

## MALÁRIA: IMUNOPATOGÊNESE E DESAFIOS DE CONTROLE EM ÁREAS ENDEMICAS - REVISÃO DE LITERATURA

### MALARIA: IMMUNOPATHOGENESIS AND CONTROL CHALLENGES IN ENDEMIC AREAS - LITERATURE REVIEW

Sarah Maria de Sousa<sup>1</sup>  
João Vitor Santos de Oliveira<sup>2</sup>  
Nara Rúbia Souza<sup>3</sup>

**RESUMO:** O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura. A malária é provocada por protozoários do gênero *Plasmodium*, que são disseminados por mosquitos da espécie *Anopheles*, especialmente o *Anopheles darlingi* no Brasil. O ciclo de vida do parasita consiste em invadir os glóbulos vermelhos após a transmissão pelo mosquito, levando à infecção. A enfermidade representa um sério desafio à saúde pública, particularmente na Amazônia, que abriga a maior parte dos casos no Brasil devido às condições ambientais propícias. A malária provoca uma reação imunológica no hospedeiro, no entanto, em fases avançadas, essa resposta pode se tornar excessiva, resultando em imunopatogenia. Em termos clínicos, a anemia é uma complicação frequente, resultante do dano aos glóbulos vermelhos infectados. No Brasil, existem políticas públicas como o Plano Nacional de Eliminação da Malária (PNEM), que tem como objetivo erradicar a enfermidade até 2035. As estratégias de controle englobam o monitoramento epidemiológico, o controle do mosquito transmissor, além do aprimoramento no diagnóstico e tratamento, com foco especial nas populações mais suscetíveis.

4247

**Palavras-chave:** Hemoparasitose. Malária. Vacina da malária. Resposta imune na malária. Doenças negligenciadas.

**ABSTRACT:** This work is a literature review. Malaria is caused by protozoa of the genus *Plasmodium* and transmitted by mosquitoes of the genus *Anopheles*, with *Anopheles darlingi* being the primary vector in Brazil. The parasite's life cycle involves the invasion of red blood cells, leading to infection. Malaria remains a significant public health issue, particularly in the Amazon, where most cases occur due to favorable environmental conditions. The host immune response can become excessively activated in severe stages, resulting in immunopathology. Clinically, anemia is a frequent complication caused by the destruction of infected red blood cells. Brazil has implemented public policies, such as the National Malaria Elimination Plan (PNEM), aiming to eradicate the disease by 2035. Control strategies focus on epidemiological surveillance, vector management, and improving diagnosis and treatment, with particular attention to vulnerable populations.

**Keywords:** Hemoparasitosis. Malaria. Malaria vaccine. Immune response in malaria. Neglected diseases.

---

<sup>1</sup>Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário LS.

<sup>2</sup>Graduando em Biomedicina pelo Centro Universitário LS.

<sup>3</sup>Professora orientadora do Centro universitário LS.

## 1 INTRODUÇÃO

A malária é considerada uma das doenças de maior impacto na morbidade e na mortalidade das populações das regiões tropicais e subtropicais do mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), foram registrados 247 milhões de casos de malária em 2021, distribuídos em 84 países endêmicos. Desses casos, 17% foram atribuídos ao *Plasmodium falciparum* e malária mista, enquanto os outros 83% foram causados por *Plasmodium vivax* e outras espécies (OMS, 2021). No Brasil, a região amazônica concentra 99% dos casos nativos, sendo considerada a principal área endêmica do país (Brasil, 2021).

A doença é causada por protozoários do gênero *Plasmodium* e transmitida pela picada da fêmea infectada do mosquito *Anopheles*. O quadro clínico da malária depende da espécie do *Plasmodium* infectante, mas geralmente é caracterizado por febre, cansaço, mal-estar, enjôo, cefaléia, dores no corpo e tontura (Fiocruz, 2021).

Devido sua alta incidência em países pobres e sua quase erradicação em países desenvolvidos, a OMS classificou a malária como uma doença negligenciada (Onody, 2022), da qual constitui um grupo heterogêneo de enfermidades que apresentam algumas características no que se refere às condições sociais. Devido sua pouca mobilização política, as doenças tropicais negligenciadas recebem pouca atenção da indústria farmacêutica, resultando em baixo investimento no desenvolvimento de novos fármacos e vacinas (Brasil, 2020).

4248

A Campanha de Acesso a Medicamentos Essenciais de Médicos Sem Fronteiras e o Grupo de Trabalho em Medicamentos para Doenças Negligenciadas, em 2001, publicaram um estudo com um mapeamento dos esforços de Pesquisa e Desenvolvimento para as chamadas doenças tropicais negligenciadas e o diagnóstico foi muito claro: havia pouco ou nenhum esforço para essas doenças empreendido pelas empresas farmacêuticas. No estudo foi evidenciado que a OMS e outras iniciativas buscaram equilibrar propriedade intelectual, inovação e saúde pública (Brasil, 2017).

Com o passar dos anos e os avanços científicos, intensificaram as pesquisas e desenvolvimento para tratamento da malária. Uma vacina foi licenciada para uso até o momento e trata-se da RTS,S/AS01 para malária *falciparum*. Está em uso em alguns programas piloto na África, tem eficácia modesta e vem sendo considerada uma ferramenta a mais para o controle da doença em áreas hiper endêmicas (Brasil, 2020).

Ainda assim, em populações mais pobres e vulneráveis, a malária tem um impacto devastador devido às dificuldades ou à escassez de ações de controle, diagnóstico e tratamentos adequados. No Brasil, o Ministério da Saúde considera a malária uma "doença socialmente determinada". Isso significa que as condições sociais, econômicas e ambientais possuem uma relação direta com a incidência da doença, tornando-a um problema de saúde pública no Brasil (Brasil, 2021). Neste presente trabalho, ressaltamos sua relevância epidemiológica, abordando aspectos clínicos e a resposta imunológica inata e adquirida da doença, em um cenário que impõe grandes desafios para a eliminação da doença no país.

## 2 METODOLOGIA

Para a elaboração deste trabalho foi realizada a leitura e análise de artigos científicos, teses de doutorado e mestrado, ambos pesquisados nas plataformas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO, MEDLINE/PubMED. O uso das palavras chaves acima, otimizou e melhor filtrou as informações, obtendo aproximadamente 83 resultados. Não incluímos na confecção do trabalho pesquisas relacionadas à resposta neurológica, com alta especificidade em um grupo de defesa, com datas inferiores a 2010 e com aspectos clínicos sem atualização periódica.

4249

## 3 DESENVOLVIMENTO

### 3.1 Compreendendo o agente etiológico

A malária é causada pelo protozoário do gênero *Plasmodium* sp., com cinco espécies que infectam o homem: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium knowlesi*. O processo patogênico é diferenciado, inicia-se após a inoculação do parasito na corrente sanguínea pelo inseto vetor (Guimarães, 2017).

Os mosquitos vetores da malária – conhecidos como mosquito-prego – pertencem ao gênero *Anopheles meigen*. Existem aproximadamente 400 espécies pertencentes ao gênero, mas a espécie *Anopheles darlingi* é o principal agente transmissor da malária no Brasil (Morais, 2021). A variação sazonal nas condições climáticas pode influenciar a sazonalidade de mosquitos, afetando a transmissão de doenças. A presença de reservatórios de água estagnada, como poças, rios e lagos, desempenham um papel fundamental na ecologia de *Anopheles*, fornecendo locais de reprodução de ideias para as fêmeas depositarem seus ovos (Fonseca, et al. 2023).

### 3.2 Ciclo de vida do *Plasmodium*

Os mosquitos ingerem os gametócitos de *Plasmodium* durante o repasto sanguíneo em um hospedeiro vertebrado infectado e adquirem sua forma infecciosa (esporozoítos) dentro de suas glândulas salivares. A esporogonia no mosquito dura aproximadamente 10 a 20 dias e o mosquito permanece infeccioso por 1 a 2 meses. A fase de esquizogonia inicia-se com a inoculação do parasita no sangue do hospedeiro vertebrado por meio da picada de uma fêmea do mosquito do gênero *Anopheles* (Nogueira; Estólio, 2010).

A segunda fase é chamada de eritrocítica, iniciada quando os merozoítos tissulares que são liberados na corrente sanguínea invadem os eritrócitos e estabelecem a infecção. Os parasitas aderem à superfície dos eritrócitos formando um vacúolo, conseguindo assim, alcançar o meio intracelular (Dias, 2017).

### 3.3 Epidemiologia da Malária

Bruna e colaboradores (2020) descreve que a Organização Mundial da Saúde considera a malária o maior problema de saúde pública em muitos países em desenvolvimento. A região com mais casos da malária é o continente africano, logo em seguida o Norte do Brasil, com a região Amazônica destacando-se no avanço de casos (Brandão, 2021).

4250

A grande maioria dos casos de malária no Brasil (99,8%) está concentrada na bacia amazônica, que contém os maiores remanescentes de florestas equatoriais do país (Rosa, *et al.* 2020). Os fatores combinados na região amazônica que favorecem a transmissão da doença e dificultam as medidas de prevenção e de controle, incluem: **a)** o calor, a umidade e as coleções hídricas abundantes são elementos que propiciam condições para o desenvolvimento do mosquito vetor; **b)** os aspectos antrópicos relacionadas à habitação; **c)** as dificuldades para plena operacionalização de programas de borrifação de inseticidas e **d)** dispersão demográfica da área (Gomes, *et al.* 2018).

Segundo dados apresentados até 2023, há variações entre as regiões brasileiras e faixa etária de 20 a 39 anos. A região Norte supera todas as outras com 79,62% de casos com elevada incidência em 2013, já a região Centro-Oeste, com 99 indivíduos internados por malária em 2021, representa 1,17% de casos (Bastos, *et al.* 2024)

A epidemiologia da malária na Amazônia Legal tem sido mais estudada ao longo dos anos, porém a doença ocorre disseminada fora desta região, inclusive em estados mais urbanizados e industrializados, sendo escassos os estudos que descrevem sua característica de ocorrência na área extra-amazônica. Sendo necessário focar a atenção para fora da região endêmica do país, que compreende 17 estados e o Distrito Federal, visando compreender a evolução e disseminação da doença, tendo mais controle sobre ela (Braz, *et al.* 2020)

### 3.4 Resposta Imunológica

A infecção pela malária ocorre em duas fases, inicialmente no fígado através da picada de um mosquito, transportando esporozoítos, e posteriormente, no sangue através da invasão dos glóbulos vermelhos pelos merozoítos liberados dos hepatócitos infectados (Gowda; Wu, 2018).

A resposta do hospedeiro à malária inclui uma ampla variedade de mecanismos intrínsecos e sistêmicos celulares, mas as respostas iniciais em um hospedeiro ingênuo são impulsionadas principalmente por reações inespecíficas (Penha, 2018).

A inflamação sistêmica é um evento central nas diversas síndromes associadas à malária. É causada pela ativação excessiva da imunidade inata e, basicamente induzida por mediadores pró-inflamatórios, principalmente por citocinas pró-inflamatórias (Hirako, 2016). Suas respostas são suficientemente fortes contra antígenos pré-eritrocíticos, os estudos em humanos mostram que as respostas de IFN- $\gamma$  induzidas pelos eritrócitos infectados associam-se com riscos reduzidos de febre e episódios de malária clínica (Silva, 2014).

Não é claro o período de persistência dos anticorpos no sangue quando o sistema imune do indivíduo deixa de ser estimulado pelo contato com o parasita (Calisto, 2015). Observa-se que nos estágios iniciais da doença, há um quadro de imunossupressão que favorece a implantação e o desenvolvimento da doença. Porém, nos estágios mais graves da doença, observa-se a hiper expressão do sistema imune, evoluindo para uma imunopatogenia, que é a principal responsável nas mortes por malária (Basílio, *et al.* 2019).

### 3.5 Os Receptores da Malária

A ativação de PRRs desencadeia vias de sinalização diferentes, culminando na eliminação do patógeno. Os receptores do tipo Toll detectam PAMPs na membrana dos endossomas ou na superfície celular (Hirako, 2016).

As células imunes inatas podem ser ativadas por vários padrões moleculares que resultam na liberação de várias citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- $\alpha$  e interleucina 1 $\beta$ , levando à patologia sistêmica e a muitos dos sintomas da malária, como a febre (Long; Zavala, 2017). O DNA do parasita entra nos endossomos das Células Dendríticas e dos Macrófagos através da absorção fagocitária e por sensores de DNA no citosol (Gowda; Wu, 2018).

### 3.6 Aspectos Clínicos e Laboratoriais da Malária

O diagnóstico eficiente é crucial para a melhora no quadro da malária. Mesmo com avanços tecnológicos, ainda é utilizado o padrão ouro da gota espessa (GE) pois concentra-se maior quantidade de sangue desmembrado em uma área pequena, aumentando a probabilidade de encontrar parasitos (Carvalho, *et al.* 2023)

4252

A gota espessa permite a identificação do plasmódio e o grau de parasitemia é essencial para a detecção dele. Podem ser realizados, ainda, exames complementares como o PCR (Reação em Cadeia de Polimerase), Elisa e teste rápidos para detectar antígenos (Reis, 2016)

Em um estudo publicado em 2010, foi relatado, com base nos dados de prontuários disponibilizados pela Divisão de Arquivos Médicos e Estatística do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) que o perfil laboratorial dos pacientes internados por malária apresentou hematimetria baixa, hematócrito baixo e plaquetopenia (Costa, *et al.*, 2013)

A anemia constitui um dos parâmetros clínicos que desperta a atenção clínica pois está intimamente relacionada à presença do plasmódio nos eritrócitos, que ao se multiplicar por esquizogonia promove a lise dessas células, com subsequente invasão de novos eritrócitos (Ventura, 2010)

A anemia associada à malária é descrita como microcítica e hipocrômica, pois nas regiões endêmicas é comum a deficiência de ferro. Após a invasão do *plasmodium*, o RDW

apresenta-se aumentado. Essa variação é atribuída à infecção de células vermelhas principalmente por *P. vivax*, que torna os eritrócitos macrocíticos. O leucograma apresenta leucopenia, podendo estar associado à localização atípica dos leucócitos na circulação periférica (Mendes, 2022)

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil, mesmo que a maioria dos casos de malária estejam concentrados na Amazônia, há uma necessidade crescente de estudar sua disseminação em áreas extra-amazônicas, considerando as variações epidemiológicas entre regiões, faixas etárias e aspectos socioeconômicos e ambientais.

O desafio de controlar a doença, especialmente em áreas endêmicas como a Amazônia, exige uma compreensão integrada de vigilância em saúde, controle vetorial, aprimoramento do diagnóstico para atenuar a disseminação da doença e reduzir sua mortalidade.

O manejo da malária requer uma abordagem multidisciplinar, que englobe desde a vigilância epidemiológica até o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico e tratamento mais eficazes, além de propostas de políticas públicas, como o Plano Nacional de Eliminação da Malária (PNEM) – que visa eliminar a malária do país até 2035 – e o Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária (PNCM) ambas conduzidas pelo Ministério da Saúde. Os projetos, além de evidenciar a necessidade de controle da doença, também desperta a precisão de observar com mais cautela o atendimento à população mais carente e mais afetada.

É indispensável ressaltar que a atualização contínua dos profissionais de saúde, o entendimento dos mecanismos da resposta imunológica e do ciclo de vida dos plasmódios é fundamental para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção – como a vacinação em grupos prioritários – diagnóstico e tratamento da doença.

## REFERÊNCIAS

BASÍLIO, Gabriel Ferraz Campos, et al. **Qual o papel do sistema imune nas mortes por malária?** Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil. Revista de Patologia do Tocantins, v. 6 p. 58-62, 2019.

BASTOS, Alexandre Augusto Santos, et al. **Perfil epidemiológico de internações e óbitos por malária no Brasil, entre 2013 e 2023**. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences. Vol. 6, Issue 9 (2024), p. 2102-2116.

BORGES DA SILVA, H. **Mecanismos efetores da resposta imune à malária experimental**. 2014. (137 f). [Tese (Doutorado em Imunologia)] - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

Brasil. Ministério da Saúde. **Doenças Socialmente Determinadas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BRAZ, Rachel Pereira, et al. - **Caracterização dos casos de malária na região extra-amazônica brasileira entre 2012 a 2017** - Journal of Management & Primary Health Care, 2020.

CAROLE A. LONG AND FIDEL ZAVALA; **Respostas imunológicas na malária** - Departamento de Microbiologia Molecular e Imunologia, Escola Bloomberg de Saúde Pública, Universidade Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, 2017.

CARVALHO, Crislene Costa; OLIVEIRA, Greiciele Lima; ANTUNES, Ygor Riquelme. **Malária e a eficácia diagnóstica para o controle da doença**. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.9, n.5, p.16680-16698, maio, 2023.

COSTA, Allyson Guimarães da et al. **Influência da infecção por *Plasmodium vivax* nos marcadores hematológicos e hepáticos em pacientes de um município da Região Amazônica brasileira**. Rev Pan-Amaz Saude, Ananindeua, v. 8, n. 2, p. 11-19, jun., 2017.

4254

D. CHANNE GOWDA E XIANZHU WU - **Mecanismos na imunidade inata Reconhecimento e sinalização de parasitas Respostas à malária**. Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade Estadual da Pensilvânia, Estados Unidos, 2018.

DIAS, Rosa Maria. **Perfil lipídico e aspectos nutricionais de crianças e adolescentes com malária por *Plasmodium vivax*, no município de Anajás-PA**. Biblioteca do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, p. 10, 2017.

FONSECA, E. da C.; DAVID, E. dos S.KOMNINAKIS, S. V.; SOUTO, R. N. P. **Diversidade, distribuição e aspectos ecológicos das espécies de Anopheles Vetores de Malária, em comunidades agroextrativistas do município de Mazagão, Amapá, Brasil**. Cuadernos de Educación y Desarrollo, [S. l.], v. 15, n. 11, p. 15047-15063, 2023.

Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Instituto de Infectologia Emílio Ribas. **Sintomas da Malária**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2021.

GAMA, Judy Karoline Brandão, CHALKIDIS, Hipócrates. **Perfil epidemiológico da Malária**. UNAMA - Santarém, Pará. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 12, p. 3, 2021.

GOMES, Andréia Patrícia, et al. - **A infecção pelo gênero *Plasmodium*: epidemiologia, profilaxia e controle no Brasil** - Vittalle - Revista de Ciências da Saúde, v. 30, n. 2, 2018.



MENDES, Clebson Rodrigues de Jesus. **Aspectos clínicos e laboratoriais no diagnóstico da malária.** Academia de Ciência e Tecnologia. São José do Rio Preto, 2022.

MONTEIRO, Maria Rita de Cassia Costa; RIBEIRO, Mayani Costa; FERNANDES, Suellen Costa. **Aspectos clínicos e epidemiológicos da malária em um hospital universitário de Belém, Estado do Pará, Brasil.** Rev Pan-Amaz Saude, Ananindeua, v. 4, n. 2, p. 33-43, jun. 2013.

NOGUEIRA, Fátima; ROSÁRIO, Virgílio Estólio do. **Métodos para avaliação da atividade antimalárica nas diferentes fases do ciclo de vida do Plasmodium.** Rev Pan-Amaz Saude, Ananindeua, v. 1, n. 3, p. 109-124, set. 2010.

Organização Mundial Da Saúde. **World Malaria Report 2021.** Genebra: OMS, 2021.

Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico de Malária 2021.** Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

PENHA-GONÇALVES, Carlos. **Genetics of malaria inflammatory responses: a pathogenesis perspective.** Frontiers in immunology, v. 10, p. 1771, 2019.

REIS, Ana Caroline Vieira. **Malária: aspectos gerais e principais alterações hematológicas – uma revisão.** Academia de Ciências e Tecnologia. S.d.

ROBERTO N. Onody. **Malária – uma doença negligenciada.** Instituto de Física de São Carlos. Universidade de São Paulo. São Paulo, Brasil, 2022.

TORRES, Rosália Moraes et al. **Malária na Atenção Primária à Saúde.** Acervo do Centro de Tecnologia em Saúde, Universidade Federal de Minas Gerais, v. 8, p. 18, 2021.

VENTURA, A.M.R.S. **Anemia da Malária por Plasmodium vivax: Estudo Clínico e Laboratorial em Crianças e Adolescentes.** [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2010.

WOLFARTH-COUTO, B.; FILIZOLA, N.; DURIEUX, L.. **Padrão sazonal dos casos de malária e a relação com a variabilidade hidrológica no Estado do Amazonas, Brasil.** Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 23, p. e200018, 2020.