ATRASO NO DIAGNÓSTICO DE MALÁRIA NO AMAZONAS EM 2021: UM ESTUDO COM ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA ESPACIAL

Theo Nascimento Soares da Cunha

theonsc@gmail.com

Escola Nacional de Ciências Estatísticas – IBGE

Maria Luíza Guerra de Toledo

malutoledo83@gmail.com

Escola Nacional de Ciências Estatísticas – IBGE

Ana Carolina Soares Bertho

carolbertho@gmail.com

Escola Nacional de Ciências Estatísticas - IBGE

Resumo: Segundo a OMS, no mundo, 430 mil pessoas morrem de malária por ano. Entre elas, 70% são crianças com menos de 5 anos. No Brasil, em torno de 95% dos registros da doença são na Região Amazônica, sendo que em 2021, 42% desses foram notificados somente no estado do Amazonas. Quando o indivíduo demora para procurar ajuda médica, a doença pode se desenvolver para quadros mais complexos, levando em alguns casos à morte. No Brasil, especialmente nas zonas rurais, esse cenário de demora na procura por atendimento médico é extremamente comum. Nesse contexto, este trabalho buscou entender a dinâmica que leva à demora no diagnóstico no Amazonas, utilizando dados de registros de infecções em todo o ano de 2021. Para este fim, foi utilizado um modelo de Cox com uma estrutura de fragilidades. Estudou-se a associação dos fatores faixa etária, sexo, escolaridade, raça e espécie do parasita da infecção e o tempo para receber o diagnóstico da malária, levando-se em considerando a distribuição espacial. Os resultados obtidos apontam que jovens e indígenas analfabetos recebem diagnóstico consideravelmente mais rápido que o resto da população. As variáveis sexo e espécie do parasita não tiveram influência importante no tempo de diagnóstico.
Palavras-chave: malária; tempo de diagnóstico; análise de sobrevivência; modelo de cox; análise espacial

Abstract: According to the World Health Organization, around the world, 430,000 people die from malaria every year. Among them, 70% are children 5 years old or below. In Brazil, around 95% of the records of the disease are in the Amazon Region, and in 2021, 42% of these were reported only in the state of Amazonas. When an individual delays seeking medical help, the disease can develop into more complex conditions, in some cases leading to death. In Brazil, especially in rural areas, this scenario of delays in seeking medical care is extremely common. In this context, this work sought to understand the dynamics that lead to delays in diagnosis in Amazonas, using data from infection records throughout 2021. For this purpose, a Cox model with a fragility structure was used. The effects of the factors age group, sex, education, race and species of the infection parasite on the time to receive medical care were studied, considering the spatial distribution. The results indicate that young people and illiterate indigenous people receive diagnosis considerably faster than the rest of the population. The variables sex and species of the parasite did not have an important influence on the time to diagnosis.
Keywords: malaria; diagnosis time, survival analysis; cox model; spatial analysis

1. INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa tropical causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos pela picada de mosquitos do gênero *Anopheles*. A infecção pode levar a sintomas como febre, calafrios, cefaleia e, em casos graves, a complicações potencialmente fatais, incluindo anemia severa e disfunções neurológicas. Apesar de ser uma doença prevenível e tratável, a malária continua representando um grave problema de saúde pública, especialmente em regiões tropicais e subtropicais. Estudos destacam os desafios persistentes no controle da doença, como a resistência a medicamentos e inseticidas, a fragilidade dos sistemas de saúde em áreas endêmicas e os efeitos das mudanças ambientais. Greenwood et al. (2008) discutem os avanços obtidos nas últimas décadas e os principais obstáculos à erradicação da malária, ressaltando a importância de abordagens integradas e investimentos sustentáveis para o enfrentamento da doença.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), no mundo, 430 mil pessoas morrem de malária por ano. Entre elas, 70% são crianças com menos de 5 anos de idade. O diagnóstico da doença é rápido e o tratamento é simples. No entanto, este continua sendo um problema de saúde pública para vários países ao redor do mundo.

No Brasil, em torno de 95% dos registros da doença são na Região Amazônica, o que motivou, em 2003, a criação de um sistema específico para a notificação de casos na Região, o Sistema de Vigilância Epidemiológica de Malária (SIVEP-Malária). Neste, estão disponíveis os microdados relativos aos testes antígenos para detecção de malária. Portanto, existem insumos para análise de questões específicas sobre a doença em vários níveis geográficos e temporais.

Uma das grandes questões associadas à doença é o intervalo entre o momento em que o indivíduo é infectado, até o momento no qual ele busca tratamento. Quando esse intervalo é pequeno e o tratamento começa rápido, a condição de saúde do paciente tende a evoluir sem maiores problemas. Quando o indivíduo demora para procurar ajuda médica, a doença pode se desenvolver para quadros mais complexos, levando em alguns casos à morte. Como a maioria das notificações no Brasil é proveniente de zonas rurais, com pouca

infraestrutura, esse cenário de demora na procura por atendimento médico é extremamente comum.

Foram registrados 58.431 casos no Amazonas em 2021 (SIVEP-Malária), correspondendo a 41,75% do que foi notificado em toda a Região Amazônica. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é entender a dinâmica que leva à demora no diagnóstico neste Estado, utilizando dados de registros de infecções em todo o ano de 2021. A finalidade do trabalho é compreender os efeitos dos fatores faixa etária, sexo, escolaridade, raça e espécie do parasita da infecção no tempo para buscar atendimento médico.

A literatura também indica que existe uma dinâmica espacial, tanto na incidência de malária e na ocorrência de epidemias da doença, quanto na estrutura da rede de atendimento de saúde local. Como objetivo secundário, quer-se entender se existe dependência espacial na demora no diagnóstico da doença, tanto entre indivíduos de um mesmo município, quanto entre indivíduos de municípios próximos entre si.

Para alcançar os objetivos propostos, utilizou-se uma abordagem de Análise de Sobrevivência Espacial, por meio de um modelo de Cox de riscos proporcionais com uma estrutura de fragilidades. Essa abordagem permite analisar dados sobre o tempo até a ocorrência de um evento - neste caso o diagnóstico. Além disso, as fragilidades são de forma recorrente utilizadas na literatura para representar estruturas espaciais, sendo adequadas para cumprir o objetivo secundário do trabalho.

Este artigo está estruturado da seguinte forma: Na Seção 2 é apresentada uma revisão de literatura sobre o tema, e na Seção 3, são descritos tanto as fontes de dados usadas no trabalho quanto o processo de tratamento desses dados. A Seção 4 descreve a metodologia utilizada no estudo, enquanto a Seção 5 apresenta os resultados da análise de dados. E por fim, a Seção 6 encerra o artigo com as conclusões e considerações finais.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A malária é uma doença tropical parasitária endêmica em 84 países (POESPOPRODJO et al., 2023). Um dos tópicos importantes no estudo da malária é a espécie do protozoário parasitário responsável pela infecção.

Segundo Mioto et al. (2012), enquanto a espécie *P. falciparum* é ligada a formas mais graves da doença, as espécies *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae* costumam resultar em casos mais brandos.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 600 mil pessoas morreram em decorrência dessa doença somente em 2023 (WHO, 2024). De acordo com o relatório publicado pela OMS, naquele ano foram registrados aproximadamente 263 milhões de novos casos de malária no mundo, superando o número atingido em 2022 (252 milhões). Também foram registrados 597 mil óbitos, o que representa uma queda em relação ao ano anterior, mas que mantém as mortes por essa causa em patamares mais elevados que aqueles registrados de 2015 a 2019 (WHO, 2024). Ainda que haja registros de ocorrência de malária em todo o mundo, há uma concentração importante no continente africano, que contabiliza 93,7% dos casos e 95,3% dos óbitos por essa doença (WHO, 2024).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2023), a infecção por malária do tipo *P. falciparum* pode rapidamente se tornar grave se o tratamento for iniciado tardiamente. Em casos em que há ausência total de tratamento, a doença geralmente evolui para a morte. Por isso, é de suma importância que os programas de saúde forneçam acesso ao diagnóstico rápido. A recomendação da OMS é de que o tratamento deve ser iniciado idealmente entre 24 e 48 horas após o início dos sintomas. A Fundação Nacional de Saúde (2001) aponta que além de prevenir casos graves, quando o tratamento começa rápido também se reduz a transmissão da malária, pois os humanos contaminados são fonte de infecção para os mosquitos.

Mousa et al. (2020) revisaram estudos que abordavam o impacto do atraso no início do tratamento no agravamento de casos de malária. Foram reunidos trabalhos que investigaram a ocorrência da doença em diversos países da África e Ásia, entre os anos de 2001 e 2013. Tanto para crianças quanto adultos, houve associação entre a demora no início do tratamento e a progressão para sintomas mais severos, como anemia grave. Segundo os autores, é essencial estabelecer programas de saúde que consigam diminuir o tempo até o início do tratamento. Tais ações refletem na diminuição de casos graves e na taxa de morbidade.

O aspecto espacial é um fator importante no estudo da doença e é frequentemente abordado na literatura, como em Castro et al. (2007) e em Padilha et al. (2019). Braz et al. (2014) defenderam a importância de se analisar a dependência espacial das epidemias de malária na Região Amazônica. Os autores utilizaram métodos estatísticos espaciais, como o Índice de Moran, e mostraram que a ocorrência de epidemias nas municipalidades tem autocorrelação espacial positiva direta, indicando a existência de agrupamentos de municípios epidêmicos. Ainda é levantada a hipótese de que devido às limitações estruturais dos serviços de saúde, existe uma dificuldade em se realizar uma atuação mais articulada entre as regiões, prejudicando as ações de controle da doença.

O Amazonas possui características muito peculiares em relação aos demais estados brasileiros. O estado tem 62 municípios, totalizando 3.941.614 habitantes de acordo com o Censo Demográfico de 2022 realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Ainda que tenha a maior área do Brasil (aproximadamente 1,6 milhão de km2), é também o estado que apresenta a mais baixa densidade demográfica (2,53 habitantes por km2). A capital Manaus concentra mais da metade da população do estado (2.063.689 pessoas). Há uma grande diferença em relação ao tamanho da população de Manaus na comparação com os demais municípios do Amazonas, pois o segundo maior é Itacoatiara, com 103.598 habitantes, seguido por Manacapuru, com 101.883 habitantes. Em 2022, 26 municípios do Amazonas tinham população inferior a 20 mil habitantes. De acordo com a publicação “Região de influência das cidades”, publicada pelo IBGE, Manaus é a única metrópole do estado, se destacando no estado como principal destino para acesso a serviços de saúde de todos os níveis de complexidade, compras e educação (IBGE, 2020).

Garnelo et al. (2017) realizaram um estudo qualitativo sobre a regionalização dos serviços de saúde no Amazonas. Os autores argumentam sobre a fragilidade das relações entre as prefeituras, que favorecem um cenário de competitividade que prejudica a gestão da rede de saúde. Em um recorte mais específico, foi identificada uma relação de dependência entre Manaus e outros municípios. A capital do estado concentra o poder político e aspectos importantes da infraestrutura local, obrigando a população de outras regiões do

Amazonas a buscarem atendimento médico em Manaus. Fica claro, portanto, que a dinâmica espacial rege não somente aspectos da incidência da doença, como também relativos à rede de saúde.

Um estudo ecológico conduzido por Silva Júnior, Santos e D'Ávila (2000) envolvendo os municípios de Coari, Lábrea e Tefé, todos no Amazonas, revelou que o fluxo de pessoas de localidades urbanas para rurais com finalidade laboral (pesca e agricultura, por exemplo) poderia explicar a infecção entre as áreas. Nesse sentido, os autores destacam não só a importância de se compreender a dinâmica da doença em cada município, como também das parcerias intersetoriais e interinstitucionais para definição de estratégias eficazes de combate à doença.

Na literatura, vários estudos utilizaram modelos de regressão logística para analisar a influência de diversos fatores no atraso no diagnóstico e tratamento de malária. Os principais pontos que variam entre estes trabalhos são: a definição da variável resposta, os fatores influentes estudados e os recortes temporal e espacial dos dados. A seguir, será apresentada uma lista não exaustiva desses artigos com as particularidades de cada um. É importante ressaltar que, todos esses adotaram a mesma abordagem, utilizando regressão logística na etapa de modelagem.

Em um trabalho realizado por Sonkong et al. (2015) na Tailândia, a infecção com o tipo específico de protozoário da malária *P. Vivax*, teve efeito significativo, sendo relacionado a um tempo maior até o diagnóstico. Outros fatores associados ao atraso foram, o paciente pertencer a um grupo étnico específico, identificado pelos autores como "hill tribe", ter feito auto tratamento e ter um nível de suporte social baixo.

A base de dados do SIVEP-Malária também já foi utilizada em um estudo dentro dessa temática. Lima & Duarte (2017) usaram os registros de malária na Região Amazônica entre 2004 e 2013 para modelar o atraso no tratamento. Eles ressaltam que, como na Região Amazônica o controle de vetores não é muito efetivo, estudar o diagnóstico e tratamento da malária é especialmente importante. Os autores definiram a variável dependente do modelo como uma indicadora para qualquer caso confirmado que demorasse mais de 24 horas para ter o tratamento iniciado a partir do início dos sintomas. Ou seja, para adequar a

variável resposta ao modelo, os autores tiveram que transformar o tempo em uma variável indicadora. Durante o período analisado, cerca de 40% dos casos foram tratados rapidamente, com vários fatores associados a essa rapidez, alguns deles sendo: ser jovem ou idoso, residir nos estados do Acre, Rondônia ou Roraima e possuir baixo nível de escolaridade.

Segundo Regassa et al. (2018), o diagnóstico precoce da malária é essencial para evitar complicações graves da doença, viabilizando que o tratamento seja endereçado rapidamente. Nesse trabalho, que utilizou dados da Região de Oromia, na Etiópia, foram definidos diagnósticos com atraso aqueles que ocorreram mais de 24 horas a partir do início dos sintomas. Alguns dos fatores associados ao atraso que foram identificados pelos autores são: uso de álcool, histórico de morte por malária na família e distância até o atendimento de saúde. Este último indica que estudar a estrutura espacial dos casos é relevante para o tema.

Tiruneh et al. (2018) estudaram este tema no distrito de Dera, noroeste da Etiópia. Assim como nos trabalhos citados anteriormente, utilizou-se um modelo de regressão logística, indicando atraso quando o tempo até a procura por tratamento passa de 24 horas. Um questionário foi aplicado a 318 pacientes com perguntas sobre características demográficas e sobre a percepção quanto à malária. Alguns fatores identificados como relacionados ao atraso foram: renda mensal, histórico de infecção prévia pela doença e distância até o ponto de atendimento médico mais próximo. Fatores como sexo e religião também foram considerados no estudo, mas não se mostraram associados à variável resposta, de acordo com os métodos estatísticos aplicados.

A análise de sobrevivência é um ramo da Estatística que estuda o tempo até a ocorrência de eventos. Ela já foi utilizada para modelar o tempo até o diagnóstico de outras doenças infecciosas que não a malária. Ao optar por essa abordagem ao invés de utilizar regressão logística, os autores que já a utilizaram não precisaram transformar a variável resposta em categórica binária. Dessa forma, mantendo as características originais do fenômeno estudado, sem perda de informação, sendo, portanto, a abordagem escolhida no presente estudo.

O modelo de análise de sobrevivência aqui utilizado tem ainda uma característica que permite entender a autocorrelação espacial do fenômeno

estudado. Estudos semelhantes na área da saúde já foram realizados com modelagem similares, tais como em Henderson et al. (2002), Banerjee et al. (2003), Ojiambo & Kang (2013) e Pérez-Castro et al. (2024).

3. BASE DE DADOS

As notificações de malária na Região Amazônica Brasileira registradas a partir de 2003 são disponibilizadas no SIVEP-Malária. De forma complementar, no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) estão disponíveis os dados referentes à Região Extra-Amazônica. Esse Sistema existe desde 2004, comportando os dados referentes a 17 federações brasileiras e o Distrito Federal.

Segundo Braz (2013), o SIVEP-Malária tem duas versões, uma local, para lugares sem acesso à internet e uma on-line, sendo os registros das duas bases unificados em dado momento. A versão on-line facilita o registro de casos e permite que os dados sejam acessados em tempo real para tomada de decisão por parte das autoridades de saúde pública. A base do SIVEP-Malária utilizada neste estudo foi obtida por meio de um Dashboard público (Ministério da Saúde, 2025) o qual permite a exportação dos dados.

Além dos dados do SIVEP-Malária e SINAN, no presente trabalho utilizou-se o cadastro de municípios, adquirido pelo software R (R Core Team, 2021) através do pacote *geobr* (Pereira & Gonçalves, 2022), mantido pelo Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. A função *read_municipality()* foi utilizada para levantar os dados referentes aos municípios do estado do Amazonas. Com a base, foi possível relacionar o código de identificação de cada municipalidade, informação disponível na base do SIVEP-Malária, com polígonos em escala 1:250.000 que representam as fronteiras de cada município.

Da base com os casos notificados em todos os estados da Região Amazônica, foram preservadas as notificações registradas no estado do Amazonas no ano de 2021, totalizando 58.431 casos no período. Para cada um desses casos, coletou-se as datas de início dos sintomas e de realização do exame, tendo essa última sido utilizada como *proxy* para o momento do

diagnóstico da malária. Nesse trabalho, portanto, ao referir-se a data de diagnóstico, a referência é a data do exame.

Nesse sentido, é importante esclarecer que todos os casos analisados no estudo são, do ponto de vista da Análise de Sobrevivência (Cox, 1972), não censurados, uma vez que o evento de interesse - o diagnóstico - ocorreu para todas as unidades de análise consideradas. Como as bases utilizadas dispõem de registros de notificações, os casos não notificados (ou seja, aqueles sem diagnóstico, que seriam considerados censurados), não tiveram a possibilidade de integrar a amostra.

Na construção da base, além das datas acima mencionadas, as seguintes foram utilizadas: sexo, escolaridade, cor/raça, faixa etária e espécie do mosquito transmissor. Algumas medidas de tratamento e limpeza dos dados foram tomadas, uma delas foi o agrupamento de algumas das variáveis em categorias mais abrangentes:

- Escolaridade: Foi agrupado em quatro categorias, “Analfabeto”, “Ensino fundamental I”, “Ensino fundamental II” e “Ensino médio”. Indivíduos com ensino superior foram agrupados à categoria "Ensino médio", dado o número reduzido de registros com esse nível de escolaridade no conjunto de dados.
- Cor/raça: Três categorias após o agrupamento: “Indígenas”, “Pretos e pardos” e “Brancos e amarelos”.
- Faixa etária: Originalmente uma variável numérica discreta, a idade foi transformada em variável categórica seguindo a seguinte regra: “Criança” (até 9 anos), “Jovem” (de 10 até 17 anos), “Adulto” (entre 18 e 59 anos), “Idoso” (com 60 anos completos ou mais).
- Espécie: Duas categorias após o agrupamento de categorias: “*P. falciparum*” e “Outras”, onde a segunda agrupa os casos causados por protozoários ligados a infecções menos graves. No estudo, a variável é referida somente como “Espécie” para simplificação, entretanto o termo é utilizado para tratar sempre da espécie do protozoário relacionado àquela infecção específica. Optou-se por destacar a infecção por *P. falciparum*, devido à sua associação com quadros clínicos mais graves, o que poderia influenciar o tempo de busca por atendimento.

O tratamento em categorias teve dois objetivos, aumentar a interpretabilidade dos resultados da pesquisa e balancear categorias distintas em volume de casos, especialmente para a faixa etária. Foram removidos registros com informações ausentes em quaisquer das variáveis utilizadas no estudo. Também foram excluídos os casos com mais de 365 dias entre o início dos sintomas e o diagnóstico. Após essas etapas, a base final utilizada na modelagem foi composta por 44.349 observações (75,89% do total original).

O estudo reconhece como limitação potencial a subnotificação de casos de malária no Amazonas durante o ano de 2021, período marcado pelo colapso do sistema de saúde devido à pandemia de COVID-19, especialmente com a disseminação da variante Gamma. Esse cenário pode ter impactado negativamente a vigilância e o diagnóstico de doenças endêmicas, como a malária. Segundo Araújo et al. (2024), observou-se uma redução na notificação de casos de malária em diversas regiões do país em 2021, associada diretamente à sobrecarga do sistema de saúde durante o pico da pandemia. Além disso, de acordo com a Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (2021), a priorização dos recursos para o enfrentamento da COVID-19 e a sobreposição de sintomas entre malária e COVID-19 contribuíram para diagnósticos tardios ou incorretos. Esses fatores também são destacados por Machado (2021), que aponta que a similaridade sintomática entre as duas doenças pode ter levado à subnotificação de casos de malária. É plausível ainda que essa subnotificação tenha variado espacialmente, impactando de forma mais acentuada áreas remotas e populações vulneráveis, como comunidades indígenas. Essa hipótese é apoiada pelo Ministério da Saúde (2022), que ressalta a dificuldade de acesso aos serviços de saúde em regiões isoladas da Amazônia, agravada durante a emergência sanitária da COVID-19. Ainda assim, os achados deste estudo são relevantes por contribuírem para a compreensão dos padrões espaciais e temporais no atraso do diagnóstico de malária e para o aprimoramento das estratégias de vigilância em contextos de crise sanitária.

4. METODOLOGIA

Diversos autores propuseram modelos que podem ser aplicados ao estudo de análise de sobrevivência com a componente espacial, tais como Zhao

et al. (2009), Therneau & Grambsch (2000), Li & Ryan (2002), Pan et al. (2014) e Seo & Kim (2022). Neste trabalho, optou-se por utilizar o modelo de riscos proporcionais baseado em uma estrutura proposta por Zhou & Hanson (2018). A variável de interesse T, tempo até o diagnóstico, foi obtida por meio do cálculo do número de dias decorridos entre duas datas: de início dos sintomas e de diagnóstico.

A função de sobrevivência no tempo $T = t$ associada às características x_{ij} de uma dada observação pode ser escrita da seguinte forma:

$$S_{x_{ij}(t)} = S_0(t)^{exp\,(x_{ij}^T\beta + v_i)}. \quad (1)$$

Já sua função densidade se escreve:

$$f_{x_{ij}}(t) = exp\; exp\left(x_{ij}^T\beta + v_i\right) S_0(t)^{exp exp\left(x_{ij}^T\beta + v_i\right) - 1} f_0(t). \quad (2)$$

O índice i varia em $1, \cdots, m$, onde m é o número total de municípios. Para cada um destes, o índice j assume valores entre 1 e n_i, o número total de registros no município i. Todas as covariáveis do estudo descritas na Seção 3 são representadas como variáveis indicadoras. O vetor β representa os p parâmetros estimados para os efeitos das covariáveis do modelo.

No modelo de riscos proporcionais utilizado (Equações 1 e 2), a estimativa da exponencial dos efeitos ($exp\,(\beta)$) pode ser interpretada como o risco relativo de diagnóstico para a categoria, comparando com a categoria de referência. Vale ressaltar que a interpretação aqui difere das aplicações mais usuais da Análise de Sobrevivência, quando um risco menor de exposição ao evento - normalmente infecção por uma doença ou morte - é melhor. Para este estudo, quanto maior o risco de experimentar o evento - diagnóstico da doença - melhor é para o indivíduo.

Em geral, os modelos de sobrevivência assumem a independência dos tempos de sobrevivência de indivíduos distintos. Na maioria das situações, essa suposição faz sentido, entretanto pode ser inadequada em alguns casos, como por exemplo, quando o tempo de sobrevivência é analisado para membros de uma mesma família, ou animais da mesma ninhada. Em situações como essas, faz sentido supor que os tempos de sobrevivência de observações podem estar associados. O modelo de fragilidade é bastante usado para lidar com esse cenário.

Nessa abordagem, um efeito aleatório é adicionado à função de risco do modelo de Cox para representar a suposta associação entre as observações. Os modelos de fragilidade também podem ser usados para representar a distribuição espacial da população. Dessa forma, existem distritos, que podem ser bairros, municípios, ou qualquer tipo de unidade espacial e cada um desses tem um efeito aleatório de fragilidade associado. A ideia é que indivíduos com valores maiores de fragilidade são mais frágeis, portanto, mais propensos a experimentarem o evento de interesse mais cedo.

Na Equação (2), o termo υ_i pertence ao vetor $\upsilon = (\upsilon_1, \upsilon_2, \dots, \upsilon_m)^T$ e representa a fragilidade associada a um município provável de infecção i. A estrutura de fragilidades é aplicada de duas formas neste trabalho, para que sejam verificadas duas hipóteses sobre os dados:

1. Existe dependência entre os tempos até diagnóstico para indivíduos de um mesmo município;
2. Além de existir dependência para indivíduos de um mesmo município, existe uma estrutura de correlação espacial entre os tempos até diagnóstico para indivíduos de municípios vizinhos. Nesse caso, indivíduos infectados em municípios próximos teriam tempos até diagnóstico similares.

Para validar a Hipótese 1, será avaliado se um modelo com fragilidades independentes entre si a priori é adequado. A estrutura de fragilidades deste modelo é descrita da seguinte forma:

$$\upsilon_1, \upsilon_2, \dots, \upsilon_m \sim i.i.d.\, N(0, \tau^2). \quad (3)$$

Para validar a Hipótese 2, será verificada a adequação do modelo condicional autorregressivo (CAR), no qual υ_i é dependente de todos os municípios vizinhos a priori:

$$\upsilon_i | \{\upsilon_j\}_{i \neq j} \sim N\left(\sum_{j=1}^{m} e_{ij}\upsilon_j / e_{i+}, \tau^2 / e_{i+}\right), i = 1, \dots, m, \quad (4)$$

onde o índice j cobre todos os municípios diferentes do indexado em i e e_{ij} assume 1 se os municípios i e j fazem fronteira, e 0 caso contrário. Além disso, $e_{i+} = \sum_{j=1}^{m} e_{ij}$, ou seja, é o número de municípios vizinhos ao município i. Outro ponto é que para preservar a identificabilidade do modelo, a restrição $\sum_{j=1}^{m} \upsilon_j = 0$ é definida.

Nas duas alternativas, o parâmetro τ^2 pode ser utilizado para a interpretação do modelo, pois se $\tau^2 = 0$, inexiste autocorrelação espacial entre os municípios. Portanto, quanto mais distante o parâmetro está de 0, mais relevante para o modelo é o aspecto espacial.

Nas duas alternativas, o parâmetro τ^2 está relacionado à presença de efeito de fragilidade: Quando τ^2 = 0, não há efeito de fragilidade, enquanto valores de τ^2 > 0 indicam a presença desse efeito, que pode ou não apresentar autocorrelação espacial entre os municípios. Assim, a magnitude de τ^2 indica a relevância do efeito de fragilidade no modelo.

Alternativamente, ainda é ajustado um modelo sem estrutura de fragilidade. Nesse caso, $v_i = 1$ para $i = 1, \dots, m$, e os municípios não influenciam a função de sobrevivência *a posteriori* de nenhuma forma.

$S_0(t)$ é a função de sobrevivência basal, logo, temos que $S_{x_{ij}(t)} = S_0(t)$ se $x_{ij} = (0, \dots, 0)$ e $v_i = 0$. Do mesmo modo, $f_0(t)$ é a densidade basal. No caso da estimação bayesiana dos parâmetros, a função basal é definida pelo priori do Polinômio Transformado de Bernstein, que pode ser escrita da seguinte forma:

$$S_0(t) = \sum_{j=1}^{L} \quad w_j I(S_\theta(t)|j, L - j + 1), \tag{5}$$

onde $I(.|a, b)$ é uma função distribuição acumulada $Beta(a, b)$ e $L = 10$. Os pesos $w_L = (w_1, \dots, w_L)^T$ são positivos, assim $w_L|\alpha \sim Dirichlet(\alpha, \dots, \alpha)$. Essa estrutura é utilizada para fixar a função de sobrevivência basal a uma família paramétrica, no caso deste trabalho, a Weibull. Dessa forma,

$$S_\theta(t) = 1 - exp\{-[exp\,(\theta_1)t]^{exp(\theta_2)}\}, \tag{6}$$

onde $\theta = (\theta_1, \theta_2)^T$ e $\theta \sim N_2(\theta_0, V)$. Segundo Zhou & Hanson (2018), existem alternativas não-paramétricas para *a priori*, entretanto, centrar a função de sobrevivência basal em torno de uma distribuição paramétrica torna a amostragem da distribuição *a posteriori* mais eficiente.

Como os dados analisados no estudo não contêm observações censuradas, a função de verossimilhança do modelo pode ser definida como:

$$L(w_J, \theta, \beta, v) = \prod_{i=1}^{m} \quad \prod_{j=1}^{n_i} \quad f_{x_{ij}}(x_{ij}). \tag{7}$$

Seja $D = \{(x_{ij}, s_i); i = 1, \dots, m; j = 1, \dots, n_i\}$. A distribuição a posteriori dos parâmetros é, portanto, dada por:

$$p(w_J, \theta, \beta, v, \alpha, \tau^2 | D) \propto L(w_J, \theta, \beta, v) p(w_J | \alpha) p(\alpha) p(\theta) p(\beta) p(v | \tau^2) p(\tau^2). \quad (8)$$

Outro aspecto importante da modelagem se refere à matriz de adjacências, que é adotada neste trabalho para construir a estrutura de correlação entre os municípios. Para construí-la, foram utilizados os pacotes *geobr* e *spdep* (Bivand et al., 2013) para o R. O primeiro foi necessário para adquirir os polígonos das fronteiras dos municípios pertencentes à Unidade Federativa do Amazonas. O segundo foi usado para transformar os polígonos na matriz de adjacências, onde cada linha e cada coluna representava uma das cidades que registraram casos de malária em 2019. Caso houvesse fronteira em comum entre dois municípios, a posição era preenchida com o valor 1, caso não houvesse, com o valor 0.

Para definir os hiperparâmetros θ_0 e V, temos uma rodada preliminar do MCMC para um modelo paramétrico com 10.000 iterações, sendo 5.000 delas para aquecimento. Nessa etapa, o modelo é ajustado considerando $S_{x_{ij}(t)} = S_\theta(t)$, sem considerar as covariáveis, nem as fragilidades. As médias $\hat{\theta}$ estimadas da distribuição a posteriori de θ são utilizadas como θ_0. A matriz de covariância $\hat{V}$ estimada de θ no modelo preliminar entra no modelo principal como V. Esse procedimento é adotado para obter uma sugestão para a distribuição *a priori* mais informativa quanto aos valores de θ. Segundo Bedrick et al. (1996), o uso de *data-dependent Priors* - como são chamadas na literatura - evita a obtenção de distribuições a *posteriori* não tratáveis no modelo principal.

A distribuição *a priori* utilizada para a amostragem da distribuição a posteriori dos parâmetros é definida para evitar a divergência das cadeias do modelo. Por isso, $p(\alpha)$ e $p(\theta)$ são razoavelmente informativas. As seguintes distribuições *a priori* foram utilizadas: $\alpha \sim Gama(1, 1)$, $\theta \sim N_2(\hat{\theta}_0, \hat{V})$, $\beta \sim N_p(0, I_p)$ e $\tau^2 \sim Gama(0{,}001; 0{,}001)$. A estimação dos parâmetros foi feita no R através do pacote spBayesSurv (Zhou et al., 2020). O MCMC foi executado para 60.000 iterações com aquecimento de 10.000 iterações e espaçamento de 50 iterações, resultando em cadeias com 1.000 iterações no total após o tratamento. A

convergência das cadeias dos parâmetros foi verificada utilizando o Diagnóstico de Geweke (Geweke, 1992) como critério.

Vale ressaltar que, como neste estudo não houve censura, o modelo proposto, quando aplicado à base de dados estruturada conforme descrito na Seção 3, simplifica-se a um modelo semiparamétrico Weibull com efeitos aleatórios.

Para comparação e escolha dos modelos, utilizou-se o Deviance Information Criterion (DIC), uma medida que ajuda a comparar e selecionar modelos em contextos bayesianos, ponderando a adequação aos dados com a complexidade do modelo (Li et al., 2025). O DIC baseia-se no desvio, uma medida da discrepância entre os dados observados e os dados previstos pelo modelo. Um desvio menor indica que o modelo está mais ajustado aos dados. Além disso, o DIC introduz uma penalidade para a complexidade do modelo, relacionada com o número efetivo de parâmetros, que é uma medida da sua complexidade que leva em conta a distribuição a posteriori. O valor do DIC é a soma do desvio com a penalidade. Um modelo com menor valor do DIC é considerado melhor, pois equilibra melhor a adequação aos dados e a simplicidade do modelo.

5. RESULTADOS

Neste capítulo são apresentados os principais resultados do trabalho. Uma breve análise exploratória dos dados é descrita na Seção 5.1, a qual revela algumas características importantes sobre os dados que auxiliaram no posterior ajuste dos modelos. A Seção 5.2 trata do modelo proposto no estudo, abordando os aspectos de seleção do modelo e análise de seus resultados, respectivamente.

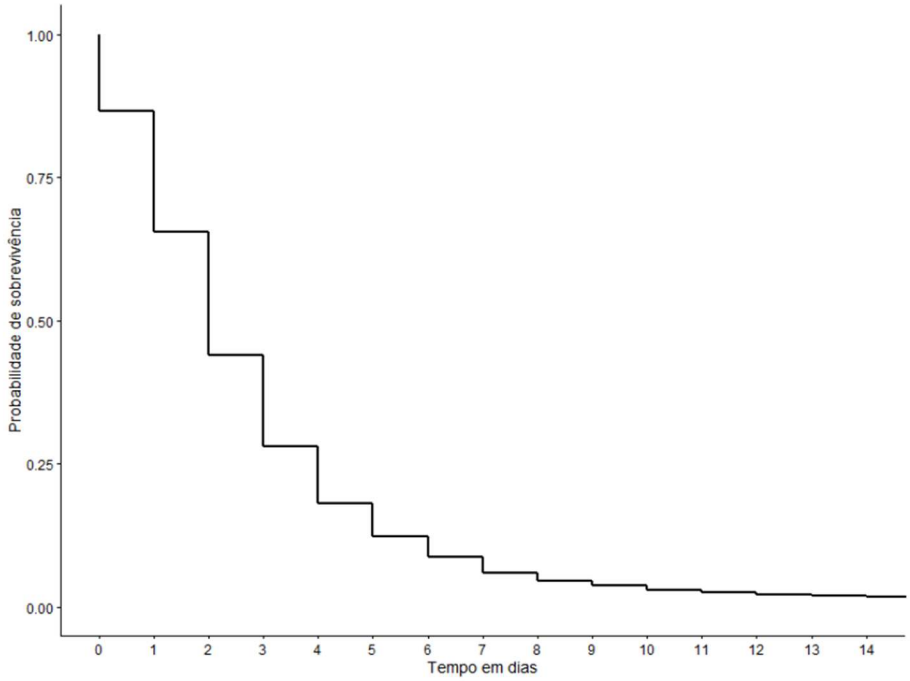
5.1. ANÁLISE EXPLORATÓRIA

A curva de sobrevivência estimada por Kaplan-Meier para todos os indivíduos do estudo é apresentada na Figura 1. Considerando-se a recomendação da OMS - de que o tratamento deve ser iniciado idealmente entre 24 e 48 horas após o início dos sintomas - estima-se que com aproximadamente

1 dia (24 horas) do início dos sintomas, mais de 25% dos indivíduos já terão sido diagnosticados com a doença, e com 2 dias (48 horas), mais de 50% dos indivíduos terão sido diagnosticados. Cerca de 25% dos indivíduos permanecem sem diagnóstico após 4 dias, e aproximadamente 5% deles ainda não terão sido diagnosticados mesmo após 9 dias do início dos sintomas. Com 14 dias, todos terão sido diagnosticados.

A Tabela 1 apresenta a distribuição de frequências dos casos notificados em relação às variáveis independentes observadas. Conforme descrito na Seção 3, a base de dados é composta pelos registros dos 58.431 casos notificados no estado do Amazonas no ano de 2021. Observa-se que a maior parte das notificações ocorre em indivíduos do sexo masculino, e a média de tempo até o diagnóstico também é maior para eles: 3,62 dias, em contraste com 3,24 dias para as mulheres. Em relação à cor/raça, a distribuição dos casos é bastante desbalanceada, possivelmente refletindo características demográficas da população local. 34% das notificações ocorreram em indígenas, sendo esse grupo aquele que apresenta o menor tempo até o diagnóstico (3,14 dias), em comparação com bancos ou amarelos (3,91 dias) e negros (3,62 dias).

Figura 1 – Distribuição do tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico, em dias, nos casos registrados no Amazonas em 2021



Fonte - Elaborada pelos autores com base no SIVEP-Malária, 2021

Considerando-se a variável Escolaridade, observa-se que o tempo médio até o diagnóstico aumenta à medida em que o nível de escolaridade do indivíduo infectado aumenta. E por fim, verifica-se que infecções por *P. falciparum* são associadas a diagnósticos mais rápidos. Isso pode ser relacionado ao fato de que infecções por esta espécie possuem sintomas mais agudos e riscos maiores de morbidade. Contudo, essas infecções representam apenas 13,8% do total de casos.

Na análise exploratória, além de se investigar a associação entre cada variável e o tempo até o diagnóstico, estudou-se o possível efeito de interações entre essas variáveis independentes, de modo a se obter informações para o posterior ajuste do modelo. A Figura 2 apresenta as curvas de sobrevivência considerando a interação entre escolaridade e raça/cor. Fixando-se o nível de escolaridade, observa-se em geral curvas de sobrevivência muito semelhantes para as diferentes classes de raça/cor, exceto para os analfabetos. Entre os analfabetos, os indígenas possuem uma curva de sobrevivência muito inferior às dos brancos ou amarelos e negros. Por essa evidência, a interação entre raça e escolaridade é considerada nos modelos propostos nesse trabalho.

Tabela 1 – Distribuição de frequências dos 58.431 casos notificados no Amazonas em 2021, e tempo médio até o diagnóstico da malária (em dias), de acordo com as variáveis independentes consideradas no estudo

Variável	Categoria	Distribuição (%)	Tempo médio
Sexo	Feminino	39,7	3,24
	Masculino	60,3	3,62
Cor/raça	Branco ou amarelo	5,1	3,91
	Indígena	34,0	3,14
	Negro	60,9	3,62
Escolaridade	Analfabeto	10,7	2,85
	Ens. Fund. I	49,9	3,27
	Ens. Fund. II	19,2	3,87
	Ens. Médio	20,2	3,93
Faixa etária	Criança	7,7	2,90
	Jovem	20,6	3,00
	Adulto	65,6	3,65
	Idoso	6,1	3,78
Espécie	*P. falciparum*	13,8	3,33
	Outras	86,2	3,50
Total		100	-

Fonte - Elaborada pelos autores com base no SIVEP-Malária, 2021

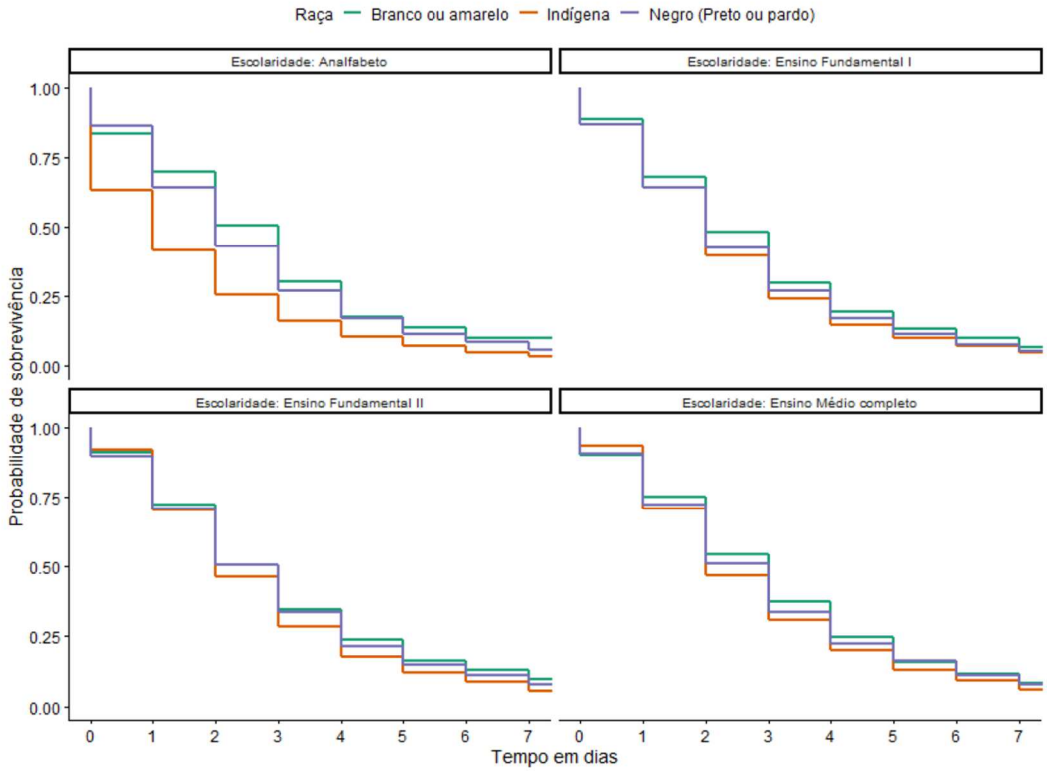
Com o intuito de se explorar visualmente o aspecto espacial da ocorrência de malária nos municípios do estado do Amazonas, optou-se pela utilização de mapas. Na Figuras 10 é possível notar que o tempo até diagnóstico varia bastante entre municípios. Esses são indícios de que a Hipótese 1 pode ser verdadeira, parece haver dependência entre indivíduos de um mesmo município.

5.2. AJUSTE E RESULTADOS DO MODELO

Conforme descrito na Seção 4, ajustou-se um modelo de riscos proporcionais tendo o tempo até o diagnóstico como variável resposta, e as variáveis independentes sexo, cor/raça, escolaridade, faixa etária e espécie. Considerou-se três possibilidades para a estrutura de fragilidades do modelo, sendo elas:

- Sem estrutura de fragilidades;
- Com a estrutura independente descrita na Equação 3;
- Com a estrutura CAR com dependência espacial, descrita na Equação 4.

Figura 2 – Curvas de sobrevivência estimadas por Kaplan-Meier para as combinações de raça/cor e escolaridade

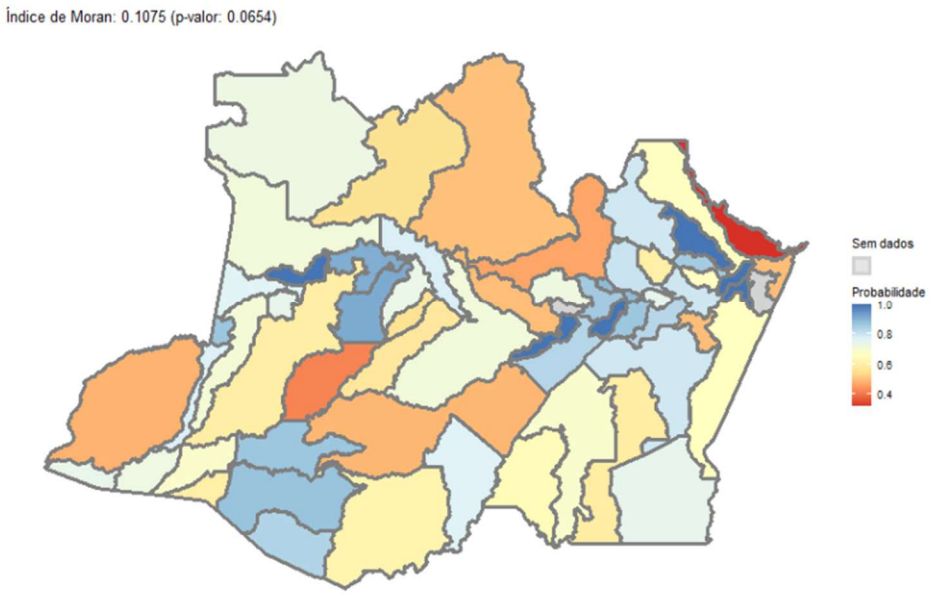


Fonte - Elaborada pelos autores com base no SIVEP-Malária, 2021

Para cada uma dessas estruturas, ajustou-se um modelo com e outro sem a interação entre as variáveis cor/raça e escolaridade, resultando em um total de seis modelos distintos, que foram comparados por meio da estatística DIC. A Tabela 2 contém os valores obtidos para o critério de comparação dos modelos.

De um modo geral, fixando-se a estrutura de fragilidades do modelo, incluir o termo de interação reduz o valor da estatística DIC, melhorando, portanto, o ajuste. Além disso, observa-se que os modelos com estrutura de fragilidades tiveram menores valores de DIC. Isso corrobora a Hipótese 1, de que existe variabilidade espacial entre os municípios no que se refere ao tempo até o diagnóstico.

Figura 3 – Mapa do Amazonas com a probabilidade estimada por Kaplan-Meier para o diagnóstico ser ao menos dois dias após o início dos sintomas, por município



Fonte - Elaborada pelos autores com base no SIVEP-Malária, 2021

Entre os modelos com interação, o modelo CAR obteve menor DIC que o modelo com fragilidades independentes, apesar de isso não acontecer entre os modelos sem interação. Pela comparação dos modelos, existe um indício de que a Hipótese 2 também seja verdadeira. Entretanto, isso é mais aberto a questionamentos que a validade da Hipótese 1, especialmente por conta dos resultados obtidos na análise exploratória.

Tabela 2 – Valores da estatística DIC para os modelos ajustados

Estrutura de fragilidades	**Interação**	
	Sem interação	Com interação
Sem estrutura de fragilidades	139300	139216
Com estrutura de fragilidades independentes	137441	137334
Com estrutura CAR	137557	134751

Fonte - Elaborada pelos autores com base no SIVEP-Malária, 2021

A análise dos resultados, portanto, segue como o proposto previamente, considerando o modelo com o menor critério DIC entre os seis comparados. Escolheu-se, portanto, o modelo mais complexo, com a estrutura CAR e a interação entre cor/raça e escolaridade. A Tabela 3 apresenta as estatísticas que sumarizam as distribuições *a posteriori* dos efeitos β.

O diagnóstico de Geweke (Geweke, 1992) indicou convergência satisfatória para a maioria dos parâmetros do modelo escolhido. Apenas 8 dos 60 parâmetros de fragilidade apresentaram estatísticas z fora do intervalo crítico definido, de ±2. Os demais mostraram estabilidade nas médias ao longo das cadeias. As exceções parecem refletir variabilidade local ou ruído amostral.

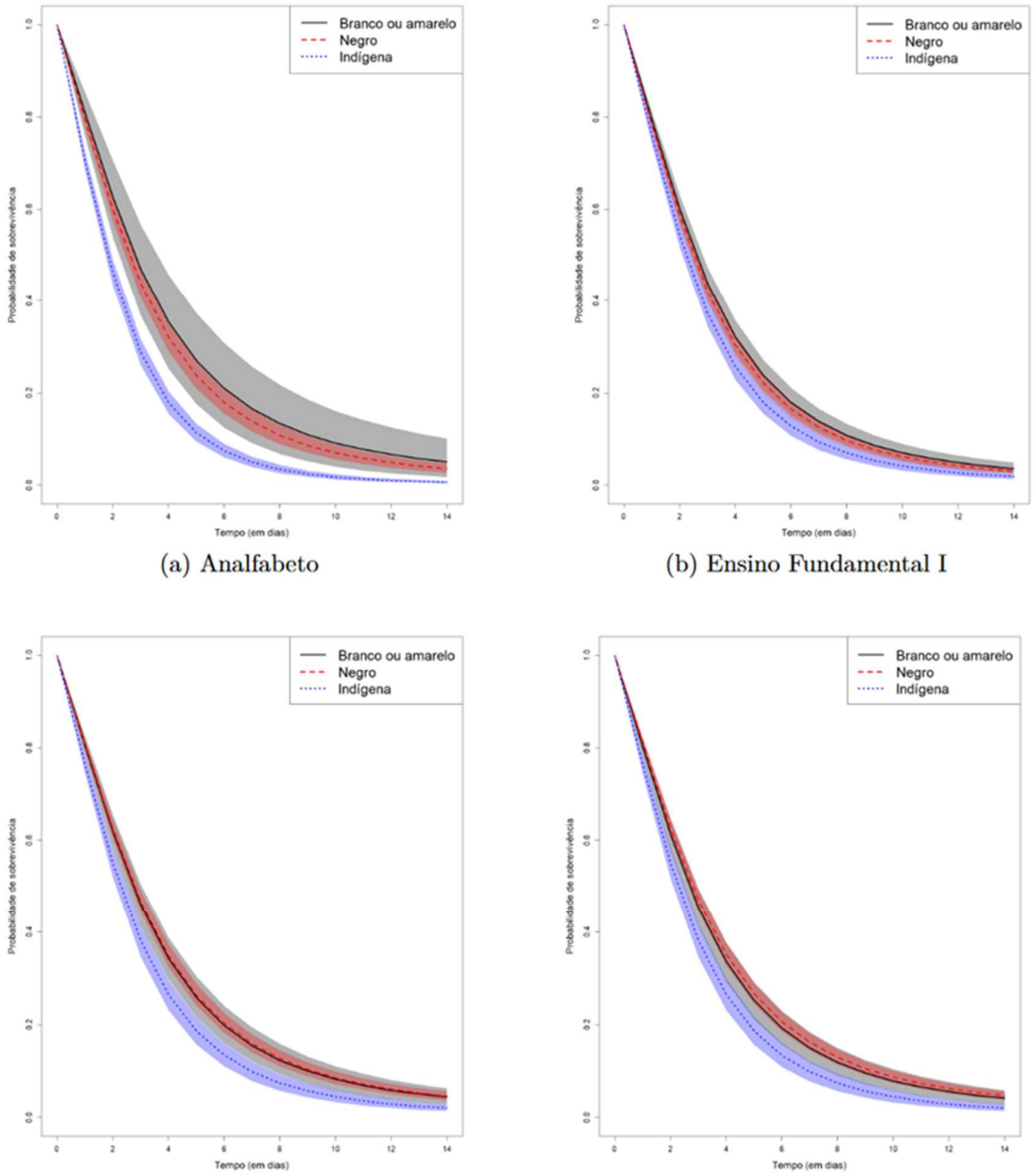
Tabela 3 – Média, mediana, desvio padrão, e limites inferior e superior dos intervalos de credibilidade de 95% das distribuições *a posteriori* dos coeficientes estimados β para as variáveis independentes do modelo

Efeito	β	Média	Mediana	DP	ICI	ICS
ref: Feminino						
Masculino	β_1	-0,0169	-0,0177	0,0127	-0,0409	0,0077
ref: Branco ou amarelo						
Indígena	β_2	0,5057	0,5067	0,1428	0,2310	0,7833
Negro	β_3	0,0909	0,0881	0,1434	-0,1934	0,3781
ref: Analfabeto						
Ensino fundamental I	β_4	0,0916	0,0924	0,1464	-0,1841	0,3695
Ensino fundamental II	β_5	0,0316	0,0290	0,1517	-0,2532	0,3297
Ensino médio	β_6	0,0495	0,0505	0,1498	-0,2494	0,3478
ref: Adulto						
Criança	β_7	0,1741	0,1753	0,0247	0,1243	0,2208
Idoso	β_8	-0,0727	-0,0722	0,0275	-0,1256	-0,0202
Jovem	β_9	0,1107	0,1107	0,0157	0,0816	0,1412
ref: *P. Falciparum*						
Outra	β_{10}	0,0244	0,0245	0,0188	-0,0121	0,0611
Efeitos da interação entre Raça e Escolaridade						
Indígena, Ensino fundamental I	β_{11}	-0,3276	-0,3326	0,1489	-0,6084	-0,0469
Negro, Ensino fundamental I	β_{12}	-0,0442	-0,0440	0,1495	-0,3368	0,2392
Indígena, Ensino fundamental II	β_{13}	-0,2905	-0,2872	0,1545	-0,5844	0,0008
Negro, Ensino fundamental II	β_{14}	-0,1078	-0,1050	0,1550	-0,4183	0,1875
Indígena, Ensino médio	β_{15}	-0,3077	-0,3085	0,1537	-0,6071	-0,0208
Negro, Ensino médio	β_{16}	-0,1349	-0,1336	0,1527	-0,4291	0,1517

Fonte - Elaborada pelos autores com base no SIVEP-Malária, 2021

De acordo com as estimativas exibidas na Tabela 3, as variáveis Sexo e Espécie não parecem ter efeitos importantes sobre o tempo de diagnóstico da malária. Tomando-se a exponencial de seus efeitos, temos que o risco médio de diagnóstico entre os indivíduos do sexo masculino é de $exp\,(-0{,}0169) = 0{,}9832$ vez o risco das mulheres, e do mesmo modo, o risco médio de diagnóstico entre os indivíduos infectados por outra espécie é de $exp\,(0{,}0244) = 1{,}0247$ vezes o risco daqueles infectados pela *P. Falciparum*. Para ambas as variáveis, exponenciando-se os limites inferior e superior dos intervalos de credibilidade, o risco = 1 está contido nos intervalos, o que implica em nenhum efeito da variável.

Figura 4 – Médias e intervalos de credibilidade de 95% para as distribuições *a posteriori* de $S_{x_{ij}(t)}$ por Escolaridade e Raça. O indivíduo fixado é homem, adulto e infectado pelo protozoário *P. Falciparum*



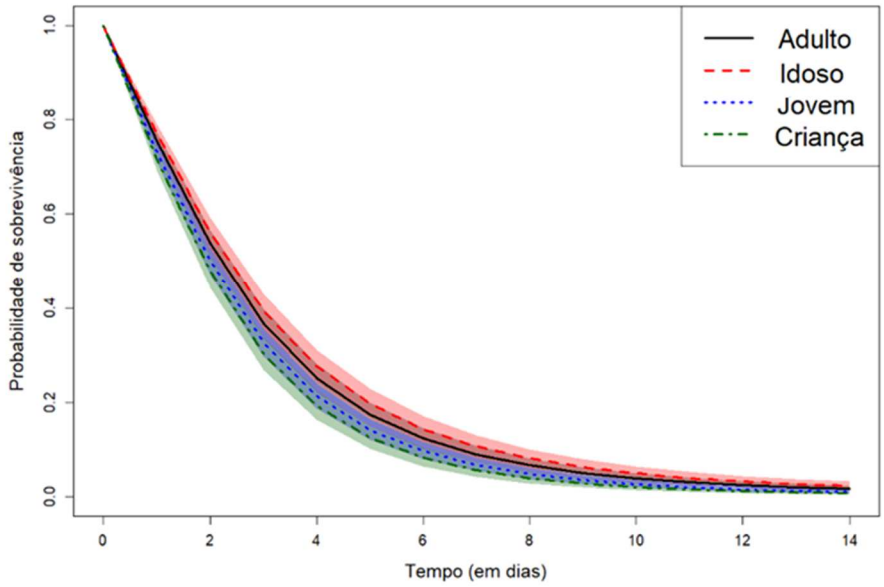
(a) Analfabeto (b) Ensino Fundamental I

(c) Ensino Fundamental II (d) Ensino Médio

Fonte - Elaborada pelos autores com base no SIVEP-Malária, 2021

No que se refere ao efeito da faixa etária, estima-se que crianças e jovens tenham o risco médio de diagnóstico de $exp\,(0{,}1741) = 1{,}1902$ e $exp\,(0{,}1107) = 1{,}1171$ vezes o risco dos adultos, respectivamente, enquanto idosos possuem uma razão de riscos de $exp\,(-0{,}0727) = 0{,}9299$ em relação ao risco dos adultos. Nos três casos, exponenciando-se os limites dos intervalos de credibilidade, obtém-se intervalos estritamente maiores do que 1 para crianças e jovens, e estritamente menores do que 1 para idosos, indicando razões importantes entre esses riscos, ou seja, efeito importante da variável faixa etária.

Figura 5 – Médias e intervalos de credibilidade de 95% para as distribuições *a posteriori* de $S_{x_{ij}(t)}$ por Faixa etária. O indivíduo fixado é analfabeto, mulher, indígena e não foi infectado pelo protozoário *P. Falciparum*



Fonte - Elaborada pelos autores com base no SIVEP-Malária, 2021

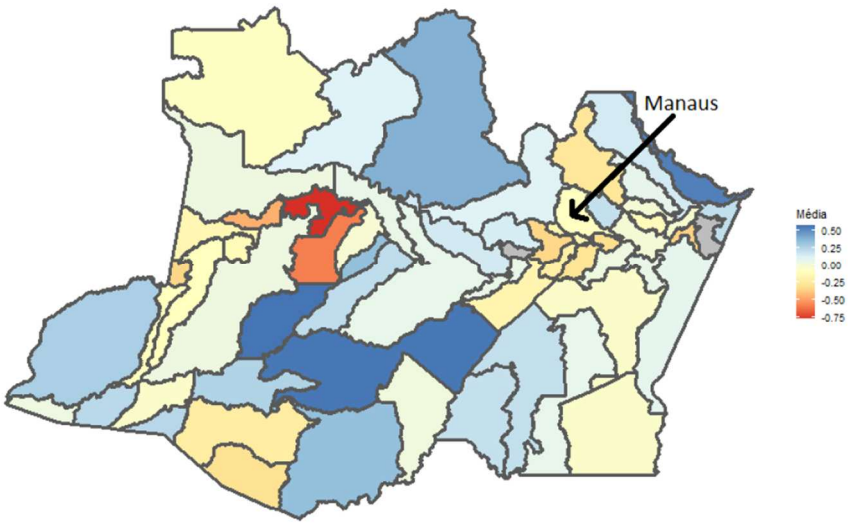
Em relação às variáveis envolvidas no termo de interação, exponenciando-se vários dos limites dos intervalos de credibilidade associados, obtém-se intervalos que não contêm o 1, indicando efeito importante desse termo de interação do modelo. Portanto, os efeitos de cor/raça e escolaridade devem ser interpretados de forma conjunta. Estima-se que, em média, um indivíduo indígena e analfabeto tenha o risco médio de diagnóstico de $exp\,(0{,}5057) = 1{,}6582$ vezes o risco de um indivíduo branco ou amarelo e também analfabeto. Ou seja, dado que o indivíduo é analfabeto, o fato dele ser indígena, ao invés de ser branco ou amarelo, aumenta em 65% o risco de ele ser diagnosticado com malária em um dado instante de tempo, dado que esse diagnóstico ainda não tenha ocorrido.

As curvas de sobrevivência ajustadas refletem a análise das distribuições *a posteriori* dos efeitos. Na Figura 4 fica claro que indígenas têm diagnóstico mais rápido, seguido pelos negros. Porém, na Figura 4(a), especificamente, levando-se em consideração indivíduos analfabetos, a distância entre as curvas para indígenas e as outras raças é muito mais discrepante. Analisando na Figura 5 as curvas de sobrevivência para indivíduos

de faixas etárias distintas, é possível observar que quanto mais jovem o indivíduo, menor é a sua sobrevida ao evento (diagnóstico), ou seja, mais rápido é o seu diagnóstico.

Apesar de parte da variabilidade no tempo de diagnóstico estar explicada no modelo pelas variáveis consideradas, a Figura 6 indica que existem covariáveis variantes no espaço que não foram consideradas no estudo. A distribuição a posteriori de τ^2 teve média estimada em $0{,}36373$ e intervalo de credibilidade de 95% de $(0{,}2245; 0{,}5966)$, o que reforça essa tese, pois na ausência de dependência para os tempos de diagnóstico de indivíduos do mesmo município, $\tau^2 \to 0$.

Figura 6 – Mapa com as médias *a posteriori* dos parâmetros v_i para os municípios do estado do Amazonas

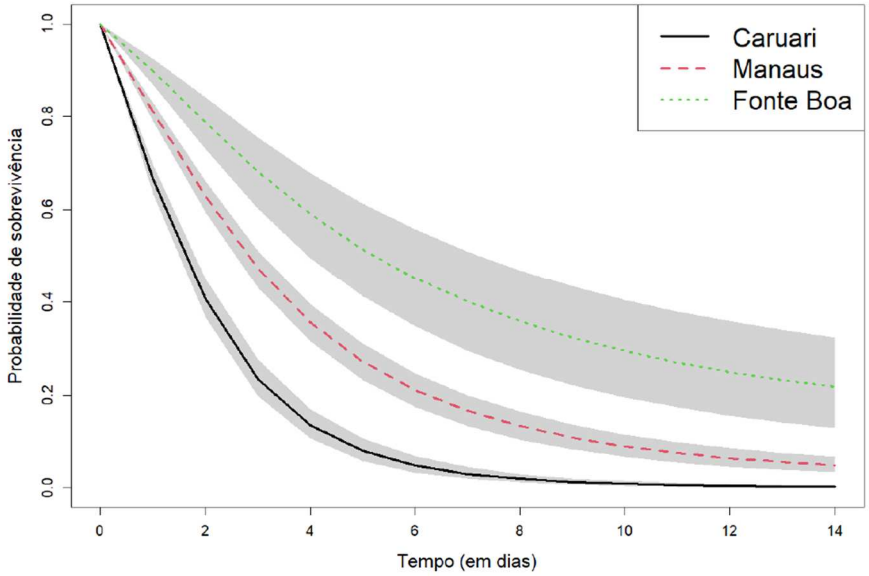


Fonte - Elaborada pelos autores com base no SIVEP-Malária, 2021

Entre as covariáveis ausentes do modelo, podem estar características epidemiológicas da malária de cada região do estado, visto que pela literatura (Braz et al., 2014), a dinâmica das infecções e epidemias da doença possui características espaciais muito influentes. Outra hipótese é que a variabilidade espacial não explicada esteja relacionada a condições dos sistemas de saúde de cada município. Com base na literatura sobre o tema (Garnelo et al., 2017), existe uma relação de dependência nos municípios próximos de Manaus devido ao atendimento de saúde fornecido na capital.

Na Figura 6 é possível identificar visualmente alguns pequenos agrupamentos de municípios. Um deles fica na região nordeste do Estado e se conecta com a hipótese levantada acima. Próximo de Manaus estão vários municípios com as médias a posteriori para v_i próximas, com cor amarela no mapa, indicando que pode existir alguma dinâmica que relaciona os tempos até o diagnóstico na região. Outro agrupamento observado fica no noroeste do Amazonas, o município de Fonte Nova com a menor média a posteriori do estado (–0, 7736) faz fronteira com Juruá (–0, 5884) e Tonantins (–0, 4577), respectivamente as segunda e terceira menores médias.

Figura 7 – Médias e intervalos de credibilidade de 95% para as distribuições *a posteriori* de $S_{x_{ij}(t)}$ para os municípios de Caruari, Fonte Boa e Manaus. O indivíduo fixado é analfabeto, homem, negro, adulto e infectado pelo protozoário *P. Falciparum*



Fonte - Elaborada pelos autores com base no SIVEP-Malária, 2021

Fixando as características de um indivíduo - e, portanto, os mesmos efeitos β associados - e variando o município de infecção i, é possível interpretar as fragilidades v_i. Na Figura 7 estão as curvas de sobrevivência ajustadas para um indivíduo com as mesmas características, mas assumindo que foi infectado em localidades distintas: nos municípios com a maior e menor médias *a posteriori* para o parâmetro de fragilidade vi, sendo eles Caruari e Fonte Boa, respectivamente. Manaus, a capital do Estado, também está na figura para referência. É visível como o aspecto espacial está relacionado ao comportamento das curvas de tempo até o diagnóstico. Pelos resultados do

modelo, o risco de diagnóstico é 281,86% maior no município Caruari do que em Fonte Boa.

6. CONCLUSÕES

A análise dos efeitos estimados para as covariáveis indica que os indígenas analfabetos recebem diagnóstico consideravelmente mais rápido que o resto da população. As causas desse comportamento não são claras, não é algo abordado diretamente na literatura sobre o tema. Uma hipótese é que seja consequência de ações históricas do governo voltadas à saúde dos povos originários. Alguns exemplos são o PCMAL e a criação da Secretaria Especial de Saúde Indígena em 2010, que presta atendimento médico a indígenas aldeados.

De forma mais discreta, indígenas com outros níveis de escolaridade também são diagnosticados mais rapidamente que pessoas de outras cores/raças. Também foi possível identificar que indivíduos mais jovens possuem risco de diagnóstico maior, e, portanto, estão menos sujeitos a serem diagnosticados tardiamente. As variáveis sexo e espécie do parasita não tiveram grande influência no tempo até diagnóstico.

Os resultados obtidos também indicam a validade da Hipótese 1. Tanto a análise exploratória, quanto os resultados do modelo reforçam a existência de dependência entre os tempos de diagnóstico para indivíduos infectados em um mesmo município.

Quanto à validade da Hipótese 2, a superioridade do modelo CAR com interações, levando-se em consideração o critério de seleção DIC, é um indício de que pode existir dependência do tempo de diagnóstico entre indivíduos de municípios vizinhos. Contudo, no contexto geral da análise, isso não é forte o suficiente para aceitar a segunda hipótese.

Para trabalhos futuros, seria interessante aprofundar algumas das conclusões deste trabalho. Através de uma pesquisa com abordagem qualitativa, poder-se-ia buscar quais as razões para que indígenas analfabetos recebam diagnóstico de malária tão rapidamente, quando comparado com indivíduos de outros níveis de escolaridade e raças. Essa proposta também poderia ser expandida para investigar mais profundamente a influência da faixa etária.

Outra abordagem é iterar o modelo deste estudo, incluindo mais covariáveis, com a intenção de reduzir a variabilidade que acabou por ser deslocada para o componente espacial. Uma proposta inicial é buscar indicadores dos sistemas de saúde locais, que possam adicionar ao modelo um contexto sobre a qualidade do atendimento de saúde disponível aos cidadãos de cada localidade.

Uma outra forma de expandir a análise seria utilizar dados de outros estados da Região Amazônica, além do Amazonas. Em praticamente toda a Região o tema malária possui grande relevância. Outros padrões podem ser encontrados em outras localidades, onde tanto a dinâmica da doença, quanto a composição demográfica da população são diferentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Araújo, J. V. B., Teles, V. M., Souza, M. C. A., de Paula, D. H. O., Oliveira, R. B. S., de Brito, P. V. A., dos Santos, V. S., Brito, P. L. A., Lobo, G. S., Pinheiro, P. G. T., Barros, K. T. S. & da Rocha, F. H. B. P. (2024). Perfil epidemiológico da malária no Brasil nos anos de 2018 a 2023. Journal of Medical and Biosciences Research, 1 (4), 457-464.

Banerjee, S., Wall, M. M. & Carlin, B. P. (2003). Frailty modeling for spatially correlated survival data, with application to infant mortality in Minnesota. Biostatistics, 4(1), 123–142.

Bedrick, E. J., Christensen, R. & Johnson, W. (1996). A New Perspective on Priors for Generalized Linear Models. Journal of the American Statistical Association, 91(436), 1450–1460.

Bivand, R.S., Pebesma, E. & Gomez-Rubio, V. (2013). *Applied spatial data analysis with R* (2a ed.) NY: Springer. Disponível em: <https://asdar-book.org/>.

Braz, R.M. (2013). Monitoramento da incidência da malária na Amazônia Brasileira utilizando algoritmo automatizado. (Tese de Doutorado). Universidade de Brasília (UnB), Brasília.

Braz, R.M., Guimarães, R.F., Júnior, O.A.C. & Tauil, P. L. (2014). Dependência espacial das epidemias de malária em municípios da amazônia brasileira. Revista Brasileira de Epidemiologia, 17, 615–628.

Castro, M.C., Sawyer, D.O. & Singer, B.H. (2007). Spatial patterns of malaria in the amazon: implications for surveillance and targeted interventions. Health & place, Elsevier, 13(2), 368–380.

Cox, D. R. (1972). Regression models and life tables. Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological). 34(2), 187-202.

Fundação Nacional de Saúde (2001). *Manual de Terapêutica da Malária*. 2001. Brasília: Ministério da Saúde.

Garnelo, L., Sousa, A.B.L. & Silva, C.O. (2017). Health regionalization in Amazonas: Progress and challenges. Ciência & saude coletiva, SciELO Public Health, 22, 1225–1234.

Geweke, J. (1992). Evaluating the accuracy of sampling-based approaches to calculating posterior moments. In: Bernardo, J.M., Berger, A.P., Dawid, A.P. & Smith, A.F.M. Bayesian Statistics 4: Proceedings of the Fourth Valencia International Meeting, Dedicated to the memory of Morris H. DeGroot, 1931-1989. (Oxford, 1992; online edn, Oxford Academic, 31 Oct. 2023).

Greenwood, B. M., Fidock D. A., Kype, D. E., Kappe, S. H. I. Alonso, P. L , Collins, F. H. & Duffy, P. E. (2008). Malaria: progress, perils, and prospects for eradication. The Journal of Clinical Investigation, 118(4), 1266–1276.

Henderson, R., Shimakura, S., & Gorst, D. (2002). Modeling spatial variation in leukemia survival data. Journal of the American Statistical Association, 97(460), 965–972.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (2020). Regiões de influência das cidades. Rio de Janeiro: IBGE, 192p.

Li, Y., Ryan, L. (2002). Modeling spatial survival data using semiparametric frailty models. Biometrics, 58(2), 287–297.

Li, Y., Mallick, S. K., Wang, N., Yu, J. & Zeng, T. (2025). Deviance Information Criterion for Bayesian model selection: Theoretical justification and applications. Journal of Econometrics, In press.

Lima, I.S.F., Duarte, E.C. (2017) Factors associated with timely treatment of malaria in the Brazilian amazon: A 10-year population-based study. Rev Panam Salud Publica, Pan American Health Organization, 41.

Loiola, C.C.P., Silva, C.J.M. & Tauil, P.L. (2002). Controle da malária no Brasil: 1965 a 2001. Revista Panamericana de Salud Pública, 11.

Machado, R. L. D. (2021). O impacto da COVID-19 na malária. Revista Brasileira de Análises Clínicas. Disponível em <https://www.rbac.org.br/artigos/o-impacto-da-covid-19-na-malaria/>.

Ministério da Saúde (2022). Constatada redução de casos de malária na Região Amazônica. Boletim Epidemiológico da Malária – Região Amazônica. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2022/11/constatada-reducao-de-casos-de-malaria-na-regiao-amazonica>.

Ministério da Saúde (2025). Dados para o Cidadão, Malária - Brasil. Disponível em: <https://public.tableau.com/app/profile/mal.ria.brasil/viz/Dadosparacidado_2019 25_03_2020/Incio>. Acesso em: 25 de abr. de 2025.

Mioto, L.D., Galhardi, L.C.F., Amarante, M.K. (2012). Aspectos parasitológicos e imunológicos da malária. Biosaúde, 14(1), 42–55.

Mousa, A., Al-Taiar, A., Anstey, N.M., Badaut, C., Barber, B.E., Bassat, Q., Challenger, J. D., Cunnington, A.J., Datta, D., Drakeley, C., Ghani, A.C., Gordeuk, V.R., Grigg, M.J., Hugo, P., John, C.C., Mayor, A., Migot-Nabias, F., Opoka, R.O., Pasvol, G., Rees, C., Reyburn, H., Riley, E.M., Shah, B.N., Sitoe, A., Sutherland, C.J., Thuma, P.E., Unger, S.A., Viwami, F., Walther, M., Whitty, C.J.M., William, T. & Okell, L.C. (2020). The impact of delayed treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria on progression to severe malaria: A systematic review and a pooled multicentre individual-patient meta-analysis. PLoS Med, Public Library of Science, 17(10), 150.

Ojiambo, P., Kang, E. (2013). Modeling spatial frailties in survival analysis of cucurbit downy mildew epidemics. Phytopathology, 103(3), 216–227.

Organização Mundial da Saúde (2023). *Guidelines for the treatment of malaria*. World Health Organization (WHO).

Padilha, M.A.O., Melo, J.O., Romano, G., Lima, M.V.M., Alonso, W.J., Sallum, M.A.M. & Laporta, G.Z. (2019). Comparison of malaria incidence rates and socioeconomic-environmental factors between the states of Acre and Rondônia: a spatio-temporal modelling study. Malaria Journal, BioMed Central, 18(1), 1–13.

Pérez-Castro, E., Guzmán-Martínez, M., Godínez-Jaimes, F. Reyes-Carreto, R., Vargas-de-León, C. & Aguirre-Salado, A. I. (2024). Spatial Survival Model for COVID-19 in México. Healthcare, 12, 306.

Pan, C., Cai, B., Wang, L., & Lin, X. (2014). Bayesian semi-parametric model for spatial interval-censored survival data. Computational Statistics & Data Analysis, 74, 198–209.

Pereira, R.H.M., Gonçalves, C.N. (2022). *geobr*: Download Official Spatial Data Sets of Brazil. [S.l.]. R package version 1.7.0. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=geobr>.

Poespoprodjo, J.N., Douglas, N.M., Ansong, D., KHO, S., Anstey, N.M. (2023) Malaria. The Lancet, 402(10419), 2328 - 2345

R Core Team. (2021) R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria. Disponível em: <https://www.R-project.org/>.

Regassa, H., Taffere, G.R. & Gebregergs, G.B. (2018). Delay in malaria diagnosis and treatment and its determinants among rural communities of the Oromia special zone, Ethiopia: facility-based cross-sectional study. Journal of Public Health, 26, 339-344.

Seo, J. I., & Kim, Y. (2022). Semiparametric spatial frailty modeling for survival data based on copulas. Communications in Statistics - Simulation and Computation, 53(8), 3748–3757.

Silva Júnior, E.F., Santos, F.R. D'Ávila, F.A. (2020). Malária em residentes da área urbana em três municípios da Amazônia brasileira, no primeiro semestre dos anos de 2019 e 2020. Boletim Epidemiológico - Malária 2020. Número especial, 93-96.

Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (2021). Impacto da Covid-19 na notificação de Doenças Tropicais Negligenciadas. Disponível em <https://sbmt.org.br/impacto-da-covid-19-na-notificacao-de-doencas-tropicais-negligenciadas/>.

Sonkong, K., Chaiklieng, S., Neave, P. & Suggaravetsiri, P. (2015). Factors affecting delay in seeking treatment among malaria patients along Thailand-Myanmar border in Tak Province, Thailand. Malaria Journal, BioMed Central, 14(1), 3.

Therneau, T. M., Grambsch, P. M. (2000). Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. Springer-Verlag Inc.

Tiruneh, M., Gebregergs, G.B. & Birhanu, D. (2018). Determinants of delay in seeking treatment among malaria patients in Dera district, northwest Ethiopia: A case control study. African Health Sciences, 18(3), 552–559.

Zhao, L., Hanson, T. E. & Carlin, B. P. (2009). Mixtures of Polya trees for flexible spatial frailty survival modelling. Biometrika, 96(2), 263-276.

Zhou, H., Hanson, T. (2018). A unified framework for fitting bayesian semiparametric models to arbitrarily censored survival data, including spatially referenced data. Journal of the American Statistical Association, Taylor Francis, 113(522), 571–581.

Zhou, H., Hanson, T. & Zhang, J. (2020). *spBayesSurv*: Fitting Bayesian spatial survival models using R. Journal of Statistical Software, 92(9), 1–33.