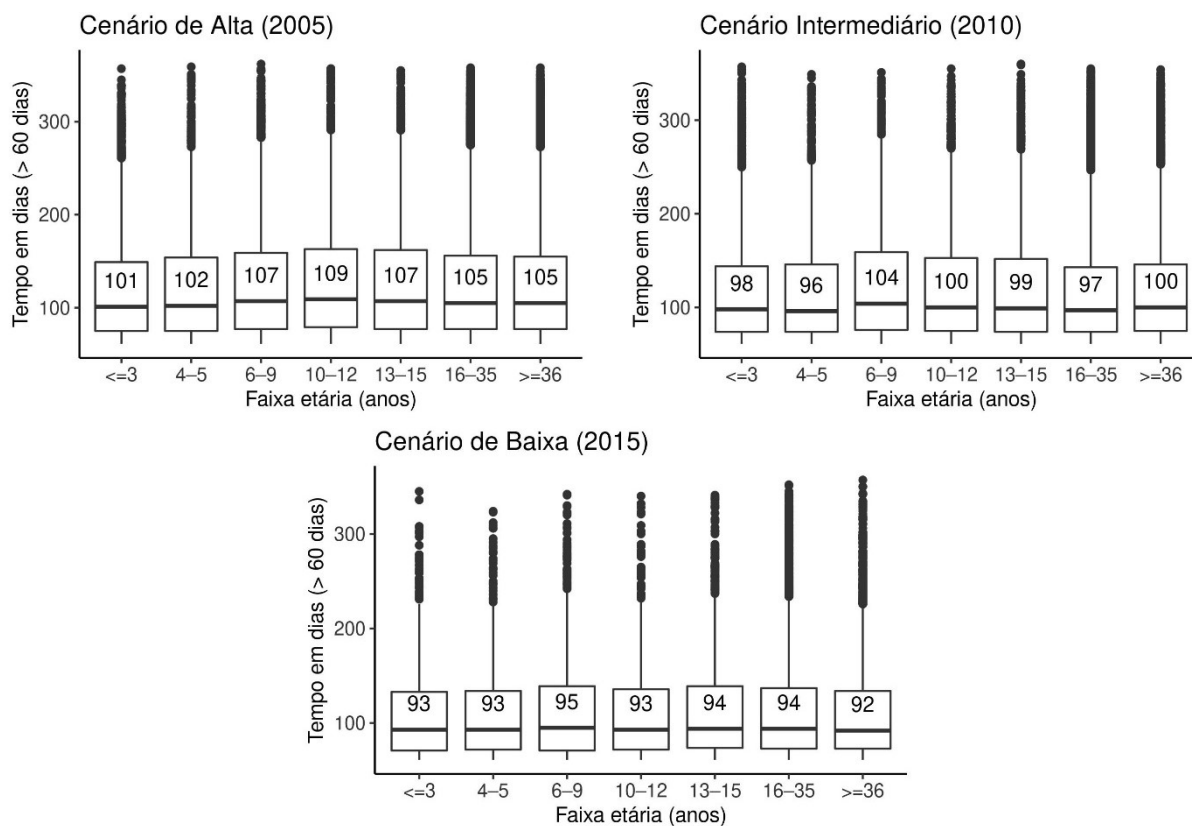
Nas recorrências ocorridas acima de 60 dias, os percentuais maiores são mais frequentes em 2015, isso se deve em parte pelo fenômeno que acontece quando a população em risco, ou seja, os indivíduos diagnosticados com *P. vivax* decresce, mas o número de recorrências (acima de 60 dias) não altera. Em outras palavras, com a diminuição do número de casos, que reduz o denominador no cálculo das porcentagens, fazendo com que os valores percentuais tendam a ficar maiores. O intervalo em que os percentuais se apresentam está mais alto que as recorrências anteriores, predominando os percentuais acima de 5% (**Figura 19**).

Fica evidente que as recorrências, nesse intervalo de tempo, são mais predominantes do que os demais intervalos e existe um equilíbrio entre crianças e adultos (**Figura 21**).



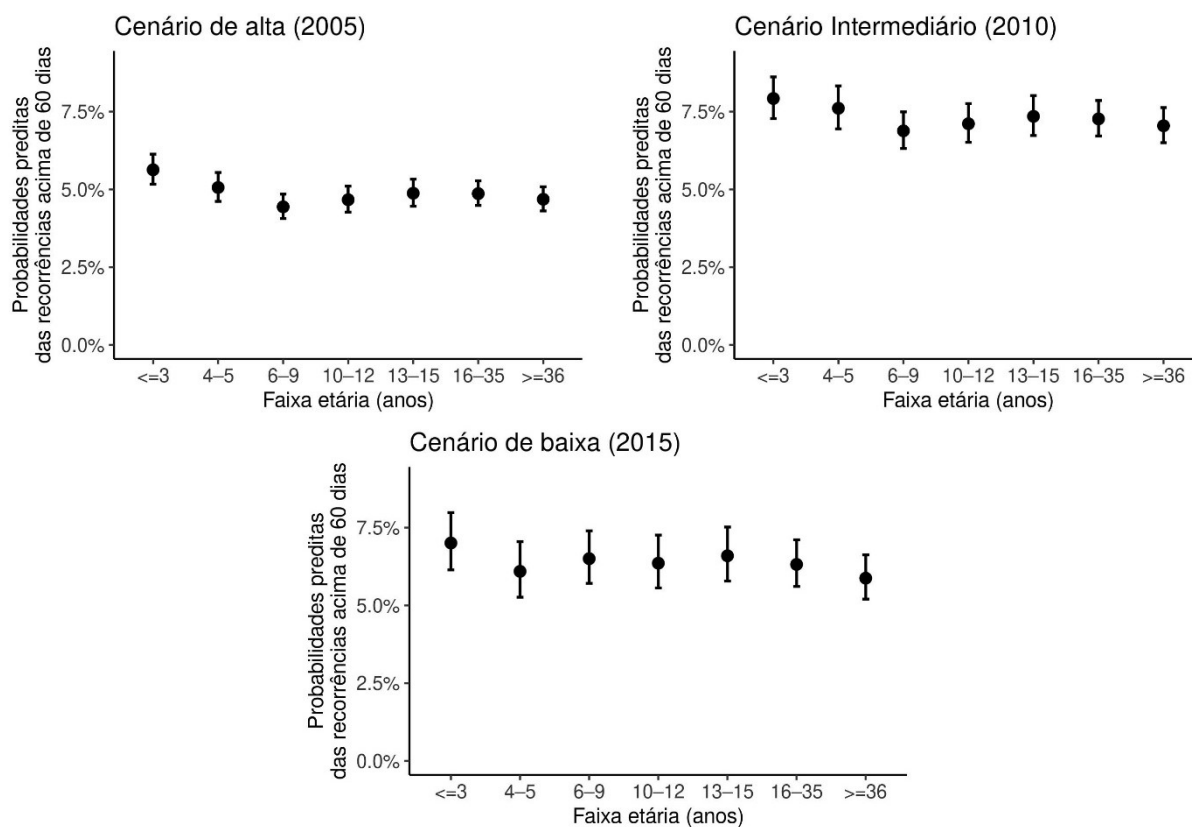
**Figura 19:** Distribuição espacial dos percentuais de recorrências acima de 60 dias ao nível municipal na Amazônia (A) 2005 – cenário de alta transmissão, (B) 2010 – cenário de transmissão intermediária, (C) 2015 – cenário de baixa transmissão.

Em mediana dos tempos após 60 dias, as recorrências apresentam em torno de 100 dias, sem diferença entre as faixas etárias, praticamente estabelecendo uma linha horizontal para os valores medianos entre as idades (**Figura 20**).



**Figura 20:** Boxplot dos tempos de recorrências ocorridas acima de 60 dias na Amazônia em 2005, 2010 e 2015. Valores no centro representam a mediana do tempo para cada faixa etária.

As probabilidades preditas estão, em geral, acima de 5%. As faixas etárias estão formando uma linha horizontal. O efeito de idade é quase imperceptível (**Figura 21**). Recorrências acima de 60 dias estão mais próximas do que seriam as reinfecções. A probabilidade de ocorrência é maior para esse evento.



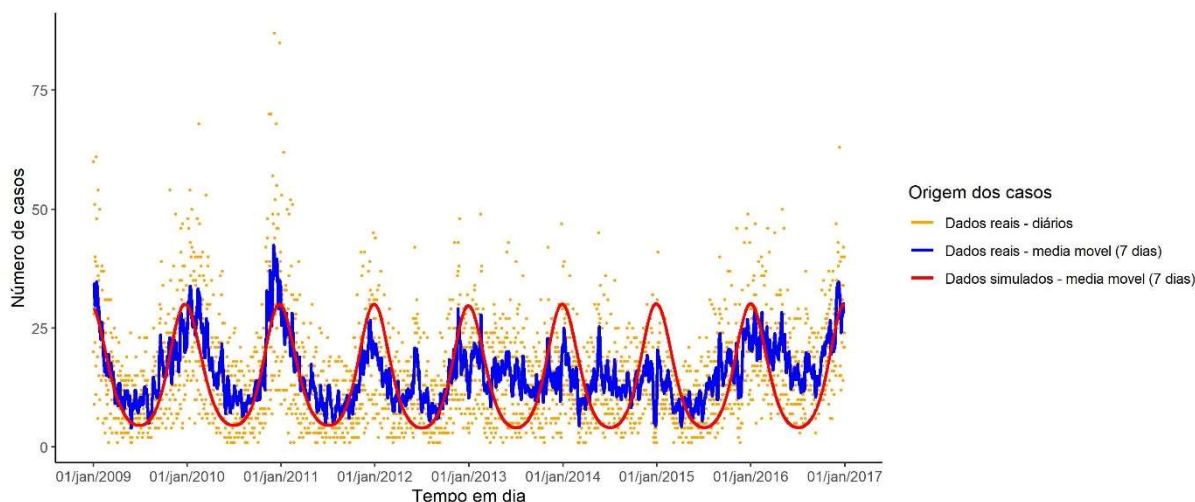
**Figura 21:** Probabilidades previstas das recorrências acima de 60 dias segundo a faixa etária na Amazônia em 2005, 2010 e 2015. As barras representam o intervalo de confiança de 95% das probabilidades previstas.

#### 4.2 Resultados do modelo matemático para malária por *P. vivax* e suas recorrências

O modelo está parametrizado para unidades de tempo em dias, no entanto, para melhor representação dos resultados, as informações foram agrupadas por semanas, utilizando uma função de média móvel (7 dias).

As recorrências nos intervalos de 5 a 28 dias e, assim como as de 29 a 42, podem representar as falhas da CQ. De 5 a 28 dias, existe maior evidência do fenômeno da recrudescência, contudo podem ocorrer recrudescência tardias, cujo aparecimento se dá no intervalo de 29 a 42 dias.

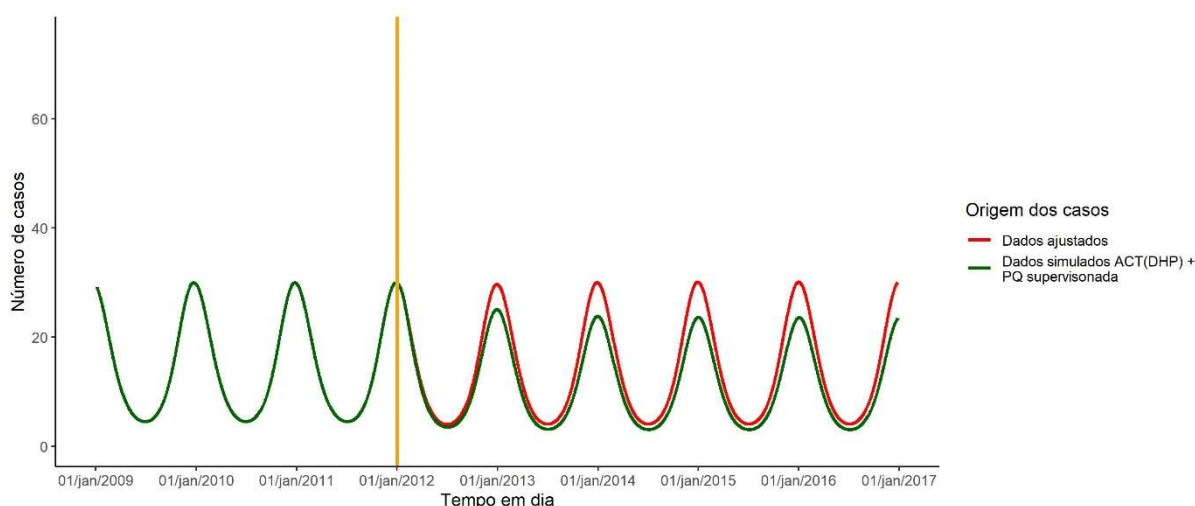
O modelo no geral tem um bom ajuste, contudo existem períodos em que há uma redução dos casos para os quais os parâmetros no modelo não são adequados. Os dados produzem um comportamento sem tendências e com pico sazonal próximo ao final do ano e começo do seguinte, em meados de setembro a dezembro, passando para janeiro a março do ano seguinte (**Figura 22**).



**Figura 22:** Série temporal dos casos diários de malária por *P. vivax* no município de Mâncio Lima (AC), média móvel (7 dias) dos dados reais e dados simulados do modelo matemático para transmissão de malária por *P. vivax*, no período de 2009 a 2016.

O modelo permite a comparação entre as faixas etárias, contudo a diferença entre os resultados é mais impactante quando há uma mudança em todas as faixas etárias. Verificando o cenário onde as possíveis recrudescências e recrudescências tardias são diminuídas por conta da ação do DHP, porém o tratamento com PQ não foi supervisionado, observa-se uma redução de -20% (**Tabela 2**). Para analisar de forma agregada os efeitos da intervenção, foram somados os resultados de recrudescências e recrudescências tardias.

No cenário em que, no ano de 2012, o antimalárico DHP (que é um ACT) foi administrado juntamente com a PQ supervisionada e o regime foi administrado entre todas as idades, observa-se uma maior redução nos casos, de forma que no pico sazonal e no período de menor transmissão a redução é notória (**Figura 23**).



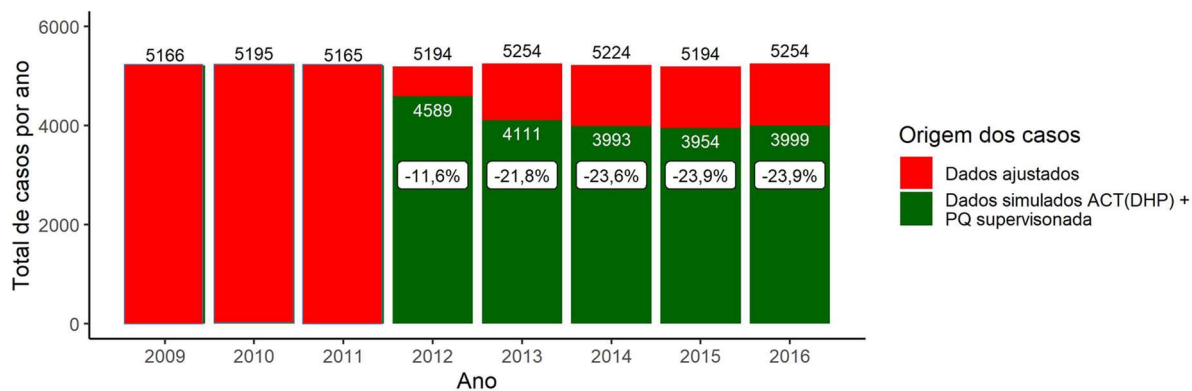
**Figura 23:** Série temporal dos casos diários de malária por *P. vivax* no município de Mâncio Lima (AC), média móvel (7 dias) dos dados ajustados e dados simulando cenário com aplicação do ACT (DHP) + PQ supervisionada para o período de 2009 a 2016, com mudança de tratamento a partir de 2012.

Por meio do cenário utilizado neste experimento, com a redução de 23% dos casos, o regime de DHP + PQ supervisionado é o regime mais indicado para diminuir os casos e recorrências por prováveis recrudescências, recrudescências tardias e recaídas.

**Tabela 2:** Descrição dos cenários e do percentual de redução de casos de acordo com regime adotado para os dados ajustados de Mâncio Lima (AC).

Medidas	Faixa Etária	dados ajustados (referência)	Simulação de cenário onde foi utilizado ACT (DHP) + PQ não supervisionada	Simulação de cenário onde foi utilizado ACT (DHP) + PQ supervisionada
Média anual	≤ 3 anos	5206	5188	5174
	> 3 anos	5206	4150	3998
	<b>Geral</b>	<b>5206</b>	<b>4137</b>	<b>3962</b>
Redução (%)	≤ 3 anos	100	-0,3	-0,6
	> 3 anos	100	-20,2	-23,2
	<b>Geral</b>	<b>100</b>	<b>-20,5</b>	<b>-23,8</b>

Quando os casos são acumulados, é possível verificar com maior clareza que o regime DHP + PQ supervisionado é um promissor candidato para substituir o regime atual CQ + PQ (**Figura 23**).



**Figura 243:** Gráfico de barras do total anual de casos de malária por *P. vivax*, no município de Mâncio Lima (AC), simulando cenário com aplicação do ACT (DHP) + PQ supervisionada para o período de 2009 a 2016 em todas as faixas etárias, com mudança de tratamento a partir de janeiro de 2012.

## 5 DISCUSSÃO

As recorrências até 28 dias e de 29 a 60 dias se mostraram, na maioria dos municípios, sempre abaixo de 10%, sendo a primeira categoria de recorrências com menor probabilidade. Por outro lado, considerando que as reinfecções vão ocorrer acima de 60 dias, as recorrências nesse período são mais frequentes, o que é esperado, uma vez que, à medida que aumentam-se os valores de IPA, essas recorrências serão mais presentes, fato que acontece nos três cenários de incidência de malária, o que corrobora os resultados dos ensaios clínicos da região, os quais foram conduzidos segundo o esquema de tratamento utilizado no SIVEP-malária [10], [97].

O percentual reduzido de recorrências até 28 dias está ligado ao fato do uso de CQ concomitantemente com a PQ [10], [34]. Estudos têm mostrado que o uso da CQ, conjuntamente com a PQ, ajuda a diminuir não só as recaídas mas também as recrudescências [34].

As prováveis recaídas são mais frequentes quando ocorrem no intervalo de 29 a 60 dias. Parte desse número pode ocorrer devido a recrudescências tardias [6], contudo é bem presumível que a terapia com PQ, por demandar mais tempo e, ainda, ser não supervisionada, esteja ligada à dosagem não adequada da PQ [17].

Segundo estudo realizado na Amazônia em 2012, foram detectados valores percentuais que merecem destaque e atenção, de indivíduos acompanhados que retornaram depois do dia 28 e, mesmo assim, foram detectados como recrudescências, nesse caso recrudescências tardias, embora nesse estudo tenha sido usado somente CQ sem a inclusão de PQ no tratamento controle [6].

O modelo matemático construído não tem um compartimento ou taxa que ajuste a imunidade adquirida dos pacientes, contudo foram inclusas as duas faixas etárias que podem, de certa forma, representar a imunidade. Os parâmetros do modelo não estão ajustados para uma série com tendência positiva ou negativa, mas com sazonalidade, de forma que é possível ajustar para cada ano [98]. A redução dos casos é mais notória quando o regime adotado é DHP+PQ supervisionada. O tratamento por PQ supervisionada na prática seria difícil de ser aplicado, entretanto vem tornando-se disponível o tratamento com a Tafenoquina, com uma dose única, em que o efeito nas recaídas ou não adesão ao tratamento pode se equivaler ao tratamento supervisionado da PQ [46], [47]. Dos antimaláricos ACTs, o DHP se



apresenta como ACT de maior meia vida longa (28 dias), capaz de prevenir recidivas de malária por *P. Vivax* em até 56 dias após o tratamento inicial [39]. Por essas propriedades, o DHP se apresenta como uma alternativa para antimalárico esquizonticida de primeira linha na Amazônia brasileira, todavia, para uma redução mais significativa dos casos, são necessárias, além da troca do esquizonticida, medidas eficientes de controle vetorial.

O SIVEP-malária é uma base de dados muito importante para o controle e eliminação da malária no Brasil. Obter informações do SIVEP-malária é uma estratégia usada nos estudos de Malária no Brasil, especificamente na região Amazônica [12], [13], [43], [63], no entanto, existem campos na base de dados que não estão bem preenchidos e que podem causar alguns transtornos na elaboração dos métodos de análises. Existem campos que deveriam ser considerados obrigatórios e sua completude deveria ser alta, entretanto nem sempre isso acontece, principalmente quando há um número maior de casos, as completudes dos campos tendem a diminuir à medida que o número de casos de malária aumenta [93].

Ao analisar as recorrências da malária por *P. vivax*, o local e o tempo de ocorrência das recorrências são os possíveis fatores de confusão, uma vez que, para fazer classificações entre elas, é necessário tomar alguns cuidados, pois existe uma mistura de distribuição dos tempos de recorrência que podem causar uma classificação errada, entre recrudescência, recaída e reinfeção [14]. Locais em municípios com muitos casos de malária por *P. vivax* poderão ter mais ocorrências de recaída e reinfeção, em determinada época do ano, pois a malária por *P. vivax* apresenta sazonalidade e difere de um estado para o outro na Amazônia brasileira [63]. Apesar dessas limitações dos dados secundários, o presente estudo apresenta um resultado que se cerca dos cuidados ligados ao viés de classificação de recorrências.

Em muitos municípios, no período do estudo, ficou constatado um número muito baixo de casos. Quando se trabalha com agregação de informação por município, devem-se tomar certos cuidados com quociente, pois esses números baixos podem causar uma falsa elevação das proporções. Duas situações da ocorrência de taxa de recorrência zero são possíveis: a primeira está relacionada com a ausência de casos de malária por *P. vivax* naquele determinado município e período, enquanto o segundo consiste na ausência de recorrência até 28 dias. Em nosso

estudo, o zero se refere ao segundo caso, ou seja, a ausência de recorrência até 28 dias.

Ainda que as ferramentas de *linkage* [99] estejam ajustadas com os seus melhores parâmetros de busca, não podemos garantir que não haverá falhas quando as variáveis de apoio (nome da mãe e data de nascimento) não estão preenchidas [93]. Nesse caso, foi obtido melhor desempenho quando os campos nome da mãe e data de nascimento estavam corretamente preenchidos ou, até mesmo, somente preenchidos.

Espera-se que as recorrências até 28 dias prevaleçam quando a resistência a CQ for detectada. A baixa proporção de recorrência até 28 dias encontrada em nosso estudo seria atribuída ao uso concomitante de PQ, recomendada para o tratamento de *P. vivax* no Brasil, exceto em gestantes, crianças abaixo de 6 meses e pessoas com deficiência da 6GPD [10], [97].

Estudos anteriores também mostraram que o uso desta combinação testemunha diminuições tanto nas recaídas como na recrudescência [34]. Além disso, a análise de *cluster* demonstrou uma distribuição espacial não constante no tempo, provavelmente relacionada a medidas de controle ineficientes ou questões logísticas, ao invés de características genéticas do parasito.

A resistência a CQ para o *P. vivax* já foi associada com provável recrudescência, definida como episódios que ocorrem antes do 16º dia do primeiro episódio, e com provável recidiva ou recrudescência, quando o segundo episódio ocorre entre o 17º e o 28º dia após o primeiro [100]. Embora seja menos sensível, definir a recorrência até D28 como associada à resistência CQ é mais específico e é o critério usado pela OMS [32]. Existem dois conceitos de resistência à CQ: clínica e parasitológica [32], [101]. Os casos notificados no SIVEP-malária são supostamente de resistência clínica à CQ, vista pelo reaparecimento dos sintomas, estando, portanto, mais associados à resistência de alto grau [102], [103].

A eliminação da malária depende de um pacote de componentes e medidas específicas. Um Sistema de Informação abrangente é um deles. Desde 2003, o Ministério da Saúde do Brasil definiu o SIVEP-malária como o principal Sistema de Informação para vigilância da malária na Amazônia e um enorme banco de dados foi construído a partir dele [48]. No entanto, dados ausentes para algumas variáveis dificultam as análises dos fatores de risco limitadas a um subconjunto de variáveis [93].

Os achados aqui apresentados demonstram que a probabilidade de recorrência até 28 dias está associada à faixa etária. Além disso, as altas incidências de malária por *P. vivax* nos municípios aumentam as variações na recorrência. As recorrências até 28 dias em IPA de baixo risco, ou seja, em cenários de baixa transmissibilidade, possivelmente estarão compostas principalmente por falha terapêutica como: a resistência ao medicamento ou falha na adesão [32]. A probabilidade de recorrências em municípios com alta incidência de malária por *P. vivax* é possivelmente aumentada, no entanto, grande incerteza ainda permanece, uma vez que os municípios com incidência acima de 400 dificultam a inferência [104].

A análise aqui considerou casos autóctones, uma vez que foram utilizadas informações sobre municípios de provável infecção na região Amazônica. As ocupações de caça/pesca apareceram com menor risco de recorrência, o que pode estar relacionado a maiores graus de imunidade em alguns grupos altamente expostos [13]. As informações limitadas sobre outras variáveis sociodemográficas não permitem análises adicionais de outros fatores.

As taxas de recorrência em crianças  $\leq 3$  anos mostraram forte associação com a localidade da infecção na Amazônia. Estudos anteriores demonstraram achados semelhantes [13], [34], incluindo eliminação lenta de parasitos em crianças menores [6], o que corrobora com o entendimento de que as mudanças na idade afetam as recorrências, particularmente nesta faixa etária, para a qual as dosagens de CQ e PQ variam em função do peso e da idade. A administração de CQ é particularmente complicada para crianças devido ao sabor amargo e ao tamanho das pílulas. Como alternativa, as mães costumam fracionar ou pulverizar e misturar com água ou suco para torná-la palatável, o que pode levar a uma dose terapêutica incompleta [105], enfraquecendo o efeito dessas drogas [106]. Assim, como essa falha terapêutica é prevalente em crianças, isso poderia explicar, em parte, a maior prevalência de recorrência nesse grupo.

O tempo para a primeira recorrência foi menor no grupo de crianças menores de 4 anos. Também foi demonstrado que isso não parece estar relacionado à incidência da malária, uma vez que esse tempo médio é semelhante nos três cenários de incidência avaliados. O tempo médio de recorrência próximo a 28 dias, nesta faixa etária em particular, permite inferir que esses episódios são passíveis de recrudescência por questões terapêuticas [13], [14].

Além disso, uma recorrência mais frequente em crianças pode estar ligada ao desenvolvimento de mais sintomas, como, por exemplo, febre ou mesmo outra infecção não relacionada, erroneamente notificada como malária devido ao viés de seleção [107]. Embora a imunidade à malária é adquirida de forma lenta, imperfeita e dependente do cenário de transmissão (baixo ou alto), é esperado que as pessoas desenvolvam imunidade ao longo do tempo [5], [108]. Então, a imunidade em adultos pode mascarar uma eventual resistência clínica [109]. Um adulto com doença mais branda pode ter uma recrudescência por resistência e por não procurar atendimento médico, finda não sendo cadastrado no SIVEP-malária.

Os achados aqui apresentados, mesmo com as limitações do SIVEP-malária, mostram que as crianças com menos de 4 anos são um grupo importante em relação às recorrências relacionadas à possível resistência à CQ, potencialmente associada à dosagem de medicamentos. Os tomadores de decisão devem considerar esta população cuidadosamente para conseguir a eliminação da malária. Uma vez que o tratamento de primeira linha da malária por *P. vivax* atualmente repousa na CQ, a identificação da resistência à CQ é essencial nos esforços para a eliminação da malária. Neste contexto, manter uma vigilância das recorrências de curto prazo como um *proxy* para CQR é uma abordagem muito importante para esse objetivo.

As estimativas das probabilidades de recorrência até 28 dias e seus fatores de risco nos permitem um ponto de partida que revela, de forma mais ampla, as estimativas dos níveis de possíveis resistências da CQ na região Amazônica. As informações obtidas neste estudo fornecem, com certo cuidado nas interpretações, uma estimativa da magnitude bem realista das possíveis resistências à CQ e sua distribuição espacial nas áreas endêmicas de *P. vivax* no Brasil. Tais resultados já são muito importantes para serem utilizados pelos tomadores de decisão em relação à malária por *P. vivax* no Brasil.

## 6 CONCLUSÕES

Mesmo em diferentes cenários de incidência, as recorrências, principalmente as ocorridas entre 5º ao 28º dia, apresentaram padrões de faixa etária e percentuais semelhantes. As probabilidades preditas das recorrências nos três cenários, de modo geral, permanecem abaixo de 0,12. É esperado que indivíduos que recorrem apresentem mais de uma recorrência. Os tempos medianos das recorrências em um indivíduo decrescem à medida que o número de recorrências deste indivíduo aumenta.

No que se refere aos resultados do modelo matemático, as crianças têm um papel importante no controle e eliminação da malária por *P. vivax*. No entanto, uma mudança somente para faixa etária infantil não vai proporcionar a redução expressiva nos casos. A alternativa é uma mudança de antimalárico esquizonticida em todas as faixas. É importante que haja empenho e monitoramento nas formas de combate e controle dos vetores para que os resultados dos antimaláricos tenham mais abrangência. Uma mudança de antimalárico esquizonticida na Amazônia brasileira também vai envolver o custo associado, pois os ACTs têm maior valor de compra em relação à CQ.

O processo de busca de semelhantes em uma base de dados como SIVEP-malária, nas dimensões da Amazônia, envolve muito trabalho de curadoria, padronização, construção de algoritmos e simulações de parâmetros nas funções de *deduplicação*, principalmente quando a completude das variáveis como o nome do paciente, nome da mãe e data de nascimento, por exemplo, estão mal preenchidas ou até mesmo não preenchidas.

Recomenda-se aos administradores e digitadores do SIVEP-malária ficarem atentos à classificação da variável LVC, tendo em vista a sua utilidade na base de dados, pois as contagens de malária estão atreladas à informação dessa variável, assim como a completude do campo da data de nascimento e nome da mãe. Além disso, se possível, deve-se construir uma ID única para monitoramento longitudinal dos indivíduos na base de dados.

O SIVEP-malária é um sistema de informação criado para conter as informações essenciais da malária no Brasil, entretanto mostra-se limitado em relação à classificação das recorrências. Apesar disso, é a única fonte, na Amazônia brasileira, a que se pode ter acesso em relação ao acompanhamento do indivíduo

com malária por *P. vivax*. A forma mais adequada para tal, no SIVEP-malária, é a utilização do nome do paciente, variável que apresenta bastantes inconsistências. Todavia, esse fato não retira a importância e a utilidade do SIVEP-malária. A questão maior que envolve a base de dados do SIVEP-malária é o tratamento das inconsistências e como vão ser utilizados os dados para que seja possível retirar informações importantes para epidemiologia da doença.

## **7 PERSPECTIVAS**

Em trabalhos futuros, será importante verificar qual modelo de misturas de distribuição de probabilidades se ajusta às curvas que tendem a apresentar duas ou três modas quando são construídos os gráficos de densidade formados com os tempos obtidos das recorrências. Essa informação vai ajudar na construção de modelo matemático ou delinear os parâmetros para uma análise de sobrevivência com eventos competitivos.

Neste contexto, é importante estudar os fatores, sociodemográficos e clínicos, associados à diminuição no tempo das recorrências, à medida que aumentam as recorrências individuais.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] M. U. Ferreira *et al.*, “Monitoring *Plasmodium vivax* resistance to antimalarials: Persisting challenges and future directions”, *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.*, vol. 15, p. 9–24, dez. 2020, doi: 10.1016/j.ijpddr.2020.12.001.
- [2] A. F. Cowman *et al.*, “Malaria: biology and disease”, *Cell*, vol. 167, n° 3, p. 610–624, 2016.
- [3] A. G. Costa *et al.*, “Association of TLR variants with susceptibility to *Plasmodium vivax* malaria and parasitemia in the Amazon region of Brazil.”, *PloS One*, vol. 12, n° 8, p. e0183840, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0183840.
- [4] H. C. Slater *et al.*, “Mathematical modelling to guide drug development for malaria elimination”, *Trends Parasitol.*, vol. 33, n° 3, p. 175–184, 2017.
- [5] N. J. White, “Determinants of relapse periodicity in *Plasmodium vivax* malaria”, *Malar. J.*, vol. 10, n° 1, p. 297, out. 2011, doi: 10.1186/1475-2875-10-297.
- [6] A. M. Siqueira *et al.*, “Fixed-Dose Artesunate-Amodiaquine Combination vs Chloroquine for Treatment of Uncomplicated Blood Stage *P. vivax* Infection in the Brazilian Amazon: An Open -Label Randomized, Controlled Trial.”, *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 64, n° 2, p. 166–174, 2017, doi: 10.1093/cid/ciw706.
- [7] L.-J. Zhou *et al.*, “Risk of drug resistance in *Plasmodium falciparum* malaria therapy—a systematic review and meta-analysis”, *Parasitol. Res.*, vol. 116, n° 2, p. 781–788, fev. 2017, doi: 10.1007/s00436-016-5353-2.
- [8] F. S. de Santana Filho *et al.*, “Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax*, Brazilian Amazon.”, *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 13, n° 7, p. 1125–1126, 2007, doi: 10.3201/eid1307.061386.
- [9] L. A. Gonçalves *et al.*, “Emerging *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine in South America: an overview.”, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, vol. 109, n° 5, p. 534–9, ago. 2014.
- [10] M. M. Marques *et al.*, “*Plasmodium vivax* chloroquine resistance and anemia in the western Brazilian Amazon”, *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 58, n° 1, p. 342–347, 2014.
- [11] A. Silva *et al.*, “Guia prático de tratamento da malária no Brasil”, *Available Bvsms Saude Gov Brbvpublicacoesguiapraticomalaria Pdf*, 2010.
- [12] L. R. Simões *et al.*, “Factors associated with recurrent *Plasmodium vivax* malaria in Porto Velho, Rondônia State, Brazil, 2009”, *Cad. Saúde Pública*, vol. 30, n° 7, p. 1403–1417, jul. 2014, doi: 10.1590/0102-311X00169312.
- [13] A. Daher *et al.*, “Evaluation of *Plasmodium vivax* malaria recurrence in Brazil”, *Malar. J.*, vol. 18, n° 1, p. 18, dez. 2019, doi: 10.1186/s12936-019-2644-y.
- [14] A. R. Taylor *et al.*, “Resolving the cause of recurrent *Plasmodium vivax* malaria probabilistically”, *Nat. Commun.*, vol. 10, n° 1, p. 1–11, 2019.
- [15] R. M. Corder *et al.*, “Quantifying and preventing *Plasmodium vivax* recurrences in primaquine-untreated pregnant women: An observational and modeling study in Brazil”, *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 14, n° 7, p. e0008526, 2020.
- [16] A. A. Balieiro *et al.*, “Short-Time Recurrences of *Plasmodium vivax* Malaria as a Public Health Proxy for Chloroquine-Resistance Surveillance: A Spatio-Temporal Study in the Brazilian Amazon”, *Int. J. Environ. Res. Public. Health*, vol. 18, n° 10, p. 5061, 2021.



- [17] K. M. O. Dinelly *et al.*, “Evaluation of the effect of supervised anti-malarial treatment on recurrences of *Plasmodium vivax* malaria”, *Malar. J.*, vol. 20, nº 1, p. 266, jun. 2021, doi: 10.1186/s12936-021-03793-0.
- [18] F. E. Cox, “History of the discovery of the malaria parasites and their vectors”, *Parasit. Vectors*, vol. 3, nº 1, p. 1–9, 2010.
- [19] R. Neghina *et al.*, “Malaria, a journey in time: in search of the lost myths and forgotten stories”, *Am. J. Med. Sci.*, vol. 340, nº 6, p. 492–498, 2010.
- [20] P. A. Eckhoff, “A malaria transmission-directed model of mosquito life cycle and ecology”, *Malar. J.*, vol. 10, nº 1, p. 1–17, 2011.
- [21] World Health Organization, Global Malaria Programme, e World Health Organization, *Control and elimination of plasmodium vivax malaria: a technical brief*. 2015. [Online]. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181162/1/9789241509244\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181162/1/9789241509244_eng.pdf?ua=1&ua=1)
- [22] D. A. Milner, “Malaria pathogenesis”, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 8, nº 1, p. a025569, 2018.
- [23] R. D. Newman, “World malaria report 2011”, 2012.
- [24] World Health Organization (WHO), “World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges”, p. 299.
- [25] Pan American Health Organization / World Health Organization, “Epidemiological Update: Malaria in the Americas in the context of COVID-19 pandemic. 10 June 2020, Washington, D.C.: PAHO/WHO”, p. 7.
- [26] W. H. Organization, *World malaria report 2015*. World Health Organization, 2016.
- [27] N. J. White, “Manson’s Tropical Infectious Diseases”, *Chapter 43 Malar. Elsevier Ed.*, 2014.
- [28] J. Farrar *et al.*, *Manson’s Tropical Diseases E-Book*. Elsevier health sciences, 2013.
- [29] J. H. Adams and I. Mueller, “The biology of *Plasmodium vivax*”, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 7, nº 9, p. a025585, 2017.
- [30] C. S. Chu and N. J. White, “Management of relapsing *Plasmodium vivax* malaria”, *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, vol. 14, nº 10, p. 885–900, 2016.
- [31] D. de I. e D. Transmissíveis. Brasil M.S. Secretaria de Vigilância em Saúde, “Guia de tratamento da malária no Brasil”, *Bras. Minist. Saúde*, p. 76, 2020.
- [32] W. H. Organization, *Guidelines for the treatment of malaria*. World Health Organization, 2015.
- [33] D. Fernando *et al.*, “Primaquine in vivax malaria: an update and review on management issues”, *Malar. J.*, vol. 10, nº 1, p. 351, dez. 2011, doi: 10.1186/1475-2875-10-351.
- [34] R. J. Commons *et al.*, “The effect of chloroquine dose and primaquine on *Plasmodium vivax* recurrence: a WorldWide Antimalarial Resistance Network systematic review and individual patient pooled meta-analysis”, *Lancet Infect. Dis.*, vol. 18, nº 9, p. 1025–1034, 2018, doi: 10.1016/S1473-3099(18)30348-7.
- [35] R. N. Price *et al.*, “Global extent of chloroquine-resistant *Plasmodium vivax*: a systematic review and meta-analysis”, *Lancet Infect. Dis.*, vol. 14, nº 10, p. 982–991, 2014.
- [36] A. Bardají *et al.*, “Burden and impact of *Plasmodium vivax* in pregnancy: A multi-centre prospective observational study”, *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 11, nº 6, p. e0005606, 2017.
- [37] J. Popovici *et al.*, “Recrudescence, reinfection, or relapse? A more rigorous framework to assess chloroquine efficacy for *Plasmodium vivax* malaria”, *J. Infect. Dis.*, vol. 219, nº 2, p. 315–322, 2019.

- [38] M. A. Shibeshi *et al.*, “Antimalarial drug resistance and novel targets for antimalarial drug discovery”, *Infect. Drug Resist.*, vol. 13, p. 4047, 2020.
- [39] N. M. Douglas *et al.*, “Artemisinin combination therapy for vivax malaria?”, *Lancet Infect. Dis.*, vol. 10, n° 6, p. 405–416, jun. 2010, doi: 10.1016/S1473-3099(10)70079-7.
- [40] C. J. M. Whitty *et al.*, “Deployment of ACT antimalarials for treatment of malaria: challenges and opportunities”, *Malar. J.*, vol. 7 Suppl 1, p. S7, dez. 2008, doi: 10.1186/1475-2875-7-S1-S7.
- [41] K. Rieckmann *et al.*, “*Plasmodium vivax* resistance to chloroquine?”, *The Lancet*, vol. 334, n° 8673, p. 1183–1184, 1989.
- [42] D. Thomas *et al.*, “Therapeutic failure of primaquine and need for new medicines in radical cure of *Plasmodium vivax*”, *Acta Trop.*, vol. 160, p. 35–38, 2016.
- [43] R. M. Corder *et al.*, “Modelling the epidemiology of residual *Plasmodium vivax* malaria in a heterogeneous host population: A case study in the Amazon Basin”, *PLoS Comput. Biol.*, vol. 16, n° 3, p. e1007377, 2020.
- [44] J. K. Baird and S. L. Hoffman, “Primaquine therapy for malaria”, *Clin. Infect. Dis.*, vol. 39, n° 9, p. 1336–1345, 2004.
- [45] N. M. Douglas *et al.*, “Unsupervised primaquine for the treatment of *Plasmodium vivax* malaria relapses in southern Papua: a hospital-based cohort study”, *PLoS Med.*, vol. 14, n° 8, p. e1002379, 2017.
- [46] M. V. Lacerda *et al.*, “Single-dose tafenoquine to prevent relapse of *Plasmodium vivax* malaria”, *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, n° 3, p. 215–228, 2019.
- [47] A. Llanos-Cuentas *et al.*, “Tafenoquine versus primaquine to prevent relapse of *Plasmodium vivax* malaria”, *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, n° 3, p. 229–241, 2019.
- [48] J. Oliveira-Ferreira *et al.*, “Malaria in Brazil: an overview”, *Malar. J.*, vol. 9, n° 1, p. 115, abr. 2010, doi: 10.1186/1475-2875-9-115.
- [49] F. L. Soper *et al.*, “*Anopheles gambiae* in Brazil 1930 to 1940.”, *Anopheles Gamb. Braz. 1930 1940*, 1943.
- [50] L. M. Deane, “Malaria vectors in Brazil”, *Mem Inst Oswaldo Cruz*, vol. 81, n° 2, p. 5–14, 1986.
- [51] L. M. Deane, “Malaria vectors in Brazil”, *Mem Inst Oswaldo Cruz*, vol. 84, n° 4, p. 149–156, 1989.
- [52] A. C. Silveira e D. F. Rezende, *Avaliação da estratégia global de controle integrado da malária no Brasil*. Organização Pan-Americana da Saúde Brasília, 2001.
- [53] L. M. Deane, “Malaria studies and control in Brazil”, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 38, n° 2, p. 223–230, 1988.
- [54] B. M. Greenwood *et al.*, “Malaria: progress, perils, and prospects for eradication”, *J. Clin. Invest.*, vol. 118, n° 4, p. 1266–1276, 2008.
- [55] S. M. Griffing, P. L. Tauil, V. Udhayakumar, e L. Silva-Flannery, “A historical perspective on malaria control in Brazil”, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, vol. 110, n° 6, p. 701–718, 2015.
- [56] A. Chand and N. Khan, “Antimalarial metabolization: what have we learnt so far?”, *World J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 1, n° 1, p. 002–010, 2015.
- [57] A. Marques *et al.*, “Internal migrations and major endemic diseases.”, *Rev. Bras. Malariol. Doencas Trop.*, vol. 31, p. 137–158, 1979.
- [58] J. R. Coura *et al.*, “A new challenge for malaria control in Brazil: asymptomatic *Plasmodium* infection-a review”, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, vol. 101, n° 3, p. 229–237, 2006.
- [59] C. C. P. Loiola *et al.*, “Controle da malária no Brasil: 1965 a 2001”, *Rev. Panam. Salud Pública*, vol. 11, p. 235–244, 2002.

- [60] T. J. Marcano *et al.*, “Cross-sectional study defines difference in malaria morbidity in two Yanomami communities on Amazonian boundary between Brazil and Venezuela”, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, vol. 99, n° 4, p. 369–376, 2004.
- [61] M. U. Ferreira and M. C. Castro, “Challenges for malaria elimination in Brazil”, *Malar. J.*, vol. 15, n° 1, p. 1–18, 2016.
- [62] J. Melo *et al.*, “Evaluation of the malaria elimination policy in Brazil: a systematic review and epidemiological analysis study”, *Trop. Biomed.*, vol. 37, n° 2, p. 513, 2020.
- [63] T. Canelas *et al.*, “Analyzing the Local Epidemiological Profile of Malaria Transmission in the Brazilian Amazon Between 2010 and 2015”, *PLOS Curr. Outbreaks*, 2018.
- [64] L. Button *et al.*, “Hospitalized incidence and case fatality for upper gastrointestinal bleeding from 1999 to 2007: a record linkage study”, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 33, n° 1, p. 64–76, 2011.
- [65] D. P. Jutte *et al.*, “Administrative record linkage as a tool for public health research”, *Annu. Rev. Public Health*, vol. 32, p. 91–108, 2011.
- [66] L. Richards *et al.*, “Comparing classifiers in historical census linkage”, in *2014 IEEE International Conference on Data Mining Workshop*, 2014, p. 1086–1094.
- [67] L. L. Roos *et al.*, “From health research to social research: privacy, methods, approaches”, *Soc. Sci. Med.*, vol. 66, n° 1, p. 117–129, 2008.
- [68] R. D. da R. PITA, “Correlação probabilística implementada em spark para big data em saúde. Tese (doutorado)”, *Inst. Matemática Universidade Fed. Bahia Salvador*, 2016.
- [69] D. Vatsalan *et al.*, “A taxonomy of privacy-preserving record linkage techniques”, *Inf. Syst.*, vol. 38, n° 6, p. 946–969, 2013.
- [70] P. Christen, “A survey of indexing techniques for scalable record linkage and deduplication”, *IEEE Trans. Knowl. Data Eng.*, vol. 24, n° 9, p. 1537–1555, 2011.
- [71] S. Mandal *et al.*, “Mathematical models of malaria—a review”, *Malar. J.*, vol. 10, n° 1, p. 1–19, 2011.
- [72] L. J. White *et al.*, “The role of simple mathematical models in malaria elimination strategy design”, *Malar. J.*, vol. 8, n° 1, p. 1–10, 2009.
- [73] D. L. Smith *et al.*, “Ross, Macdonald, and a theory for the dynamics and control of mosquito-transmitted pathogens”, *PLoS Pathog*, vol. 8, n° 4, p. e1002588, 2012.
- [74] R. M. Anderson and R. M. May, *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford university press, 1992.
- [75] A. Bhadra *et al.*, “Malaria in Northwest India: Data analysis via partially observed stochastic differential equation models driven by Lévy noise”, *J. Am. Stat. Assoc.*, vol. 106, n° 494, p. 440–451, 2011.
- [76] M. Roy *et al.*, “The Potential Elimination of *Plasmodium vivax* Malaria by Relapse Treatment: Insights from a”, *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 7, n° 1, p. e1979, 2013.
- [77] H. M. Yang, “Malaria transmission model for different levels of acquired immunity and temperature-dependent parameters (vector)”, *Rev. Saude Publica*, vol. 34, p. 223–231, 2000.
- [78] J. A. Filipe *et al.*, “Determination of the processes driving the acquisition of immunity to malaria using a mathematical transmission model”, *PLoS Comput Biol*, vol. 3, n° 12, p. e255, 2007.
- [79] M. T. White *et al.*, “Modelling the contribution of the hypnozoite reservoir to *Plasmodium vivax* transmission”, *Elife*, vol. 3, p. e04692, 2014.
- [80] M. T. White *et al.*, “Variation in relapse frequency and the transmission potential of *Plasmodium vivax* malaria”, *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.*, vol. 283, n° 1827, p. 20160048, 2016.

- [81] S. Kim *et al.*, “A mathematical model for assessing the effectiveness of controlling relapse in *Plasmodium vivax* malaria endemic in the Republic of Korea”, *PLoS One*, vol. 15, n° 1, p. e0227919, 2020.
- [82] D. L. Smith and F. E. McKenzie, “Statics and dynamics of malaria infection in Anopheles mosquitoes”, *Malar. J.*, vol. 3, n° 1, p. 1–14, 2004.
- [83] H. W. Hethcote, “A thousand and one epidemic models”, in *Frontiers in mathematical biology*, Springer, 1994, p. 504–515.
- [84] Y. Xiao, “Study of malaria transmission dynamics by mathematical models. Ph.D. thesis”, *Univ. West. Ont.*, 2011.
- [85] M. T. White *et al.*, “Mathematical modelling of the impact of expanding levels of malaria control interventions on *Plasmodium vivax*”, *Nat. Commun.*, vol. 9, n° 1, p. 1–10, 2018.
- [86] N. Nekkab *et al.*, “Estimated impact of tafenoquine for *Plasmodium vivax* control and elimination in Brazil: A modelling study”, *PLoS Med.*, vol. 18, n° 4, p. e1003535, 2021.
- [87] E. Massad *et al.*, “Modeling the risk of malaria for travelers to areas with stable malaria transmission”, *Malar. J.*, vol. 8, n° 1, p. 1–7, 2009.
- [88] A. Rosas-Aguirre *et al.*, “Modelling the potential of focal screening and treatment as elimination strategy for *Plasmodium falciparum* malaria in the Peruvian Amazon Region”, *Parasit. Vectors*, vol. 8, n° 1, p. 1–12, 2015.
- [89] N. Sepúlveda *et al.*, “Current mathematical models for analyzing anti-malarial antibody data with an eye to malaria elimination and eradication”, *J. Immunol. Res.*, vol. 2015, 2015.
- [90] T. O. Alimi *et al.*, “Predicting potential ranges of primary malaria vectors and malaria in northern South America based on projected changes in climate, land cover and human population”, *Parasit. Vectors*, vol. 8, n° 1, p. 1–16, 2015.
- [91] A. P. P. Wyse *et al.*, “Simulating malaria model for different treatment intensities in a variable environment”, *Ecol. Model.*, vol. 206, n° 3–4, p. 322–330, 2007.
- [92] M. J. Ayala and D. A. Villela, “Early transmission of sensitive strain slows down emergence of drug resistance in *Plasmodium vivax*”, *PLoS Comput. Biol.*, vol. 16, n° 6, p. e1007945, 2020.
- [93] R. M. Braz, *et al.*, “Avaliação da completude e da oportunidade das notificações de malária na Amazônia Brasileira, 2003-2012”, *Epidemiol. E Serviços Saúde*, vol. 25, p. 21–32, 2016.
- [94] M. Thenmozhi *et al.*, “Survival analysis in longitudinal studies for recurrent events: Applications and challenges”, *Clin. Epidemiol. Glob. Health*, vol. 7, n° 2, p. 253–260, jun. 2019, doi: 10.1016/j.cegh.2019.01.013.
- [95] B. Allévius and M. Höhle, “An expectation-based space-time scan statistic for ZIP-distributed data”, dez. 2017.
- [96] A. C. Almeida *et al.*, “High proportions of asymptomatic and submicroscopic *Plasmodium vivax* infections in a peri-urban area of low transmission in the Brazilian Amazon”, *Parasit. Vectors*, vol. 11, n° 1, p. 1–13, 2018.
- [97] S. Ladeia-Andrade *et al.*, “Monitoring the efficacy of chloroquine-primaquine therapy for uncomplicated *Plasmodium vivax* malaria in the main transmission hot spot of Brazil”, *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 63, n° 5, 2019.
- [98] J. T. Griffin, “The interaction between seasonality and pulsed interventions against malaria in their effects on the reproduction number.”, *PLoS Comput. Biol.*, vol. 11, n° 1, p. e1004057, jan. 2015, doi: 10.1371/journal.pcbi.1004057.
- [99] M. Sariyar and A. Borg, “The RecordLinkage Package: Detecting Errors in Data.”, *R J*, vol. 2, n° 2, p. 61, 2010.

- [100] J. K. Baird *et al.*, “Diagnosis of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax*: timing of recurrence and whole blood chloroquine levels”, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 56, n° 6, p. 621–626, 1997.
- [101] N. J. White, “Drug resistance in malaria”, *Br. Med. Bull.*, vol. 54, n° 3, p. 703–715, 1998.
- [102] N. J. White, “The treatment of malaria”, *N. Engl. J. Med.*, vol. 335, n° 11, p. 800–806, 1996.
- [103] E. Tjitra *et al.*, “Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: a prospective study in Papua, Indonesia”, *PLoS Med*, vol. 5, n° 6, p. e128, 2008.
- [104] R. Lana *et al.*, “The top 1%: quantifying the unequal distribution of malaria in Brazil”, *Malar. J.*, vol. 20, n° 1, p. 1–11, 2021.
- [105] S. Abdulla and I. Sagara, “Dispersible formulation of artemether/lumefantrine: specifically developed for infants and young children”, *Malar. J.*, vol. 8, n° 1, p. 1–6, 2009.
- [106] W. E. Collins *et al.*, “A retrospective examination of anemia during infection of humans with *Plasmodium vivax*”, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 68, n° 4, p. 410–412, 2003.
- [107] K. Källander *et al.*, “Symptom overlap for malaria and pneumonia—policy implications for home management strategies”, *Acta Trop.*, vol. 90, n° 2, p. 211–214, 2004.
- [108] N. J. White *et al.*, “Antimalarial drug resistance”, *J. Clin. Invest.*, vol. 113, n° 8, p. 1084–1092, 2004.
- [109] A. Bartoloni and L. Zammarchi, “Clinical aspects of uncomplicated and severe malaria”, *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, vol. 4, n° 1, 2012.

## 9 APÊNDICE A – ARTIGO PUBLICADO



International Journal of  
Environmental Research  
and Public Health



Article

# Short-Time Recurrences of *Plasmodium vivax* Malaria as a Public Health Proxy for Chloroquine-Resistance Surveillance: A Spatio-Temporal Study in the Brazilian Amazon

Antonio A. S. Balieiro <sup>1,2</sup>, Andre M. Siqueira <sup>3</sup>, Gisely C. Melo <sup>4,5</sup>, Wuelton M. Monteiro <sup>4,5</sup>, Vanderson S. Sampaio <sup>4,5,6</sup>, Ivo Mueller <sup>7,8</sup>, Marcus V. G. Lacerda <sup>1,4,5</sup> and Daniel A. M. Villela <sup>2,9,\*</sup>

- <sup>1</sup> Instituto Leônidas & Maria Deane, Fundação Oswaldo Cruz (ILMD/Fiocruz), Amazonas 69057-070, Brazil; alcirley@gmail.com (A.A.S.B.); marcuslacerda.br@gmail.com (M.V.G.L.)
- <sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária—Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz), Rio de Janeiro 21040-900, Brazil
- <sup>3</sup> Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz (INI/Fiocruz), Rio de Janeiro 21040-360, Brazil; amsiqueira@gmail.com
- <sup>4</sup> Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), Amazonas 69040-000, Brazil; cardosogisely@gmail.com (G.C.M.); wueltonmm@gmail.com (W.M.M.); vandersons@gmail.com (V.S.S.)
- <sup>5</sup> Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical—Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Amazonas 69040-000, Brazil
- <sup>6</sup> Fundação de Vigilância em Saúde (FVS), Amazonas 69093-018, Brazil
- <sup>7</sup> Walter & Elisa Hall Institute, Melbourne 3052, Australia; mueller@wehi.edu.au
- <sup>8</sup> Pasteur Institute, 75015 Paris, France
- <sup>9</sup> Programa de Computação Científica, Fundação Oswaldo Cruz (PROCC/Fiocruz), Rio de Janeiro 21040-360, Brazil
- \* Correspondence: daniel.villela@fiocruz.br



**Citation:** Balieiro, A.A.S.; Siqueira, A.M.; Melo, G.C.; Monteiro, W.M.; Sampaio, V.S.; Mueller, I.; Lacerda, M.V.G.; Villela, D.A.M. Short-Time Recurrences of *Plasmodium vivax* Malaria as a Public Health Proxy for Chloroquine-Resistance Surveillance: A Spatio-Temporal Study in the Brazilian Amazon. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 5061. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105061>

Academic Editor: Paul B. Tchounwou

Received: 17 March 2021

Accepted: 30 April 2021

Published: 11 May 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** In Brazil, malaria caused by *Plasmodium vivax* presents control challenges due to several reasons, among them the increasing possibility of failure of *P. vivax* treatment due to chloroquine-resistance (CQR). Despite limited reports of CQR, more extensive studies on the actual magnitude of resistance are still needed. Short-time recurrences of malaria cases were analyzed in different transmission scenarios over three years (2005, 2010, and 2015), selected according to malaria incidence. Multilevel models (binomial) were used to evaluate association of short-time recurrences with variables such as age. The zero-inflated Poisson scan model (scanZIP) was used to detect spatial clusters of recurrences up to 28 days. Recurrences compose less than 5% of overall infection, being more frequent in the age group under four years. Recurrences slightly increased incidence. No fixed clusters were detected throughout the period, although there are clustering sites, spatially varying over the years. This is the most extensive analysis of short-time recurrences worldwide which addresses the occurrence of *P. vivax* CQR. As an important step forward in malaria elimination, policymakers should focus their efforts on young children, with an eventual shift in the first line of malaria treatment to *P. vivax*.

**Keywords:** *Plasmodium vivax*; malaria; chloroquine; resistance; disease elimination

## 1. Introduction

Malaria caused by *Plasmodium vivax* presents control challenges for several reasons, among them the possibility of increased failure of *P. vivax* treatment. Chloroquine is an antimalarial used as a first-line drug in the treatment of the blood phase of the parasite, but chloroquine resistance (CQR) remains a hurdle. Treatment failure appears as a problem in Brazil and various countries of South America [1,2], Central America [3], and other continents [4,5]. Even with these existing reports of CQR, further studies on the real magnitude of resistance and its space-time distribution are still necessary [6]. Brazil maintains a surveillance system that keeps records of malaria cases (SIVEP-malaria). This

system provides individual information on all malaria cases in the Brazilian Amazon basin, allowing data analysis of recurrences as well as incidence of *P. vivax* malaria in the Amazon [7–9].

Malaria caused by *P. vivax* differs from *P. falciparum* by the presence of hypnozoites, a latent form present in the liver [10], which may cause relapses, i.e., late episodes of the disease. Recurrences of *P. vivax* malaria consist of three categories: recrudescence, relapse, and reinfection. Recrudescence is the failure to clear asexual blood stages from the circulation, related to ineffective blood schizonticidal treatment. Relapse involves the re-emergence of the disease resulting from the activation of hypnozoites from the liver. Reinfection, in turn, consists of a new infection acquired by the individual through the bite of an infected vector [11].

However, relapse episodes may be mistakenly classified as recrudescence or, in regions of high incidence, as reinfections [12]. Resistance of this species to CQR has been demonstrated in the Brazilian Amazon [6,13–15]. According to World Health Organization (WHO), if a drug presents resistance greater than 10%, this drug cannot be used as a first-line drug [12]. The treatment regimen in use in the Amazon region consists of the administration of CQ for three days associated with primaquine (PQ), for seven days, called “short regimen” or for fourteen days, “long regimen” [16].

The National Malaria Control Program (NMCP) of the Brazilian Ministry of Health, classifies recurrences depending on the following times after a first infection: (1) recrudescence, from the 3rd day to the 28th; (2) relapse probable, from 29 to 60 days, and (3) likely reinfection, above 60 days [9].

In order to evaluate the resistance of antimalarial drugs caused by *P. vivax*, clinical trials must be performed [17]. However, we can use information from large datasets such as SIVEP-malaria, which are adjusted using knowledge from clinical trials to construct models and thus make inferences using the observed recurrence time. Recurrence occurs for several reasons [18], including drug resistance, and short-time recurrences are highly linked to recrudescence [3].

In the *P. vivax* malaria literature, there are many reports of CQR, but further large-scale studies on the extent of this resistance are still needed [6]. The analysis of recurrence data up to 28 days, their estimates of trends, and spatial-temporal distribution in epidemiological scenarios in the Brazilian Amazon may reveal important information on the therapeutic failure of CQ. Here, we aim to estimate likely CQR burden, risk factors, trends, and spatial-temporal distribution in distinct epidemiological scenarios in the Brazilian Amazon.

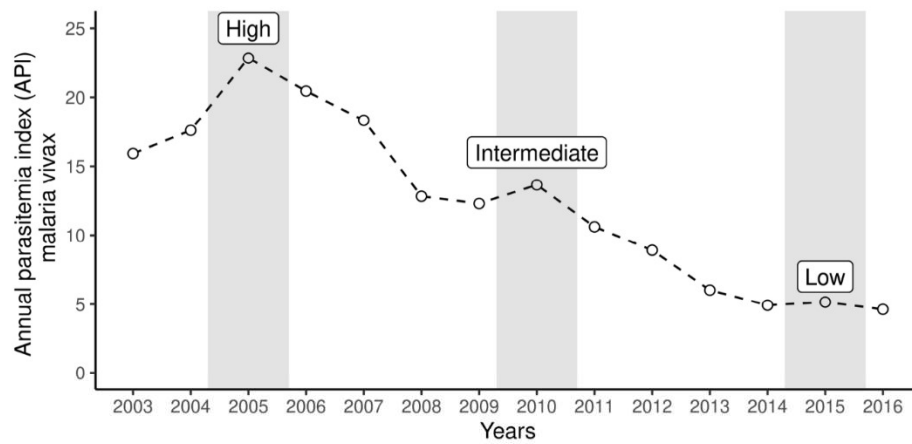
## 2. Methods

### 2.1. Study Area

The study area covers all the Brazilian Amazon from where all malaria notifications are mandatory in the National Malaria Surveillance System (SIVEP-malaria) database of the Health Surveillance Department of the Ministry of Health, active since 2003. The data provided allow surveillance by municipal, state, and federal agencies [19].

### 2.2. Study Design and Data Collection

Datasets containing individual records were used to analyze the risk factors of recurrences for up to 28 days. An observational study design was applied to analyze recurrence risk factors by variables such as age. Spatial analysis as an ecological study also considers data aggregated by municipalities on likely infection in different years, selected according to malaria incidence. Our study focused on three different scenarios, depending on the incidence of *P. vivax* malaria in the Amazon from 2003 to 2016, classified as High (2005), Intermediate (2010), and Low (2015) (Figure 1). In these years, individual-level data provide the number of positive patients for *P. vivax* and thus accounts for the number and time of recurrences. Next, data aggregation of likely infection by municipalities demonstrates the spatial and temporal variation of recurrences for up to 28 days in the Amazon.



Source: SIVEP-malaria

**Figure 1.** Annual parasitemia index (vivax malaria) during the period from 2003 to 2016 in the Brazilian Amazon.

### 2.3. Data Processing and Recurrence Identification

Although SIVEP-malaria is a very robust and comprehensive information system, no information on patient follow-up is available. Thus, linking multiple notifications for the same potential patients has some hurdles: the absence of a unique identifier, typos when writing patient names, duplicated entries, and homonymous patients. In the absence of a unique identifier, we use the names of patients along with other personal variables, via linkage tools [9,11]. The linkage to obtain recurrences in the SIVEP-malaria database involved several processes: gathering and organizing the database; standardization of names; searching for similar names; construction of a unique identifier. A probabilistic function using patient's name, date of birth, mother's name, federation unit, and municipality of likely infection was applied to identify the same individual in the database. For better computational performance, processing excludes words for joining names and surnames in the patient's and mother's names, e.g., accentuation, excess of blanks, numbers, and the prepositions used between the names ("DA", "DE", "DAS" e "DOS"). A combination of three components represents the patient by first name, surname, and phonetic name. A soundexBR function returns the phonetic name as an alphanumeric code (soundex code).

We obtained a selection of notification pairs identified as likely to be from the same patients by automatic verification, applying a probability threshold (probability > 0.7). The next step of notification inspection includes visual confirmation of homonyms, possible siblings (twins), and duplicity. A new identification (ID) for notifications from patients deemed as recurrent were provided.

### 2.4. Variables of Interest

The number of days between each individual event of infection was considered the recurrence time within 28 days of infection. Total number of recurrences in the municipality was obtained by counting the number of individuals who were positive from the 5th day to the 28th day, after the first entry in SIVEP-malaria. Recurrence ratio was calculated by dividing the number of recurrences by the number of infections in the municipality. Thus, each municipality that presented records of *P. vivax* malaria in a given year had its percentage of recurrence estimated up to 28 days.

For analysis of the risk factors, we used the individual information on those who recurred up to 28 days, and the comparison group was composed of individuals who had



only one entry in SIVEP-malaria. The predictor variables were age (by age group) and the annual parasitemia index (API).

### 2.5. Statistical Analysis

A binomial regression model with random effects in the municipality of likely infection provides the effects of risk factors for recurrence up to 28 days, as odds ratios or predicted probabilities. A multilevel model was applied considering the first level as the individual, and the second level as the municipality.

We used a spatial cluster detection tool with counting data. Because of the study design, some municipalities presented zero recurrences and, in order to deal with that, scan statistics for zero-inflated Poisson (ZIP) models were applied accordingly, which uses a priori information of the expected value of ZIP [20]. The decision to use spatial scanning is due to discontinuous data over time for municipalities.

### 2.6. Software

The SIVEP-malaria databases were imported, and data curated and analyzed in the R software (version 3.5.0), Rstudio Server (version 1.2.1) installed on a server with Linux CentOS operating system version 7, 64 bits, with 90 GB of RAM and 12 physical processing cores. R software packages for larger databases (data.table, RecordLinkage and tidyverse) were used, in addition to GAMLSS, lme4, hnp, soundexBR, scanstatistic, sf, spedp, SpatialEpi and tmap. The significance level for the tests was 0.05.

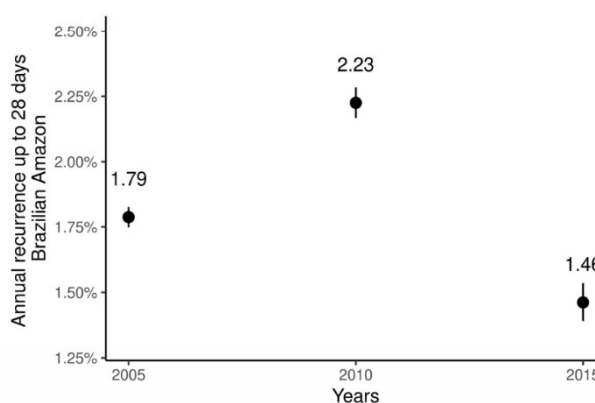
### 2.7. Ethical Considerations

Access to SIVEP-malaria was duly authorized by the NMPC, respecting the non-disclosure of the identity of patients. The project was submitted to and approved by the CEP-INI/FIOCRUZ (Committee on Research Ethics—Instituto Nacional de Infectologia da Fundação Oswaldo Cruz) (approval number 68577417.2.0000.5262).

## 3. Results

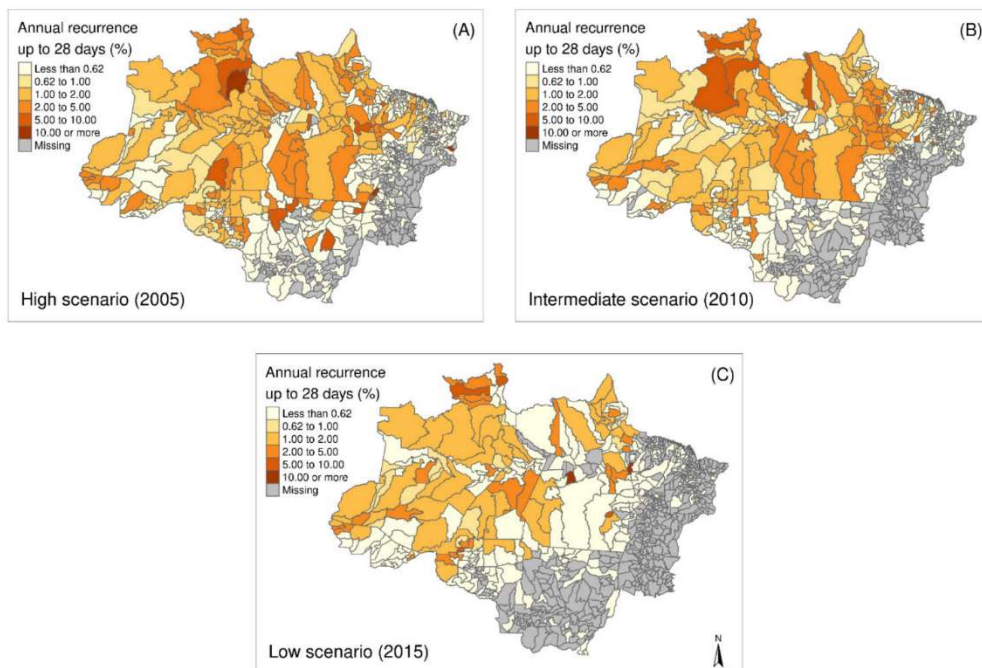
Results were organized to describe the percentages of recurrences up to 28 days at the level of the Brazilian Amazon as a whole, and then its spatio-temporal distribution in the municipalities.

The data in Figure 2 represents the overall proportion of recurrences up to 28 days of vivax malaria in the Brazilian Amazon. Both in the high incidence scenario and in others, the percentage has remained below 3%.



**Figure 2.** Proportion of short-time recurrences in the Brazilian Amazon in 2005, 2010, and 2015. Bars represent 95% confidence intervals.

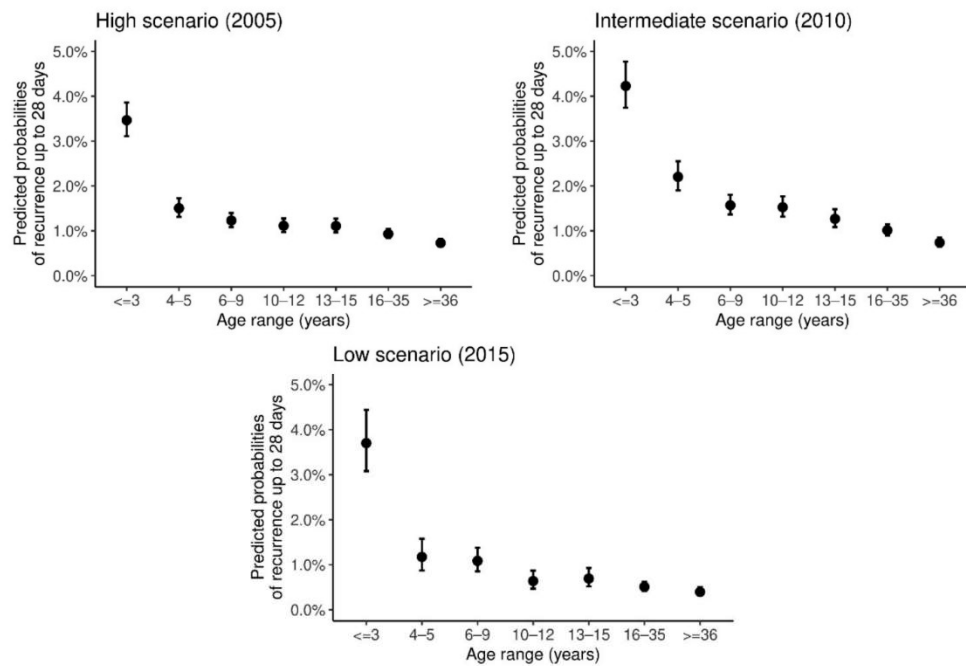
The three maps represented in Figure 3 describe the scenarios in the studied periods, representing the spatial distribution of the percentage of recurrences for up to 28 days in the Amazon in 2005, 2010, and 2015. The temporal pattern indicates a reduction in the number of municipalities with higher values of recurrence proportion, since for most municipalities values were, in general, less than 5%. Municipalities with rates above 10% were not prevalent. The largest dispersion of municipalities with rates below 5% was found in the state of Amazonas, mainly in the north and at the border with the state of Acre. Proportions of short-time recurrences are concentrated in the range of 1–5% (Figure 3A–C). Most municipalities in 2015 showed the same pattern observed in 2005.



**Figure 3.** Spatial distribution of percentages of recurrence up to 28 days at the level of municipalities in the Brazilian Amazon in (A) 2005–High transmission scenario, (B) 2010–Intermediate transmission scenario, and (C) 2015–Low transmission scenario.

A total of 351/566 (2005) municipalities in the region had zero recurrences up to 28 days, mostly those outside the states of Amazonas and Pará. Over time, the municipalities in these two states, once with more recurrences, experienced a recurrence prevalence decrease. Despite the decline in the number of municipalities with recorded cases of *P. vivax* malaria, recurrence rates in 2015 are not far from those from the peak incidence of *P. vivax* malaria in 2005. Even in the scenario with many *P. vivax* cases, the general pattern of recurrences up to 28 days remained.

Using information at the individual level, we list age group (age) as the main risk factor for the probability of recurrence up to 28 days. First, for comparison purposes, we performed the analyzes only with the age group as a risk factor (Figure 4, Table S1). We found that age is the most evident risk factor, especially among children under 4 years old [5,9]. Other factors appearing as significant for a lower risk of recurrence are occupations in hunting/fishing and identification as indigenous persons (Table S2).

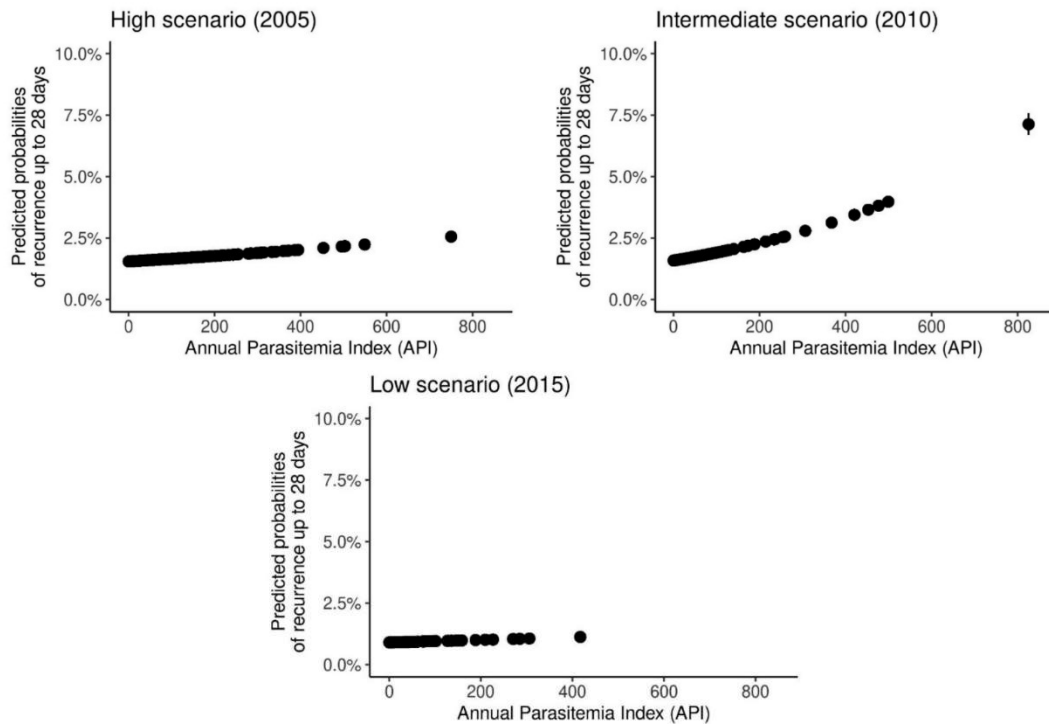


**Figure 4.** Predicted probability of recurrence up to 28 days according to age group in the Brazilian Amazon in 2005, 2010, and 2015. Bars represent 95% confidence interval for the predicted probabilities.

The predicted probability of recurrence up to 28 days in ages under four years old is above 3% and below 5%. For this age group, the confidence intervals present intersections between them across the studied years. For the range of 4 to 5-year-olds, and subsequent ages, the probabilities are smaller, and confidence intervals are non-overlapping with that for below four years old. This difference becomes more evident in the year 2010 (Figure 4).

Time to the first recurrence, on average, was close to 28 days in the children under 4 years old group. For the other groups, this average time was apparently higher and this is consistent for the three scenarios evaluated (Figure S1).

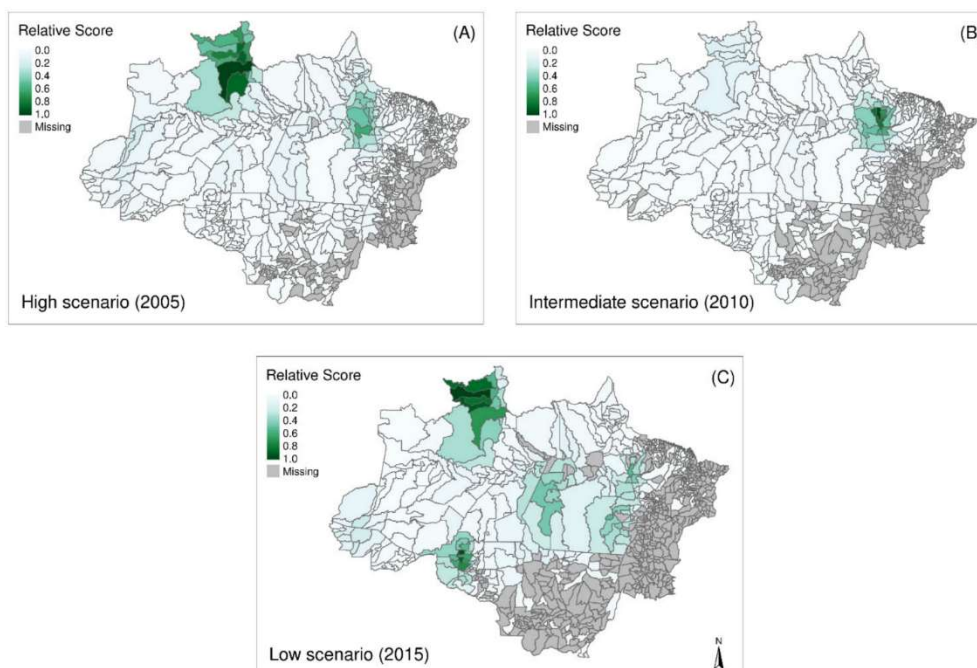
In order to assess the effects of the annual parasitemia index (API) on recurrences, we estimated probabilities of recurrence among municipalities in the three incidence scenarios, demonstrating that the probabilities, regardless of incidence, tend to increase as the API increases (Figure 5). The increasing factor for API was significant, except for year 2015, when incidence was lower (Table S3).



**Figure 5.** Predicted probability of recurrence up to 28 days according to the annual parasitemia index (API) in the Brazilian Amazon in 2005, 2010, and 2015.

Clusters of recurrence up to 28 days were detected in the higher transmission scenario in Roraima (Caracarái, Rorainópolis, and São Luiz municipalities), Pará (Oeiras do Pará and surrounding), and Amazonas (municipalities on the border of Acre state) (Figure 6A), the first representing that with a higher prevalence of recurrences. In the intermediate scenario (Figure 6B), the clusters from Roraima and Pará remain, but the second becomes the most prevalent. In the low prevalence scenario, the cluster from Roraima again becomes the most prevalent, followed by Pará and Amazonas clusters (Figure 6C).

When comparing the age group related risk of recurrence up to 28 days to recurrences up to 42 days, no significant differences were found (Figure 4 and Figure S2). However, clusters are in different locations, as shown in Figure 6 and Figure S3.



**Figure 6.** Spatial distribution and detection of clusters of recurrences up to 28 days in municipalities in the Amazon in (A) 2005–High transmission scenario, (B) 2010–Intermediate transmission scenario, and (C) 2015–Low transmission scenario.

#### 4. Discussion

In the three transmission scenarios assessed, recurrence ratios up to 28 days were always estimated below 10% in most of the municipalities. This finding is in agreement with those from clinical trials using the same treatment schemes as in this study [6,14]. Recurrences up to 28 days are expected to prevail when CQ resistance is detected. The low proportion of recurrences found in our study would be attributed to the concomitant use of primaquine, recommended for *P. vivax* treatment in Brazil, except in pregnant women [6,14]. Previous studies have also shown that the use of this combination witnesses decreases in both relapses and recrudescence [5]. Furthermore, the cluster analysis demonstrated a spatial distribution not constant in time, probably related to inefficient control measures or logistical issues rather than parasite genetic characteristics.

Resistance to *P. vivax* was already associated with likely recrudescence, defined as episodes that occur before the 16th day from the first episode, and with likely relapse or recrudescence, when the second episode occurs between the 17th and 28th day after the first [21]. Although less sensitive, defining recurrence up to D28 as associated with CQ resistance is more specific and similar to the criteria used by WHO [22]. There are two concepts of chloroquine-resistance: clinical and parasitological [22,23]. Cases notified in SIVEP-malaria are supposed to be mostly of clinical chloroquine-resistance, seen by the reappearance of symptoms, thus being more associated with high-grade resistance [24,25].

Malaria elimination relies on a pack of specific components and measures. A comprehensive Information System is one of them. Since 2003, the MoH of Brazil defined SIVEP-malaria as the main information system for malaria surveillance in the Amazon and a huge database has been constructed since [9,19]. However, missing data for some variables hinder risk factor analyzes limited to a subset of variables [19].

The findings presented here demonstrate that the probability of recurrence up to 28 days is associated with the age group. In addition, high incidences of vivax malaria in the municipalities increase the variations in recurrence. Recurrences at low API are mostly composed of resistance. The probability of recurrences in municipalities with a high incidence of vivax malaria possibly increases; however, great uncertainty still remains, since municipalities with extreme incidence make inference harder [26]. The analysis here considered autochthonous cases since information on municipalities of likely infection was used in the Amazon region. Occupations of hunting/fishing appeared with lower risk of recurrence, which may be linked to higher degrees of immunity in some highly exposed groups. Limited information on other socio-demographic variables does not permit further analyzes of other factors.

Recurrence rates for children under 4 years showed strong association with the locality of infection in the Amazon. Earlier studies have demonstrated similar findings [5,9], including slow clearance of parasites in smaller children [16], which corroborates that age changes effect recurrences, particularly in this age group, for whom both CQ and PQ dosages vary as a function of weight and age. Chloroquine administration is particularly complicated for children because of the bitter taste and the size of the pills. As an alternative, mothers are used to fractioning or powdering and mixing it with water or juice in order to make it palatable, which can lead to an incomplete therapeutic dose [27], weakening the effect of these drugs [5]. Thus, since this therapeutic failure is prevalent among children, this could partially explain the higher prevalence of recurrence in this group.

The time to first recurrence was lower in the children under 4 years old group as already described [9]. We also demonstrated that this does not seem to be related to malaria incidence since this average time is similar in the three incidence scenarios evaluated. The recurrence average time close to 28 days in this particular age group, allows us to infer that these episodes are likely to be recrudescence due to therapeutic issues [11].

Furthermore, a more frequent recurrence in children may be linked to developing more symptoms, for example, fever, or even another unrelated infection, mistakenly notified as malaria due to selection bias [28]. By contrast, people develop immunity over time [29,30], so immunity in adults might mask an eventual clinical resistance [31]. An adult with milder disease may have a recurrence because of resistance and not seek health care, thus not being registered in the SIVEP-malaria.

The findings presented here show that children aged less than 3 years old are an important group regarding recurrences related to CQ resistance potentially associated with drug dosing. Decision makers should consider this population carefully in order to achieve malaria elimination. Since the first-line treatment of *P. vivax* malaria currently relies on chloroquine, identifying chloroquine-resistance is essential in efforts towards malaria eradication. Maintaining a surveillance of short-time recurrences as a proxy for CQR is a very important approach toward such a goal.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijerph18105061/s1>, Figure S1. Time in days until the first recurrence without the upper limit and truncated to 42 days according to the age group in the Amazon in 2005, 2010, and 2015. Figure S2. Predicted probability of recurrence up to 42 days according to age group in the Amazon in 2005, 2010, and 2015. Figure S3. Spatial distribution and detection of clusters of recurrences up to 42 days in municipalities in the Amazon in (A) 2005–High transmission scenario, (B) 2010–Intermediate transmission scenario, and (C) 2015–Low transmission scenario. Table S1. Factor (age range) reported for recurrence up to 28 days of *P. vivax* in Amazon for the years 2005, 2010 and 2015. Table S2. Analysis of socio-demographic factors in short-time recurrences using SIVEP variables. Table S3. Factor (API) reported for recurrence up to 28 days of *P. vivax* in Amazon for the years 2005, 2010 and 2015.

**Author Contributions:** Conceptualization, M.V.G.L., A.A.S.B., and D.A.M.V.; Methodology, A.A.S.B., M.V.G.L., A.M.S., and D.A.M.V.; Software, A.A.S.B.; Validation, A.A.S.B., M.V.G.L., A.M.S., V.S.S., and D.A.M.V.; Formal Analysis, A.A.S.B., M.V.G.L., A.M.S., V.S.S., G.C.M., I.M., and D.A.M.V.; Investigation, A.A.S.B., M.V.G.L., A.M.S., and D.A.M.V.; Data Curation, A.A.S.B.; Writing—Original Draft Preparation, A.A.S.B., M.V.G.L., A.M.S., V.S.S., W.M.M., I.M., and D.A.M.V.; Writing—Review & Editing, A.A.S.B., M.V.G.L., A.M.S., V.S.S., W.M.M., and D.A.M.V.; Supervision, M.V.G.L. and D.A.M.V.; Project Administration, D.A.M.V.; Funding Acquisition, M.V.G.L., and D.A.M.V. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico 424141/2018-3; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico 309569/2019-2; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior PRINT-FIOCRUZ-CAPES.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS-INI/FIOCRUZ (PROCESS NUMBER CAAE 68577417.2.0000.5262 approved on 13 July 2017).

**Informed Consent Statement:** Data was anonymized for the analyses after linkage and no personal information that could identify the individuals was available. The informed consent was waived as individuals could not be identified.

**Data Availability Statement:** To access the database, permission from the National Malaria Control Program (NMCP) of the Brazilian Ministry of Health is required.

**Acknowledgments:** Wuelton Monteiro, Marcus Lacerda, and Daniel Villela are CNPq Research fellows. Daniel Villela had support from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Ref. 424141/2018-3, 309569/2019-2). Authors are grateful for support from PRINT-FIOCRUZ-CAPES program. This study was partially supported by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-CAPES)-Finance Code 001.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Soto, J.; Toledo, J.; Gutierrez, P.; Luzz, M.; Llinas, N.; Cedeño, N.; Dunne, M.; Berman, J. *Plasmodium vivax* clinically resistant to chloroquine in Colombia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2001**, *65*, 90–93. [\[CrossRef\]](#)
- Ruebush, T.K.; Zegarra, J.; Cairo, J.; Andersen, E.M.; Green, M.; Pillai, D.R.; Marquiño, W.; Huilca, M.; Arévalo, E.; Garcia, C.; et al. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria in Peru. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2003**, *69*, 548–552. [\[CrossRef\]](#)
- Musset, L.; Heugas, C.; Naldjinar, R.; Blanchet, D.; Houze, P.; Abboud, P.; Volney, B.; Walter, G.; Lazrek, Y.; Epelboin, L.; et al. Emergence of *P. vivax* resistance to chloroquine in French Guiana. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2019**, *63*, 11. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Ratcliff, A.; Siswanto, H.; Kenangalem, E.; Wuwung, M.; Brockman, A.; Edstein, M.D.; Laihad, F.; Ebsworth, E.P.; Anstey, N.M.; Tjitra, E.; et al. Therapeutic response of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* to chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine in southern Papua, Indonesia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2007**, *101*, 351–359. [\[CrossRef\]](#)
- Commons, R.J.; Simpson, J.A.; Thriemer, K.; Humphreys, G.S.; Abreha, T.; Alemu, S.G.; Añez, A.; Anstey, N.M.; Awab, G.R.; Baird, J.K.; et al. The effect of chloroquine dose and primaquine on *Plasmodium vivax* recurrence: A WorldWide Antimalarial Resistance Network systematic review and individual patient pooled meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* **2018**, *18*, 1025–1034. [\[CrossRef\]](#)
- Ladeira-Andrade, S.; Menezes, M.J.; de Sousa, T.N.; Silvino, A.C.R.; de Carvalho, J.F.; Salla, L.C.; Nery, O.A.; De Melo, G.N.P.; Corder, R.M.; Rodrigues, P.T.; et al. Monitoring the Efficacy of Chloroquine-Primaquine Therapy for Uncomplicated *Plasmodium vivax* Malaria in the Main Transmission Hot Spot of Brazil. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2019**, *63*, 5. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Siqueira, A.M.; Mesones-Lapouble, O.; Marchesini, P.; Sampaio, V.D.S.; Brasil, P.; Tauil, P.L.; Fontes, C.J.; Costa, F.T.M.; Daniel-Ribeiro, C.T.; Lacerda, M.V.G.; et al. *Plasmodium vivax* landscape in Brazil: Scenario and challenges. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2016**, *95*, 87–96. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Canelas, T.; Ribeiro, H.; Castillo-Salgado, C. Analyzing the Local Epidemiological Profile of Malaria Transmission in the Brazilian Amazon between 2010 and 2015. *PLoS Curr.* **2018**, *10*. [\[CrossRef\]](#)
- Daher, A.; Silva, J.C.A.L.; Stevens, A.; Marchesini, P.; Fontes, C.J.; Ter Kuile, F.O.; Lalloo, D.G. Evaluation of *Plasmodium vivax* malaria recurrence in Brazil. *Malar. J.* **2019**, *18*, 18. [\[CrossRef\]](#)
- Pongtavornpinyo, W.; Yeung, S.; Hastings, I.M.; Dondorp, A.M.; Day, N.P.; White, N.J. Spread of anti-malarial drug resistance: Mathematical model with implications for ACT drug policies. *Malar. J.* **2008**, *7*, 229. [\[CrossRef\]](#)
- Simões, L.R.; Alves, E.R., Jr.; Ribatski-Silva, D.; Gomes, L.T.; Nery, A.F.; Fontes, C.J.F. Factors associated with recurrent *Plasmodium vivax* malaria in Porto Velho, Rondônia State, Brazil, 2009. *Cad. Saude Publica* **2014**, *30*, 1403–1417. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- World Health Organization. *Guidelines for the Treatment of Malaria*, 3rd ed.; WHO: Geneva, Switzerland, 2015; Volume 317, p. 290.

13. De Santana Filho, F.S.; de Arcanjo, A.R.L.; Chehuan, Y.M.; Costa, M.R.; Martinez-Espinosa, F.E.; Vieira, J.L.; das Barbosa, M.G.V.; Alecrim, W.D.; das Alecrim, M.G.C. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax*, Brazilian Amazon. *Emerg. Infect. Dis.* **2007**, *13*, 1125–1126. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Marques, M.M.; Costa, M.R.F.; Santana Filho, F.S.; Vieira, J.L.F.; Nascimento, M.T.S.; Brasil, L.W.; Nogueira, F.; Silveira, H.; Reyes-Lecca, R.C.; Monteiro, W.M.; et al. Plasmodium vivax Chloroquine Resistance and Anemia in the Western Brazilian Amazon. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 342–347. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Silva, S.R.; Almeida, A.C.G.; da Silva, G.A.V.; Ramasawmy, R.; Lopes, S.C.P.; Siqueira, A.M.; Costa, G.L.; Sousa, T.N.; Vieira, J.L.F.; Lacerda, M.V.G.; et al. Chloroquine resistance is associated to multi-copy pvcrt-o gene in *Plasmodium vivax* malaria in the Brazilian Amazon. *Malar. J.* **2018**, *17*, 267. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Siqueira, A.M.; Alencar, A.C.; Melo, G.C.; Magalhaes, B.L.; Machado, K.; Alencar Filho, A.C.; Kuehn, A.; Marques, M.M.; Manso, M.C.; Felger, I.; et al. Fixed-Dose Artesunate-Amodiaquine Combination vs Chloroquine for Treatment of Uncomplicated Blood Stage *P. vivax* Infection in the Brazilian Amazon: An Open-Label Randomized, Controlled Trial. *Clin. Infect. Dis.* **2017**, *64*, 166–174. [[CrossRef](#)]
17. Popovici, J.; Pierce-Friedrich, L.; Kim, S.; Bin, S.; Run, V.; Lek, D.; Hee, K.H.D.; Lee Soon-U, L.; Cannon, M.V.; Serre, D.; et al. Recrudescence, Reinfection, or Relapse? A More Rigorous Framework to Assess Chloroquine Efficacy for *Plasmodium vivax* Malaria. *J. Infect. Dis.* **2019**, *219*, 315–322. [[CrossRef](#)]
18. Taylor, A.R.; Watson, J.A.; Chu, C.S.; Puaprasert, K.; Duanguppama, J.; Day, N.P.; Nosten, F.; Neafsey, D.E.; Buckee, C.O.; Imwong, M.; et al. Resolving the cause of recurrent *Plasmodium vivax* malaria probabilistically. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1–11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Moreira Braz, R.; Luiz Tauil, P.; Carolina Faria e Silva Santelli, A.; Jesus Fernandes Fontes, C. Avaliação da completude e da oportunidade das notificações de malária na Amazônia Brasileira, 2003–2012. *Epidemiol. Serviços Saúde* **2016**, *25*, 10–11. [[CrossRef](#)]
20. Allévius, B.; Höhle, M. An expectation-based space-time scan statistic for ZIP-distributed data. *arXiv* **2017**, arXiv:1712.09188.
21. Baird, J.K.; Leksana, B.; Masbar, S.; Fryauff, D.J.; Sutanihardja, M.A.; Wignall, F.S.; Hoffman, S.L. Diagnosis of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax*: Timing of recurrence and whole blood chloroquine levels. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1997**, *56*, 621–626. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. World Health Organization. *WHO Methods for Surveillance of Antimalarial Drug Efficacy*; WHO: Geneva, Switzerland, 2009; Volume 90, pp. 11–26.
23. White, N.J. *Drug Resistance in Malaria*; Oxford Academic: Oxford, UK, 1998; Volume 54.
24. White, N.J. The Treatment of Malaria. *N. Engl. J. Med.* **1996**, *335*, 800–806. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Tjitra, E.; Anstey, N.M.; Sugiarto, P.; Warikar, N.; Kenangalem, E.; Karyana, M.; Lampah, D.A.; Price, R.N. Multidrug-Resistant *Plasmodium vivax* Associated with Severe and Fatal Malaria: A Prospective Study in Papua, Indonesia. *PLoS Med.* **2008**, *5*, e128. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Lana, R.; Nekkab, N.; Siqueira, A.M.; Peterka, C.; Marchesini, P.; Lacerda, M.; Mueller, I.; White, M.; Villela, D. The top 1%: Quantifying the unequal distribution of malaria in Brazil. *Malar. J.* **2021**, *20*, 1–11. [[CrossRef](#)]
27. Abdulla, S.; Sagara, I. Dispersible Formulation of artemether/lumefantrine: Specifically Developed for Infants and Young Children. *Malar. J.* **2009**, *8*, 1–6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Källander, K.; Nsungwa-Sabiiti, J.; Peterson, S. Symptom overlap for malaria and pneumonia—policy implications for home management strategies. *Acta Trop.* **2004**, *90*, 211–214. [[CrossRef](#)]
29. White, N.J. Antimalarial drug resistance. *J. Clin. Investig.* **2004**, *113*, 1084. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. White, N.J. Determinants of relapse periodicity in *Plasmodium vivax* malaria. *Malar. J.* **2011**, *10*, 297. [[CrossRef](#)]
31. Bartoloni, A.; Zammarchi, L. Clinical Aspects of Uncomplicated and Severe Malaria. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* **2012**, *4*, 201. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



## 10 APÊNDICE B - TABELAS

A **Tabela 3** descreve o cenário das recorrências nos municípios em que houve casos de malária por *P. vivax* nos três períodos estudados. Ou seja, os municípios em que tiveram notificações de casos distribuídos de acordo com os percentuais de recorrências. Dois municípios apresentaram em 2005 percentuais maiores ou iguais a 10% para recorrências até 28 dias, são eles: Rorainópolis (RO) 10,2% e Matões (MA) 20%. Em 2015, foram os municípios de Baião (PA), com 15%, e Placas (PA), com 12,5%. Por outro lado, em 2010 não foram verificados municípios com esse perfil.

**Tabela 3:** Distribuição dos municípios da Amazônia por percentuais de recorrências segundo o ano de ocorrência.

Percentual de recorrências	Ano		
	2005, N = 576 <sup>1</sup>	2010, N = 481 <sup>1</sup>	2015, N = 304 <sup>1</sup>
<b>Até 28 dias</b>			
Igual a 0%	351 / 576 (60,9%)	306 / 481 (63,6%)	206 / 304 (67,8%)
0  --- 5%	210 / 576 (36,5%)	167 / 481 (34,7%)	92 / 304 (30,2%)
5  --- 10%	13 / 576 (2,3%)	8 / 481 (1,7%)	4 / 304 (1,3%)
> 10%	2 / 576 (0,3%)	0 / 481 (0%)	2 / 304 (0,7%)
<b>De 29 a 60 dias</b>			
Igual a 0%	308 / 576 (53,5%)	266 / 481 (55,2%)	183 / 304 (60,3%)
0  --- 5%	174 / 576 (30,2%)	98 / 481 (20,4%)	50 / 304 (16,4%)
5  --- 10%	85 / 576 (14,8%)	97 / 481 (20,2%)	50 / 304 (16,4%)
> 10%	9 / 576 (1,5%)	20 / 481 (4,2%)	21 / 304 (6,9%)
<b>Acima de 60 dias</b>			
Igual a 0%	288 / 576 (50%)	248 / 481 (52,6%)	179 / 304 (58,9%)
0  --- 5%	96 / 576 (17,7%)	48 / 481 (10%)	18 / 304 (5,9%)
5  --- 10%	133 / 576 (23,1%)	93 / 481 (19,3%)	48 / 304 (15,8%)
> 10%	59 / 576 (10,2%)	92 / 481 (19,1%)	59 / 304 (19,4%)

<sup>1</sup>n / N (%).

Número de municípios que apresentaram casos de malária por *P. vivax*.

Nesta seção estão as tabelas com os resultados das modelagens estatísticas de acordo com as recorrências:

**Tabela 4:** Descrição dos dados das recorrências até 28 dias segundo a faixa etária e os resultados das análises do modelo multinível.

Ano	Preditores	Recorrências até 28 dias	Modelo Multinível (binomial)		
		n (%)	RC	RC (95% IC)	p valor
<b>2005</b>		<b>n = 6552</b>			
	(Intercepto)		0,04	0,03 – 0,04	<0,001
	<b>Faixa etária (anos)</b>				
	<=3	1635 (4,8)	<i>referência</i>		
	4 a 5	410 (2,1)	0,43	0,38 – 0,47	<0,001
	6 a 9	631 (1,7)	0,35	0,32 – 0,38	<0,001
	10 a 12	424 (1,6)	0,31	0,28 – 0,35	<0,001
	13 a 15	406 (1,6)	0,31	0,28 – 0,35	<0,001
	16 a 35	2098 (1,4)	0,26	0,24 – 0,28	<0,001
	>= 36	948 (1,1)	0,2	0,19 – 0,22	<0,001
<b>2010</b>		<b>n = 5218</b>			
	(Intercepto)		0,04	0,04 – 0,05	<0,001
	<b>Faixa etária (anos)</b>				
	<=3	1494 (7,5)	<i>referência</i>		
	4 a 5	438 (3,9)	0,51	0,46 – 0,57	<0,001
	6 a 9	578 (2,8)	0,36	0,33 – 0,40	<0,001
	10 a 12	421 (2,6)	0,35	0,31 – 0,39	<0,001
	13 a 15	320 (2,1)	0,29	0,26 – 0,33	<0,001
	16 a 35	1372 (1,7)	0,23	0,21 – 0,25	<0,001
	>= 36	595 (1,2)	0,17	0,15 – 0,19	<0,001
<b>2015</b>		<b>n = 963</b>			
	(Intercepto)		0,04	0,03 – 0,05	<0,001
	<b>Faixa etária (anos)</b>				
	<=3	329 (3,9)	<i>referência</i>		
	4 a 5	59 (1,2)	0,31	0,23 – 0,41	<0,001
	6 a 9	112 (1,1)	0,29	0,23 – 0,35	<0,001
	10 a 12	53 (0,7)	0,17	0,12 – 0,22	<0,001
	13 a 15	62 (0,8)	0,18	0,14 – 0,24	<0,001
	16 a 35	226 (0,6)	0,13	0,11 – 0,16	<0,001
	>= 36	122 (0,5)	0,10	0,08 – 0,13	<0,001

RC: razão de chances; IC: Intervalo de Confiança

**Tabela 5:** Resultado das análises das recorrências até 28 dias em relação ao IPA

Preditores	Recorrência até 28 dias		
	Razão de chances	IC	p
<b>2005</b>			
<i>(Intercepto)</i>	0.0158	0.0152 – 0.0164	<0.001
IPA	1.0007	1.0005 – 1.0008	<0.001
<b>2010</b>			
<i>(Intercepto)</i>	0.0161	0.0155 – 0.0168	<0.001
IPA	1.0019	1.0018 – 1.0020	<0.001
<b>2015</b>			
<i>(Intercepto)</i>	0.0091	0.0083 – 0.0101	<0.001
IPA	1.0005	0.9999 – 1.0012	0.115

IC: Intervalo de confiança 95%

**Tabela 6:** Descrição dos dados das recorrências até 28 dias de acordo com as variáveis preditoras, e os resultados das análises do modelo multinível.

Preditores	Recorrência até 28 dias		Modelo Multinível (binomial)		
	Não	Sim	RC	RC (95% IC)	p-valor
	n (%)	n (%)			
<i>(Intercepto)</i>			0.03	0.02 – 0.04	<0.001
<b>Faixa etária (anos)</b>					
<=3	6610 (95.9)	283 (4.1)		<i>referência</i>	
4 a 5	3859 (98.8)	45 (1.2)	0.27	0.20 – 0.37	<0.001
6 a 9	7733 (98.8)	94 (1.2)	0.31	0.23 – 0.42	<0.001
10 a 12	6092 (99.3)	45 (0.7)	0.20	0.13 – 0.31	<0.001
13 a 15	6464 (99.3)	48 (0.7)	0.21	0.14 – 0.31	<0.001
16 a 35	29264 (99.4)	178 (0.6)	0.15	0.10 – 0.21	<0.001
>= 36	19343 (99.5)	93 (0.5)	0.11	0.08 – 0.16	<0.001
<b>Sexo</b>					
Feminino	32583 (99)	324 (1)		<i>referência</i>	
Masculino	46782 (99)	462 (1)	1.09	0.95 – 1.27	0.228
<b>Indígenas</b>					
Não	60982 (99)	612 (1)		<i>referência</i>	
Sim	18383 (99.1)	174 (0.9)	0.62	0.49 – 0.79	<0.001
<b>Zona</b>					
Rural	54468 (99)	551 (1)		<i>referência</i>	
Urbana	24897 (99.1)	235 (0.9)	1.13	0.95 – 1.35	0.163
<b>Parasitemia*</b>					
< 200	21948 (99.2)	182 (0.8)		<i>referência</i>	
200 - 300	13248 (99.1)	126 (0.9)	1.19	0.94 – 1.50	0.139
301 - 500	16566 (99)	168 (1)	1.13	0.91 – 1.40	0.267
501 - 10000	26061 (98.9)	295 (1.1)	1.04	0.86 – 1.26	0.681
100001 - 100000	1496 (99.1)	14 (0.9)	0.64	0.37 – 1.11	0.109
> 100000	46 (97.9)	1 (2.1)	2.45	0.33 – 18.02	0.379
<b>Escolaridade</b>					
Analfabeto	8814 (99.3)	64 (0.7)		<i>referência</i>	
Ensino fundamental Incompleto	41984 (99.3)	308 (0.7)	1.24	0.91 – 1.69	0.171
Ensino fundamental Completo	4935 (99.4)	30 (0.6)	1.16	0.73 – 1.86	0.529
Ensino Médio Incompleto	6595 (99.4)	38 (0.6)	1.10	0.70 – 1.71	0.690
Ensino Médio Completo	6620 (99.4)	41 (0.6)	1.26	0.81 – 1.95	0.310
Ensino Superior Incompleto	542 (99.8)	1 (0.2)	0.37	0.05 – 2.66	0.326
Ensino Superior Completo	807 (99.1)	7 (0.9)	1.87	0.84 – 4.18	0.125
Não aplicável (< 7 anos).	9068 (96.8)	297 (3.2)	1.64	1.19 – 2.27	<b>0.003</b>

Continua na próxima página

Preditores	Recorrência até 28 dias		Modelo Multinível (binomial)		
	No	Yes	RC	RC (95% IC)	p-valor
	n (%)	n (%)			
<b>Atividade econômica</b>					
Doméstica	7718 (98.8)	93 (1.2)		<i>referência</i>	
Agricultura/Pecuária	18770 (99.3)	133 (0.7)	0.77	0.58 – 1.02	0.069
Turismo/Viajante	1259 (99.1)	12 (0.9)	0.78	0.42 – 1.43	0.413
Garimpo/Mineração	2279 (98.8)	28 (1.2)	1.35	0.81 – 2.26	0.248
Extrativismo vegetal	574 (98.8)	7 (1.2)	1.51	0.68 – 3.32	0.308
Caça e Pesca	1938 (99.7)	6 (0.3)	0.42	0.18 – 0.97	<b>0.043</b>
Outros	46827 (98.9)	507 (1.1)	0.76	0.59 – 0.97	<b>0.027</b>

**Efeitos aleatórios:**  $\sigma^2 = 3.29$ ;  $T_{00 \text{ municípios}} = 0.32$ ;  $ICC = 0.09$ ;  $M_{\text{municípios}} = 263$ ; N observações 80151;

\*Parasitas por mm<sup>3</sup>

**RC:** Razão de Chances; **IC:** Intervalo de Confiança

**Tabela 7:** Descrição dos dados das recorrências de 29 a 60 dias segundo a faixa etária e os resultados das análises do modelo multinível.

Ano	Preditores	Recorrências entre 29 a 60 dias	Modelo Multinível (binomial)		
		n (%)	RC	RC (95% IC)	p valor
<b>2005</b>		<b>n = 20864</b>			
	(Intercepto)		0,05	0,05 – 0,06	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Faixa etária (anos)</b>				
	<=3	2848 (8,0)	<i>referência</i>		
	4 a 5	1140 (5,6)	0,67	0,63 – 0,72	<b>&lt;0,001</b>
	6 a 9	1799 (4,8)	0,56	0,53 – 0,60	<b>&lt;0,001</b>
	10 a 12	1386 (5,0)	0,58	0,54 – 0,62	<b>&lt;0,001</b>
	13 a 15	1353 (5,1)	0,59	0,55 – 0,63	<b>&lt;0,001</b>
	16 a 35	8342 (5,3)	0,59	0,57 – 0,62	<b>&lt;0,001</b>
	>= 36	3996 (4,4)	0,49	0,46 – 0,51	<b>&lt;0,001</b>
<b>2010</b>		<b>n = 17734</b>			
	(Intercepto)		0,07	0,07 – 0,08	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Faixa etária (anos)</b>				
	<=3	2427 (11,7)	<i>referência</i>		
	4 a 5	1027 (8,8)	0,74	0,68 – 0,80	<b>&lt;0,001</b>
	6 a 9	1826 (8,3)	0,69	0,65 – 0,73	<b>&lt;0,001</b>
	10 a 12	1383 (8,1)	0,69	0,64 – 0,74	<b>&lt;0,001</b>
	13 a 15	1282 (8,0)	0,68	0,63 – 0,73	<b>&lt;0,001</b>
	16 a 35	6570 (7,6)	0,65	0,62 – 0,68	<b>&lt;0,001</b>
	>= 36	3219 (6,3)	0,53	0,50 – 0,56	<b>&lt;0,001</b>
<b>2015</b>		<b>n = 5987</b>			
	(Intercepto)		0,07	0,06 – 0,09	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Faixa etária (anos)</b>				
	<=3	748 (8,2)	<i>referência</i>		
	4 a 5	292 (5,6)	0,66	0,57 – 0,75	<b>&lt;0,001</b>
	6 a 9	737 (7,0)	0,78	0,70 – 0,87	<b>&lt;0,001</b>
	10 a 12	487 (6,1)	0,65	0,57 – 0,73	<b>&lt;0,001</b>
	13 a 15	450 (5,4)	0,56	0,50 – 0,63	<b>&lt;0,001</b>
	16 a 35	2116 (5,5)	0,54	0,50 – 0,60	<b>&lt;0,001</b>
	>= 36	1157 (4,5)	0,44	0,40 – 0,48	<b>&lt;0,001</b>

RC: razão de chances; IC: Intervalo de Confiança

**Tabela 8:** Descrição dos dados das recorrências de 29 a 42 dias segundo a faixa etária e os resultados das análises do modelo multinível.

Ano	Preditores	Recorrências entre 29 a 42 dias	Modelo Multinível (binomial)		
		n (%)	RC	RC (95% IC)	p valor
<b>2005</b>		<b>n = 10599</b>			
	(Intercepto)		0,03	0,03 – 0,04	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Faixa etária (anos)</b>				
	<=3	1576 (4,6)	<i>referência</i>		
	4 a 5	581 (3,0)	0,62	0,56 – 0,68	<b>&lt;0,001</b>
	6 a 9	952 (2,6)	0,54	0,49 – 0,58	<b>&lt;0,001</b>
	10 a 12	700 (2,6)	0,53	0,48 – 0,58	<b>&lt;0,001</b>
	13 a 15	719 (2,8)	0,56	0,51 – 0,61	<b>&lt;0,001</b>
	16 a 35	4261 (2,8)	0,54	0,51 – 0,58	<b>&lt;0,001</b>
	>= 36	1810 (2,1)	0,39	0,37 – 0,42	<b>&lt;0,001</b>
<b>2010</b>		<b>n = 9096</b>			
	(Intercepto)		0,04	0,04 – 0,05	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Faixa etária (anos)</b>				
	<=3	1337 (6,8)	<i>referência</i>		
	4 a 5	519 (4,7)	0,68	0,61 – 0,76	<b>&lt;0,001</b>
	6 a 9	951 (4,5)	0,66	0,60 – 0,72	<b>&lt;0,001</b>
	10 a 12	719 (4,4)	0,66	0,60 – 0,72	<b>&lt;0,001</b>
	13 a 15	697 (4,5)	0,68	0,62 – 0,75	<b>&lt;0,001</b>
	16 a 35	3473 (4,2)	0,63	0,59 – 0,68	<b>&lt;0,001</b>
	>= 36	1400 (2,8)	0,43	0,39 – 0,46	<b>&lt;0,001</b>
<b>2015</b>		<b>n = 2573</b>			
	(Intercepto)		0,05	0,04 – 0,05	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Faixa etária (anos)</b>				
	<=3	406 (4,6)	<i>referência</i>		
	4 a 5	128 (2,6)	0,54	0,44 – 0,66	<b>&lt;0,001</b>
	6 a 9	329 (3,3)	0,65	0,56 – 0,76	<b>&lt;0,001</b>
	10 a 12	200 (2,6)	0,50	0,42 – 0,59	<b>&lt;0,001</b>
	13 a 15	184 (2,3)	0,43	0,36 – 0,51	<b>&lt;0,001</b>
	16 a 35	882 (2,4)	0,41	0,36 – 0,46	<b>&lt;0,001</b>
	>= 36	444 (1,8)	0,30	0,26 – 0,34	<b>&lt;0,001</b>

RC: razão de chances; IC: Intervalo de Confiança

**Tabela 9:** Descrição dos dados das recorrências de 43 a 60 dias segundo a faixa etária e os resultados das análises do modelo multinível.

Ano	Preditores	Recorrências entre 43 a 60 dias	Modelo Multinível (binomial)		
		n (%)	RC	RC (95% IC)	p valor
<b>2005</b>		<b>n = 10265</b>			
	(Intercepto)		0,03	0,02 – 0,03	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Faixa etária (anos)</b>				
	<=3	1272 (3,8)	<i>referência</i>		
	4 a 5	559 (2,8)	0,74	0,67 – 0,82	<b>&lt;0,001</b>
	6 a 9	847 (2,3)	0,59	0,54 – 0,65	<b>&lt;0,001</b>
	10 a 12	686 (2,5)	0,64	0,59 – 0,71	<b>&lt;0,001</b>
	13 a 15	634 (2,5)	0,62	0,56 – 0,68	<b>&lt;0,001</b>
	16 a 35	4081 (2,6)	0,66	0,62 – 0,71	<b>&lt;0,001</b>
	>= 36	2186 (2,5)	0,61	0,57 – 0,65	<b>&lt;0,001</b>
<b>2010</b>		<b>n = 8638</b>			
	(Intercepto)		0,04	0,03 – 0,04	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Faixa etária (anos)</b>				
	<=3	1090 (5,6)	<i>referência</i>		
	4 a 5	508 (4,6)	0,82	0,73 – 0,91	<b>&lt;0,001</b>
	6 a 9	875 (4,1)	0,73	0,67 – 0,80	<b>&lt;0,001</b>
	10 a 12	664 (4,1)	0,73	0,66 – 0,81	<b>&lt;0,001</b>
	13 a 15	585 (3,8)	0,69	0,62 – 0,76	<b>&lt;0,001</b>
	16 a 35	3097 (3,8)	0,67	0,63 – 0,73	<b>&lt;0,001</b>
	>= 36	1819 (3,6)	0,66	0,61 – 0,71	<b>&lt;0,001</b>
<b>2015</b>		<b>n = 3414</b>			
	(Intercepto)		0,03	0,03 – 0,04	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Faixa etária (anos)</b>				
	<=3	342 (3,9)			
	4 a 5	164 (3,2)	0,80	0,66 – 0,97	<b>0,024</b>
	6 a 9	408 (4,0)	0,95	0,82 – 1,10	0,478
	10 a 12	287 (3,7)	0,83	0,71 – 0,98	<b>0,024</b>
	13 a 15	266 (3,2)	0,73	0,62 – 0,86	<b>&lt;0,001</b>
	16 a 35	1234 (3,3)	0,71	0,63 – 0,81	<b>&lt;0,001</b>
	>= 36	713 (2,8)	0,61	0,54 – 0,70	<b>&lt;0,001</b>

RC: razão de chances; IC: Intervalo de Confiança



**Tabela 10:** Descrição dos dados das recorrências acima de 60 dias segundo a faixa etária e os resultados das análises do modelo multinível.

Ano	Preditores	Recorrências acima de 60 dias	Modelo Multinível (binomial)		
		n (%)	RC	RC (95% IC)	p valor
<b>2005</b>		<b>n = 37477</b>			
	(Intercepto)		0,06	0,05 – 0,07	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Faixa etária (anos)</b>				
	<=3	3630 (10,0)	<i>referência</i>		
	4 a 5	1930 (9,2)	0,89	0,84 – 0,95	<b>&lt;0,001</b>
	6 a 9	3194 (8,2)	0,78	0,74 – 0,82	<b>&lt;0,001</b>
	10 a 12	2515 (8,7)	0,82	0,78 – 0,87	<b>&lt;0,001</b>
	13 a 15	2525 (9,1)	0,86	0,81 – 0,91	<b>&lt;0,001</b>
	16 a 35	15171 (9,2)	0,86	0,82 – 0,89	<b>&lt;0,001</b>
	>= 36	8512 (9,0)	0,82	0,79 – 0,86	<b>&lt;0,001</b>
<b>2010</b>		<b>n = 29233</b>			
	(Intercepto)		0,09	0,08 – 0,09	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Faixa etária (anos)</b>				
	<=3	2942 (13,8)	<i>referência</i>		
	4 a 5	1601 (13,1)	0,96	0,90 – 1,02	0,193
	6 a 9	2773 (12,0)	0,86	0,81 – 0,91	<b>&lt;0,001</b>
	10 a 12	2182 (12,3)	0,89	0,84 – 0,94	<b>&lt;0,001</b>
	13 a 15	2106 (12,5)	0,92	0,87 – 0,98	<b>0,009</b>
	16 a 35	11182 (12,4)	0,91	0,87 – 0,95	<b>&lt;0,001</b>
	>= 36	6447 (11,8)	0,88	0,84 – 0,92	<b>&lt;0,001</b>
<b>2015</b>		<b>n = 10895</b>			
	(Intercepto)		0,08	0,07 – 0,09	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Faixa etária (anos)</b>				
	<=3	925 (10,0)	<i>referência</i>		
	4 a 5	477 (8,9)	0,86	0,77 – 0,97	<b>0,013</b>
	6 a 9	1068 (9,9)	0,92	0,84 – 1,01	0,096
	10 a 12	834 (10,0)	0,9	0,82 – 1,00	<b>0,042</b>
	13 a 15	924 (10,4)	0,94	0,85 – 1,03	0,194
	16 a 35	4101 (10,1)	0,9	0,83 – 0,97	<b>0,005</b>
	>= 36	2566 (9,5)	0,83	0,76 – 0,90	<b>&lt;0,001</b>

RC: razão de chances; IC: Intervalo de Confiança