Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

doi.org/10.51891/rease.v12i11.32382

RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA DE *PLASMODIUM VIVAX* NA AMAZÔNIA E SEUS IMPACTOS NA SAÚDE MATERNO-FETAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

DRUG RESISTANCE OF PLASMODIUM VIVAX IN THE AMAZON AND ITS IMPACTS ON MATERNAL-FETAL HEALTH: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

Maria Jocivane da Silva Gomes[1]
Silas dos Santos Rocha Junior[2]
Gabriel de Oliveira Rezende[3]

RESUMO: A malária causada por Plasmodium vivax permanece como importante problema de saúde pública na Amazônia brasileira, especialmente entre gestantes, grupo mais vulnerável às complicações maternas e fetais decorrentes da infecção. Evidências recentes sugerem redução da sensibilidade à cloroquina em algumas áreas endêmicas, associada à ocorrência de mutações em genes candidatos à resistência medicamentosa, como pvcrt-o e pvmdr1. Durante a gestação, o manejo terapêutico torna-se mais complexo devido à contraindicação da primaquina e da tafenoquina, fármacos essenciais para a eliminação dos hipnozoítos hepáticos responsáveis pelas recaídas da doença. Nesse contexto, a persistência das formas latentes do parasito favorece episódios recorrentes de infecção e contribui para a manutenção da transmissão. O objetivo deste estudo foi analisar as evidências científicas sobre a resistência medicamentosa de Plasmodium vivax na Amazônia brasileira e seus impactos na saúde materno-fetal. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada a partir de artigos científicos e documentos técnicos publicados entre 2021 e 2026, selecionados nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS (via BVS) e Web of Science. Os estudos analisados indicaram que as limitações terapêuticas durante a gestação estão associadas ao aumento do risco de anemia materna, restrição do crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer e prematuridade. Além disso, a implementação da tafenoquina associada à testagem para deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) mostrou potencial para reduzir recaídas em indivíduos elegíveis. Conclui-se que o enfrentamento da malária por P. vivax na Amazônia requer integração entre vigilância epidemiológica, monitoramento molecular, diagnóstico precoce e desenvolvimento de alternativas terapêuticas seguras para gestantes.

Palavras-chave: Plasmodium vivax. Malária gestacional. Resistência à cloroquina. Deficiência de G6PD. Amazônia brasileira.

ABSTRACT: Malaria caused by Plasmodium vivax remains an important public health problem in the Brazilian Amazon, especially among pregnant women, the group most vulnerable to the maternal and fetal complications of the infection. Recent evidence suggests reduced sensitivity to chloroquine in some endemic areas, associated with mutations in candidate drug-resistance genes, such as pvcrt-o and pvmdr1. During pregnancy, therapeutic management becomes more complex because primaquine and tafenoquine, drugs essential for eliminating the hepatic hypnozoites responsible for relapses, are contraindicated. In this context, the persistence of the latent forms of the parasite favors recurrent episodes of infection and contributes to the maintenance of transmission. The aim of this study was to analyze the scientific evidence on drug resistance of Plasmodium vivax in the Brazilian Amazon and its impacts on maternal-fetal health. This is an integrative literature review based on scientific articles and technical documents published between 2021 and 2026, selected from the PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS (via BVS) and Web of Science databases. The studies analyzed indicated that therapeutic limitations during pregnancy are associated with an increased risk of maternal anemia,

[1] Graduanda em Biomedicina. Centro Universitário FAMETRO.
[2] Graduando em Biomedicina. Centro Universitário FAMETRO.
[3] Mestre. Professor. Orientador. Centro Universitário FAMETRO.

intrauterine growth restriction, low birth weight and prematurity. In addition, the implementation of tafenoquine combined with testing for glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency showed potential to reduce relapses in eligible individuals. It is concluded that addressing P. vivax malaria in the Amazon requires integration of epidemiological surveillance, molecular monitoring, early diagnosis and the development of safe therapeutic alternatives for pregnant women.

Keywords: Plasmodium vivax. Gestational malaria. Chloroquine resistance. G6PD deficiency. Brazilian Amazon.

1 INTRODUÇÃO

A malária permanece como uma das principais doenças tropicais negligenciadas na Amazônia brasileira, região que concentra a vasta maioria dos casos registrados no país. Entre as espécies de plasmódios circulantes, *Plasmodium vivax* é responsável pela maior parte das infecções notificadas, constituindo um importante desafio para as estratégias de vigilância e controle da doença (BRASIL, 2024; BRASIL, 2025). Embora historicamente tenha sido considerada uma forma mais branda de malária, estudos recentes demonstram que a infecção por *P. vivax* pode estar associada a formas graves da doença e significativa morbimortalidade, especialmente em populações vulneráveis (GARCIA et al., 2025; LAPORTA, 2024).

Durante a gestação, a malária por *P. vivax* representa uma importante ameaça à saúde materno-fetal. Evidências apontam associação entre a infecção e a ocorrência de anemia materna, restrição do crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer, prematuridade e outros desfechos obstétricos desfavoráveis (MINWUYELET et al., 2025; VIEIRA SENA; ABREU DA SILVA; MELO GONÇALVES, 2025). Na Amazônia brasileira, estudos epidemiológicos realizados em Manaus e em centros de referência da Amazônia Ocidental demonstram a persistência da doença entre gestantes, reforçando sua relevância como problema de saúde pública regional (ALBARADO, 2023; DE CARVALHO; SIMÕES, 2024). Além disso, investigações envolvendo a diversidade genética de isolados de *P. vivax* em mulheres grávidas identificaram elevada complexidade clonal das infecções, característica que pode favorecer episódios recorrentes e dificultar o controle da transmissão (DOMBROWSKI et al., 2023).

Entre os desafios para a eliminação da malária vivax destaca-se a possível redução da sensibilidade aos antimaláricos tradicionalmente utilizados. Estudos moleculares têm investigado a participação de mutações nos genes *pvcrt-o* e *pvmdr1* como potenciais marcadores associados à resistência à cloroquina, principal esquizonticida sanguíneo empregado no Brasil (ABREU-FERNANDES et al., 2024; BRASIL, 2021). A preocupação torna-se ainda maior diante da elevada frequência de infecções submicroscópicas e assintomáticas observadas em

áreas endêmicas da Amazônia, as quais permanecem capazes de infectar vetores mesmo quando não são detectadas pelos métodos diagnósticos convencionais (ALMEIDA et al., 2021).

O tratamento da malária por *P. vivax* requer a eliminação das formas sanguíneas do parasito e dos hipnozoítos hepáticos, responsáveis pelas recaídas características da doença. A chamada cura radical baseia-se na utilização das 8-aminoquinolinas, representadas principalmente pela primaquina e pela tafenoquina (WATSON et al., 2022; BRASIL, 2021). Entretanto, esses medicamentos podem desencadear hemólise em indivíduos com deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), tornando necessária a realização de testes específicos antes da administração terapêutica (BRITO et al., 2024; GREEN et al., 2025). Adicionalmente, fatores farmacogenéticos relacionados a genes do sistema citocromo P450, especialmente *CYP2D6*, podem influenciar a resposta à primaquina e contribuir para diferenças individuais na eficácia do tratamento (MACÊDO, 2023).

Durante a gestação, essas limitações assumem proporções ainda mais relevantes. A primaquina e a tafenoquina permanecem contraindicadas nesse período devido ao risco potencial de hemólise fetal e à impossibilidade de avaliação do status de G6PD do feto (BRASIL, 2021; CARVALHO; JÚNIOR; CORREIA, 2026). Como consequência, as gestantes ficam restritas ao tratamento das formas sanguíneas do parasito, permanecendo suscetíveis a recaídas decorrentes da persistência dos hipnozoítos hepáticos (MINWUYELET et al., 2025). Somam-se a esse cenário as dificuldades relacionadas ao desenvolvimento de vacinas eficazes contra *P. vivax*, particularmente em razão da complexidade imunológica de sua fase pré-eritrocítica (SOUZA; CALADO, 2026).

Apesar dos avanços obtidos na vigilância molecular da resistência medicamentosa e na incorporação de novas tecnologias diagnósticas e terapêuticas, permanecem lacunas importantes relacionadas à compreensão integrada dos impactos da resistência de *P. vivax* sobre a saúde materna e fetal em regiões de elevada endemicidade. A escassez de alternativas terapêuticas seguras para gestantes e a persistência de recaídas associadas aos hipnozoítos evidenciam a necessidade de síntese crítica das evidências disponíveis sobre o tema.

Diante desse contexto, surge a seguinte questão norteadora: quais são as evidências científicas disponíveis sobre a resistência medicamentosa de *Plasmodium vivax* na Amazônia brasileira e seus impactos na saúde materno-fetal? Assim, este estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas relacionadas à resistência medicamentosa do *P. vivax* e suas implicações clínicas, epidemiológicas e terapêuticas em gestantes, buscando identificar lacunas

do conhecimento e perspectivas para o aprimoramento das estratégias de controle da doença na Amazônia brasileira.

2 OBJETIVO

Analisar as evidências científicas sobre a resistência medicamentosa de *Plasmodium vivax* na Amazônia brasileira e suas possíveis implicações para a saúde materno-fetal, considerando aspectos clínicos, epidemiológicos, terapêuticos e moleculares e distinguindo os desfechos associados à infecção daqueles especificamente atribuídos à resistência medicamentosa.

2.1 Objetivos específicos

- Identificar evidências recentes de resistência do *P. vivax* aos principais fármacos utilizados no tratamento.
- Descrever os efeitos da infecção por *P. vivax* em gestantes e os desfechos materno-fetais associados.
- Avaliar como a resistência medicamentosa influencia a evolução clínica da doença durante a gestação.
- Discutir limitações terapêuticas e desafios no manejo clínico de gestantes em áreas endêmicas.
- Apontar estratégias de vigilância, prevenção e controle que possam contribuir para reduzir riscos e melhorar o cuidado em saúde.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, conduzida com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar evidências científicas relacionadas à resistência medicamentosa do *Plasmodium vivax* na Amazônia brasileira e seus impactos na saúde materno-fetal. A revisão integrativa foi escolhida por permitir a inclusão de diferentes delineamentos metodológicos, contribuindo para uma compreensão abrangente dos aspectos clínicos, epidemiológicos, terapêuticos e moleculares da temática investigada.

3.2 Bases de dados consultadas

As buscas bibliográficas foram realizadas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e Web of Science. Foram utilizados descritores em português, espanhol e inglês relacionados ao objeto de estudo, incluindo "*Plasmodium vivax*", "drug resistance", "chloroquine resistance", "pregnancy malaria", "gestational malaria", "G6PD deficiency", "tafenoquine", "primaquine" e "Amazon".

3.3 Fontes bibliográficas

Foram utilizadas fontes bibliográficas constituídas por artigos científicos publicados em periódicos indexados, revisões sistemáticas, estudos observacionais, documentos técnicos e diretrizes oficiais relacionados à malária por *Plasmodium vivax*, resistência medicamentosa, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), malária gestacional e estratégias de controle da doença. Também foram consultados documentos do Ministério da Saúde e da Organização Mundial da Saúde (OMS), considerados relevantes para a contextualização epidemiológica e terapêutica do tema.

3.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos artigos científicos publicados entre 2021 e 2026, disponíveis na íntegra nos idiomas português, inglês ou espanhol, que abordassem resistência medicamentosa do *Plasmodium vivax*, aspectos epidemiológicos da malária na Amazônia, malária gestacional, deficiência de G6PD, uso de primaquina e tafenoquina ou desfechos clínicos associados à infecção.

Foram excluídos estudos publicados fora do período estabelecido, artigos duplicados encontrados em mais de uma base de dados, publicações sem acesso ao texto completo, trabalhos que não apresentassem relação direta com os objetivos da revisão, estudos com informações insuficientes para extração dos dados de interesse e pesquisas direcionadas exclusivamente à malária causada por *Plasmodium falciparum*.

3.5 Coleta de dados

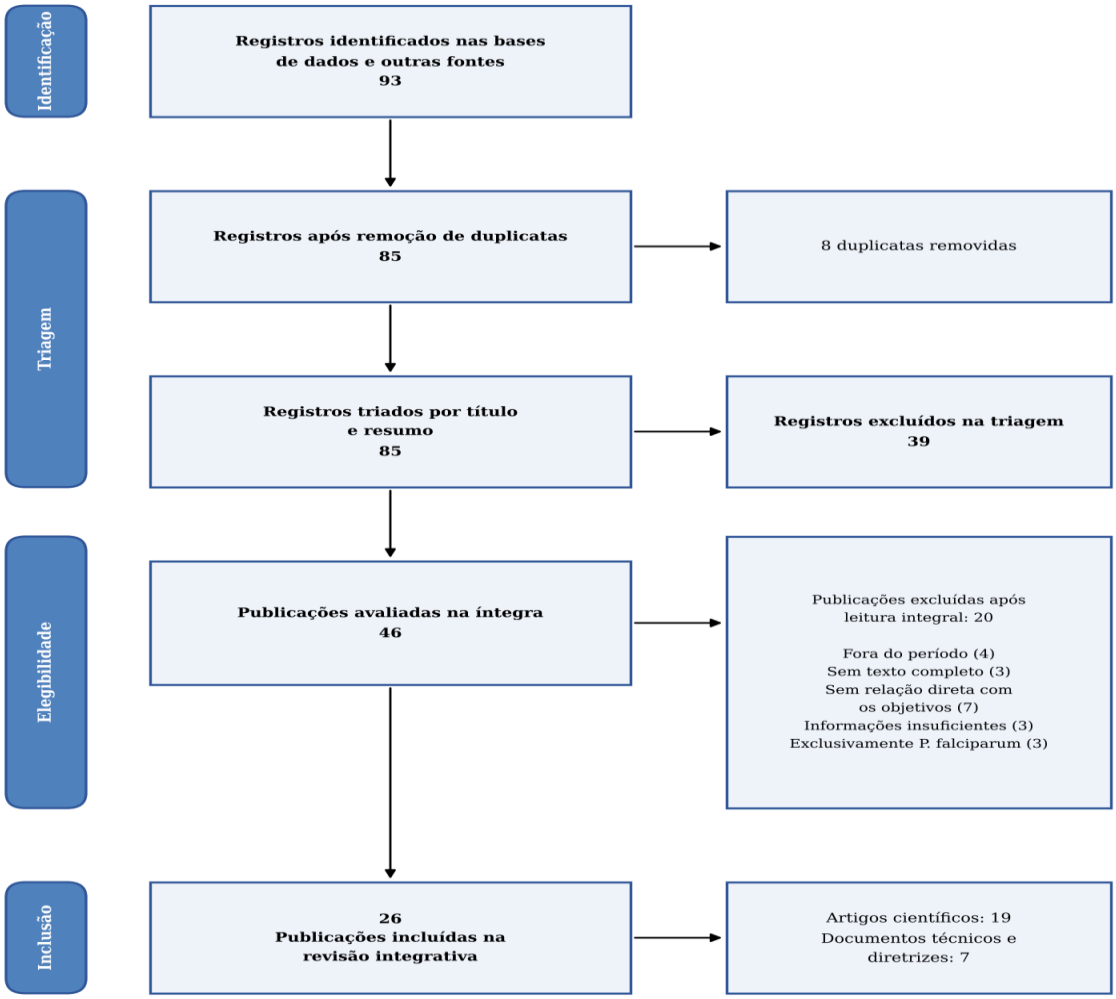
A seleção dos estudos ocorreu em três etapas sucessivas: leitura dos títulos, análise dos resumos e leitura integral das publicações potencialmente elegíveis. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os estudos selecionados foram submetidos à extração padronizada dos dados. As buscas foram realizadas em [inserir data(s) da busca] nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS (via BVS) e Web of Science, considerando o recorte temporal de 2021 a 2026. O processo de seleção percorreu as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão, conforme as recomendações do PRISMA 2020 (PAGE et al., 2021), e está representado no fluxograma da Figura 1.

Durante o levantamento bibliográfico, foram identificados 93 registros nas bases de dados consultadas e em outras fontes. Após a remoção de 8 publicações duplicadas,

permaneceram 85 registros para análise dos títulos e resumos, etapa em que foram excluídos 39 estudos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Na sequência, 46 publicações foram avaliadas na íntegra, das quais 20 foram excluídas pelos seguintes motivos: publicação fora do período estabelecido (n = 4); ausência de acesso ao texto completo (n = 3); ausência de relação direta com os objetivos da revisão (n = 7); informações insuficientes para a extração dos dados de interesse (n = 3); e abordagem exclusiva da malária causada por *Plasmodium falciparum* (n = 3). Ao término do processo, 26 publicações compuseram a amostra final da revisão integrativa, sendo 19 artigos científicos e 7 documentos técnicos e diretrizes oficiais.

Entre as 46 publicações avaliadas na íntegra, as 20 exclusões decorreram dos seguintes motivos, definidos nos critérios de elegibilidade: publicação fora do período estabelecido (4); ausência de acesso ao texto completo (3); ausência de relação direta com os objetivos da revisão (7); informações insuficientes para a extração dos dados de interesse (3); e abordagem exclusiva da malária causada por *Plasmodium falciparum* (3). Os documentos técnicos e as diretrizes oficiais mencionados na seção 4.3 foram identificados nos sítios institucionais do Ministério da Saúde, da OMS e da PATH e computados, junto aos registros das bases de dados, no total de registros identificados.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA 2020 de seleção dos estudos da revisão integrativa



Fonte: Elaborado pelos autores (2026), adaptado de Page et al. (2021).

As informações coletadas incluíram autor, ano de publicação, local de realização do estudo, delineamento metodológico, características da população investigada, métodos diagnósticos empregados, terapias avaliadas, evidências de resistência medicamentosa, marcadores moleculares investigados e principais desfechos maternos e fetais. Os dados foram organizados em planilhas eletrônicas para facilitar a comparação entre os estudos e a identificação de padrões e divergências.

3.6 Análise de dados

Os dados foram analisados por meio de síntese narrativa temática, permitindo a organização e interpretação dos achados clínicos, epidemiológicos, terapêuticos e moleculares descritos na literatura. Os resultados foram agrupados em categorias temáticas relacionadas à

resistência medicamentosa do *Plasmodium vivax*, às limitações terapêuticas durante a gestação, aos impactos materno-fetais da infecção e às estratégias de vigilância, prevenção e controle da malária na Amazônia brasileira.

Adicionalmente, foram considerados fatores socioambientais associados à transmissão da doença, à ocorrência de recaídas e às dificuldades de acesso aos serviços de saúde, buscando contextualizar os desafios para o controle da malária vivax em áreas endêmicas da região amazônica.

3.7 Aspectos éticos

Por se tratar de uma revisão integrativa da literatura baseada exclusivamente em dados secundários disponíveis em artigos científicos e documentos públicos, este estudo não necessitou de aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a legislação brasileira vigente para pesquisas dessa natureza.

4 RESULTADOS

O processo de seleção, detalhado na Figura 1, resultou em 26 publicações incluídas na revisão integrativa, apresentadas no Quadro 1 segundo autoria, tipo de publicação e eixo temático. Desse conjunto, 19 são artigos científicos e 7 são documentos técnicos e diretrizes oficiais. A síntese e a discussão apresentadas a seguir referem-se exclusivamente às publicações listadas nesse quadro.

Quadro 1 – Publicações incluídas na revisão integrativa

Nº	Autoria e ano	Tipo de publicação	Eixo temático principal
1	ABREU-FERNANDES et al. (2024)	Artigo científico	Resistência à cloroquina; marcadores pvcrt-o e pvmdr1
2	ALBARADO (2023)	Artigo em evento científico	Malária em gestantes em Manaus
3	ALMEIDA et al. (2021)	Artigo científico	Infecções submicroscópicas e transmissão
4	BRASIL (2021a)	Documento técnico (guia de tratamento)	Tratamento e cura radical

Nº	Autoria e ano	Tipo de publicação	Eixo temático principal
5	BRASIL (2021b)	Documento técnico (relatório de recomendação)	Incorporação da tafenoquina
6	BRASIL (2024)	Documento técnico (boletim epidemiológico)	Panorama epidemiológico
7	BRASIL (2025a)	Documento técnico (boletim epidemiológico)	Panorama epidemiológico
8	BRASIL (2025b)	Documento institucional (situação epidemiológica)	Panorama epidemiológico
9	BRITO et al. (2024)	Análise retrospectiva	Cura radical e teste quantitativo de G6PD
10	CARVALHO; JÚNIOR; CORREIA (2026)	Artigo científico	Primaquina, tafenoquina e teste de G6PD
11	CARVALHO; SIMÕES (2024)	Trabalho em anais de evento	Malária em gestantes na Amazônia Ocidental
12	COSTA et al. (2026)	Análise de impacto orçamentário	Tecnologias para redução da malária vivax
13	DOMBROWSKI et al. (2023)	Coorte prospectiva	Diversidade genética de P. vivax em gestantes
14	FERREIRA et al. (2022)	Artigo científico	Controle e eliminação da malária na Amazônia
15	GARCIA et al. (2025)	Estudo caso-controle	Fatores de risco para óbitos por malária grave
16	GREEN et al. (2025)	Avaliação de desempenho de teste	Diagnóstico da deficiência de G6PD
17	LAPORTA (2024)	Artigo científico	Eliminação da malária no Brasil
18	MACÊDO (2023)	Dissertação de mestrado	Farmacogenética da resposta à primaquina
19	MINWUYELET et al. (2025)	Revisão sistemática	Malária na gravidez e desfechos materno-fetais
20	OMS (2023)	Documento técnico (diretrizes)	Diretrizes de tratamento e controle

Nº	Autoria e ano	Tipo de publicação	Eixo temático principal
21	PATH (2023)	Documento institucional	Adoção da tafenoquina e do teste de G6PD
22	SANTOS et al. (2024)	Estudo qualitativo	Implementação da tafenoquina no Brasil
23	SHARMA et al. (2024)	Artigo científico	Balanço benefício-risco da tafenoquina
24	SOUZA; CALADO (2026)	Artigo científico	Fase pré-eritrocítica e desenvolvimento de vacinas
25	VIEIRA SENA et al. (2025)	Artigo científico	Malária gestacional: impactos maternos e fetais
26	WATSON et al. (2022)	Meta-análise de dados individuais	Farmacologia clínica da tafenoquina

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

A análise das 26 publicações incluídas (Quadro 1) evidenciou que a resistência medicamentosa de *Plasmodium vivax* constitui um desafio crescente para o controle da malária na Amazônia brasileira. As publicações revisadas apontaram indícios de redução da sensibilidade à cloroquina em diferentes áreas endêmicas, associada à ocorrência de recaídas, recrudescências precoces e persistência de parasitemias submicroscópicas, fatores que podem contribuir para a manutenção da transmissão da doença.

Os estudos também demonstraram que a malária por *P. vivax* durante a gestação está associada a desfechos maternos e fetais adversos. Entre os principais impactos observados destacam-se anemia materna, necessidade de hospitalização, aumento da vulnerabilidade a complicações clínicas, restrição do crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer e prematuridade. Evidências indicam ainda maior frequência de infecções submicroscópicas em gestantes, dificultando o diagnóstico precoce e favorecendo a persistência do parasito.

Outro achado relevante refere-se às limitações terapêuticas impostas pela gestação. A contraindicação da primaquina e da tafenoquina impossibilita a eliminação dos hipnozoítos hepáticos, responsáveis pelas recaídas características da infecção por *P. vivax*. Como consequência, as gestantes permanecem suscetíveis a episódios recorrentes de malária ao longo da gravidez, aumentando o risco de complicações materno-fetais.

Além disso, os estudos analisados destacaram a importância do monitoramento molecular da resistência medicamentosa, da ampliação do diagnóstico precoce e da

implementação de estratégias de vigilância epidemiológica adaptadas às particularidades da Amazônia brasileira. Também foram identificados avanços relacionados à incorporação da tafenoquina associada à testagem para deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) em indivíduos elegíveis, representando uma alternativa promissora para a redução das recaídas e da transmissão da doença.

4.1 Panorama epidemiológico e determinantes socioambientais

As vulnerabilidades socioeconômicas e territoriais locais intensificam a persistência da malária na Amazônia (BRASIL, 2024, 2025; GARCIA et al., 2025). Habitantes ribeirinhos e assentamentos rurais frequentemente possuem moradias sem vedação adequada, saneamento precário e acesso limitado a unidades de saúde, o que estende o intervalo entre a infecção, o diagnóstico e a conduta terapêutica (BRASIL, 2025b; LAPORTA, 2024). A trajetória para a eliminação da malária na Região Amazônica exige o alinhamento entre a vigilância epidemiológica contínua e intervenções direcionadas aos fatores de risco locais e determinantes sociais (FERREIRA et al., 2022; LAPORTA, 2024; OMS, 2023). Adicionalmente, a expressiva frequência de infecções submicroscópicas por *Plasmodium vivax*, não detectáveis pela microscopia convencional por gota espessa, compõe um reservatório silencioso capaz de infectar o vetor *Nyssorhynchus darlingi* e sustentar a transmissão comunitária (ALMEIDA et al., 2021).

A eliminação da doença na região requer abordagens integradas que contemplem o fortalecimento da Atenção Primária à Saúde (APS), diagnóstico molecular de alta sensibilidade e ações de vigilância ativa impulsionadas por redes de cooperação científica, como o *International Center of Excellence in Malaria Research* (FERREIRA et al., 2022). A incorporação do teste quantitativo de G6PD (*STANDARD G6PD*) na rede pública e a introdução da tafenoquina em dose única para a cura radical de indivíduos elegíveis representam marcos operacionais cruciais no Brasil (BRASIL, 2021b; BRITO et al., 2024; CARVALHO; JÚNIOR; CORREIA, 2026; PATH, 2023). Estudos de impacto orçamental e avaliações de vida real (como o projeto QualiTRuST) demonstram que essas inovações otimizam a alocação de recursos no Sistema Único de Saúde (SUS) e apresentam alta viabilidade operacional na Amazônia profunda (COSTA et al., 2026; SANTOS et al., 2024).

4.2 Particularidades biológicas do Plasmodium vivax

A biologia do *Plasmodium vivax* diferencia-se marcantemente do *Plasmodium falciparum*, determinando padrões epidemiológicos e clínicos específicos. Sua prevalência na Amazônia

decorre não apenas da adaptação ao vetor *Ny. darlingi*, mas também de mecanismos evolutivos de sobrevivência e persistência no hospedeiro humano, somados à complexidade imunológica da fase pré-eritrocítica, que constitui um dos maiores desafios para o desenvolvimento de vacinas eficazes (SOUZA; CALADO, 2026). Essas características inviabilizam a interrupção da transmissão quando se aplicam apenas intervenções voltadas às formas sanguíneas do parasita (FERREIRA et al., 2022; OMS, 2023).

A principal particularidade biológica do *P. vivax* é a formação de hipnozoítos, formas latentes intra-hepáticas que permanecem dormentes após a esquizogonia tecidual primária. Tais formas podem reativar semanas ou meses após a infecção inicial, provocando recaídas febris na ausência de uma nova picada de anofelino infectado. A erradicação dessas formas exige o uso de esquemas terapêuticos baseados em 8-aminoquinolinas (primaquina ou tafenoquina), essenciais para atingir a cura radical (BRASIL, 2021a; CARVALHO; JÚNIOR; CORREIA, 2026; OMS, 2023; SHARMA et al., 2024; WATSON et al., 2022).

A expressiva diversidade genética de populações de *P. vivax* na Amazônia brasileira impulsiona variações na suscetibilidade a antimaláricos e na taxa de recaídas (DOMBROWSKI et al., 2023; FERREIRA et al., 2022). Além disso, fatores farmacogenéticos do hospedeiro tais como polimorfismos nos genes *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP3A4* e variantes enzimáticas de G6PD modulam a resposta terapêutica à primaquina e à tafenoquina, explicando falhas terapêuticas ou episódios de toxicidade hemolítica (MACÊDO, 2023; SHARMA et al., 2024). Monitoramentos de vigilância genômica evidenciam mutações nos genes *pvcrt-o* e *pvmdr1*, demandando monitoramento molecular contínuo para acompanhar a possível associação com a resistência à cloroquina (ABREU-FERNANDES et al., 2024).

Infecções subpatentes, caracterizadas por parasitemia periférica inferior ao limite de detecção da gota espessa, sustentam a transmissão em áreas de baixa e média endemicidade. Indivíduos assintomáticos portadores desses reservatórios ocultos continuam infectando mosquitos vetores, constituindo um dos maiores entraves aos programas de eliminação da malária na Amazônia (ALMEIDA et al., 2021).

4.3 Tratamento da malária por P. vivax e limitações terapêuticas na gestação

O manejo da malária por *P. vivax* durante a gestação apresenta desafios terapêuticos complexos devido a restrições rigorosas de segurança farmacológica materno-fetal (DE CARVALHO; SIMÕES, 2024; MINWUYELET et al., 2025; VIEIRA SENA; ABREU DA SILVA; MELO GOLÇALVES, 2025). O esquema padrão em adultos não grávidas associa a

cloroquina à primaquina ou à tafenoquina após testagem quantitativa de G6PD (BRASIL, 2021; CARVALHO; JÚNIOR; CORREIA, 2026; PATH, 2023). Contudo, a primaquina e a tafenoquina são formalmente contraindicadas em gestantes e lactantes pelo risco de travessia transplacentária ou eliminação pelo leite materno, o que pode induzir hemólise fetal ou neonatal grave (BRASIL, 2021a; MINWUYELET et al., 2025; OMS, 2023).

Impossibilitadas de receber tratamento anti-hipnozoítico com 8-aminoquinolinas, as gestantes tornam-se altamente suscetíveis a recaídas múltiplas ao longo da gravidez (DE CARVALHO; SIMÕES, 2024; MINWUYELET et al., 2025; VIEIRA SENA; ABREU DA SILVA; MELO GOLÇALVES, 2025). Episódios recorrentes de parasitemia aumentam expressivamente os riscos de anemia materna grave, restrição de crescimento intrauterino (RCIU), insuficiência placentária, prematuridade e baixo peso ao nascer (MINWUYELET et al., 2025; VIEIRA SENA; ABREU DA SILVA; MELO GOLÇALVES, 2025). Diante dessa vulnerabilidade, as diretrizes do Ministério da Saúde e da OMS recomendam o uso profilático ou supressivo semanal com cloroquina até o parto e o acompanhamento pré-natal intensificado, reservando alternativas terapêuticas conforme a evolução clínica e o trimestre gestacional (BRASIL, 2021; OMS, 2023).

Paralelamente às limitações terapêuticas da gestação, a investigação de falhas do tratamento com cloroquina constitui uma preocupação relevante na Amazônia (ABREU-FERNANDES et al., 2024). Os achados clínico-moleculares relacionados ao retorno da parasitemia precisam ser interpretados em conjunto com as condições do tratamento e as evidências farmacocinéticas, conforme as incertezas discutidas nesta revisão. Nesse contexto, uma eventual redução da sensibilidade do *P. vivax* poderia comprometer um dos principais recursos terapêuticos disponíveis para gestantes, reforçando a necessidade de vigilância da eficácia dos esquizonticidas sanguíneos (ABREU-FERNANDES et al., 2024).

A variabilidade genômica do parasita, submetida à pressão seletiva do uso prolongado de monoterapias, impulsiona a seleção de cepas com sensibilidade reduzida. A avaliação contínua dos dados clínicos, genômicos (*pvcrt-o/pvmdr1*) e farmacocinéticos é crucial para orientar a atualização das diretrizes terapêuticas (ABREU-FERNANDES et al., 2024).

A presença de parasitemias subpatentes em gestantes agrava o risco de perda fetal, prematuridade e transmissão congênita (DOMBROWSKI et al., 2023; MINWUYELET et al., 2025). Estratégias preventivas integradas, associando monitoramento molecular no pré-natal, controle vetorial e ultrassonografia obstétrica, são indispensáveis para proteger o binômio mãe-

filho (ALMEIDA et al., 2021; VIEIRA SENA; ABREU DA SILVA; MELO GOLÇALVES, 2025).

4.4 Malária gestacional, barreiras territoriais e assistência pré-natal

A organização dos serviços de saúde em territórios vulneráveis enfrenta entraves logísticos decorrentes das grandes distâncias e do isolamento geográfico na Bacia Amazônica (FERREIRA et al., 2022). Mapeamentos da ocorrência de malária em grávidas em microrregiões da Amazônia Ocidental, incluindo o município de Manaus, revelam elevada vulnerabilidade entre gestantes ribeirinhas e periféricas (ALBARADO, 2023; DE CARVALHO; SIMÕES, 2024). A dependência do transporte fluvial e a irregularidade no acesso às unidades de saúde dificultam a continuidade do pré-natal, resultando no diagnóstico da malária concentrado em estágios avançados da gestação (ALBARADO, 2023; DE CARVALHO; SIMÕES, 2024; VIEIRA SENA; ABREU DA SILVA; MELO GOLÇALVES, 2025). Diante dessas especificidades, torna-se necessário operacionalizar ações descentralizadas e territorializadas (BRASIL, 2021; OMS, 2023). As intervenções prioritárias recomendadas incluem:

Adoção de redes mosquiteiras impregnadas com inseticida de longa duração (ITNs/MILD) (OMS, 2023). Aplicação de borrifação intradomiciliar residual (IRS) ajustada aos vetores locais (OMS, 2023). Ampla distribuição de Testes de Diagnóstico Rápido (TDR) de elevada sensibilidade e novas plataformas *point-of-care* no pré-natal (BRASIL, 2021b; GREEN et al., 2025). Busca ativa contínua e mediação comunitária intercultural em áreas remotas e de difícil acesso (ALBARADO, 2023; FERREIRA et al., 2022).

A mitigação dos agravos materno-fetais decorrentes do *P. vivax* requer o fortalecimento da atenção pré-natal por meio da integração entre diagnóstico precoce, proteção territorial e abordagem intercultural (DE CARVALHO; SIMÕES, 2024; VIEIRA SENA; ABREU DA SILVA; MELO GOLÇALVES, 2025).

4.5 Resistência medicamentosa do P. vivax: evolução e evidências na Amazônia

A vigilância da resistência do *Plasmodium vivax* à cloroquina consolida-se como um eixo estratégico para o controle da doença na Amazônia brasileira (ABREU-FERNANDES et al., 2024; FERREIRA et al., 2022). Investigações clínico-moleculares avaliam a ocorrência de falhas terapêuticas em sítios sentinelas como Manaus, analisando a relação entre o retorno da parasitemia e os níveis plasmáticos do antimalárico para caracterizar a real perda de sensibilidade do parasita às aminoquinolinas (ABREU-FERNANDES et al., 2024).

A caracterização genômica das populações de *P. vivax* na região reforça a base molecular desse fenômeno, investigando a diversidade genética e a presença de mutações específicas nos genes *pvcrt-o* e *pvmdr1* (ABREU-FERNANDES et al., 2024). A elevada diversidade genética do parasita favorece a seleção e manutenção de clones com menor suscetibilidade sob a pressão seletiva contínua dos tratamentos convencionais (DOMBROWSKI et al., 2023; FERREIRA et al., 2022).

A dispersão geográfica de casos graves e de potenciais falhas terapêuticas estende-se para além dos grandes polos urbanos, sendo documentada em municípios de elevada endemicidade no interior amazônico e eixos estratégicos de fronteira (FERREIRA et al., 2022; GARCIA et al., 2025). A intensa mobilidade populacional associada ao extrativismo, ao garimpo e aos fluxos migratórios atua como um vetor crucial para o fluxo gênico, facilitando a circulação de genótipos específicos (FERREIRA et al., 2022).

Diante desse cenário, redes de pesquisa internacionais e instâncias do Ministério da Saúde têm intensificado o monitoramento terapêutico e genômico na região (BRASIL, 2021a; FERREIRA et al., 2022). A evidência acumulada sobre a dinâmica de resposta à cloroquina impulsiona discussões sobre a necessidade de revisão contínua dos protocolos clínicos e consideração de terapias combinadas à base de artemisinina (ACTs) em cenários específicos (BRASIL, 2021a; OMS, 2023).

4.6 Impactos da resistência medicamentosa em gestantes

A eventual redução da sensibilidade à cloroquina amplifica a vulnerabilidade das gestantes na Amazônia (DE CARVALHO; SIMÕES, 2024; VIEIRA SENA; ABREU DA SILVA; MELO GOLÇALVES, 2025). Impedidas de utilizar primaquina ou tafenoquina para a eliminação de hipnozoítos devido aos riscos de hemólise fetal (BRASIL, 2021; CARVALHO; JÚNIOR; CORREIA, 2026), essas pacientes dependem integralmente da eficácia dos esquemas esquizonticidas sanguíneos seguros na gestação (MINWUYELET et al., 2025). A ocorrência de falhas terapêuticas resulta em episódios recorrentes de parasitemia patente e subpatente (ABREU-FERNANDES et al., 2024).

A persistência do parasita no sangue materno induz destruição eritrocitária contínua e resposta inflamatória sistêmica, culminando em anemia materna grave, maior risco de complicações e necessidade de internação hospitalar (GARCIA et al., 2025; MINWUYELET et al., 2025; VIEIRA SENA; ABREU DA SILVA; MELO GOLÇALVES, 2025).

Em nível placentário, o sequestro de hemácias infectadas e os processos inflamatórios comprometem a circulação e as trocas nutricionais materno-fetais (MINWUYELET et al., 2025; VIEIRA SENA; ABREU DA SILVA; MELO GOLÇALVES, 2025). Esse comprometimento vascular associa-se diretamente a desfechos obstétricos e perinatais adversos, como restrição de crescimento intrauterino (RCIU), sofrimento fetal, parto prematuro e baixo peso ao nascer (MINWUYELET et al., 2025; VIEIRA SENA; ABREU DA SILVA; MELO GOLÇALVES, 2025).

As dificuldades na detecção precoce de infecções subpatentes agravam esse cenário, mantendo a gestante exposta aos danos fisiopatológicos da malária por longos períodos sem assistência adequada (ALMEIDA et al., 2021; DOMBROWSKI et al., 2023). O enfrentamento dessa problemática requer protocolos de monitoramento pré-natal customizados e inclusão de métodos diagnósticos de alta sensibilidade nas áreas endêmicas (ALBARADO, 2023; BRASIL, 2021a).

4.7 Fisiopatologia placentária e complicações obstétrico-fetais

A persistência de eritrócitos parasitados decorrente da falha de depuração por cloroquina deflagra uma cascata de alterações fisiopatológicas no espaço interviloso placentário (MINWUYELET et al., 2025; VIEIRA SENA et al., 2025). Embora o *P. vivax* apresente menor capacidade de citoaderência comparado ao *P. falciparum*, a infecção vivax induz intensa resposta inflamatória local, com acúmulo de monócitos, liberação de citocinas pró-inflamatórias (como TNF- e IFN-) e estresse oxidativo na barreira hemato-placentária (VIEIRA SENA et al., 2025).

Essas alterações microvasculares comprometem as trocas gasosas e nutricionais entre a mãe e o feto, resultando em severas repercussões clínicas:Anemia materna severa a destruição contínua de hemácias parasitadas e reticulócitos, agravada pela diseritropoiese inflamatória, leva a quedas acentuadas dos níveis de hemoglobina, aumentando o risco de descompensação hemodinâmica e necessidade transfusional (DE CARVALHO; SIMÕES, 2024; VIEIRA SENA et al., 2025).Restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e Baixo Peso ao Nascer A insuficiência placentária crônica impede o aporte adequado de glicose e aminoácidos ao feto, culminando em déficit ponderal severo (MINWUYELET et al., 2025; VIEIRA SENA et al., 2025).

Prematuridade e natimortalidade o ambiente uterino inflamatório e o Sofrimento Fetal Agudo (SFA) deflagram o trabalho de parto prematuro espontâneo e aumentam os índices de mortalidade perinatal (GARCIA et al., 2025; VIEIRA SENA et al., 2025).

4.8 Biologia parasitária, fase pré-eritrocítica e o vácuo terapêutico na gestação

A biologia evolutiva do *Plasmodium vivax* apresenta peculiaridades que dificultam sua erradicação. A complexidade imunológica da fase pré-eritrocítica e o desenvolvimento de hipnozoítos latentes no tecido hepático constituem os principais gargalos para o desenvolvimento de vacinas eficazes e para o controle das recaídas (SOUZA; CALADO, 2026). A reativação periódica dessas formas dormentes gera episódios recorrentes de parasitemia sem a necessidade de uma nova picada do vetor (WHITE et al., 2022).

Para a população geral não gestante, o cenário de tratamento da cura radical passou por avanços tecnológicos com a incorporação da tafenoquina em dose única e a testagem rápida quantitativa da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) (BRASIL, 2021b; PATH, 2023). O Brasil tornou-se o primeiro país endêmico a adotar esse protocolo na rede pública, demonstrando viabilidade operacional e aceitabilidade entre profissionais de saúde e pacientes (BRITO et al., 2024; SANTOS et al., 2024). A introdução de dispositivos para aferição da atividade de G6PD e hemoglobina no momento do atendimento (*point-of-care*), como os sistemas STANDARD G6PD e Wondfo G6PD/Hb, garantiu maior segurança contra eventos hemolíticos (GREEN et al., 2025). Estudos farmacológicos e meta-análises de dados individuais ratificam o equilíbrio favorável de benefício-risco e a eficácia da tafenoquina (WATSON et al., 2022; SHARMA et al., 2024). Ademais, variações genéticas em enzimas do citocromo P450 (como *CYP2D6*, *CYP2C19* e *CYP3A4*) e polimorfismos da G6PD influenciam diretamente a resposta terapêutica e o metabolismo da primaquina (MACÊDO, 2023; CARVALHO et al., 2026), enquanto análises de impacto orçamentário confirmam a viabilidade econômica da expansão dessas tecnologias no Sistema Único de Saúde (COSTA et al., 2026).

No entanto, todo esse avanço tecnológico não se aplica à gestante. Devido à imaturidade enzimática do feto e ao risco de hemólise maciça, as 8-aminoquinolinas permanecem vedadas na gravidez (BRASIL, 2021a; CARVALHO et al., 2026). Como resultado, a mulher grávida vivencia um "vácuo farmacológico": recebe a cloroquina para debelar a crise aguda, mas permanece com o reservatório hepático intocado, sujeita a múltiplos relapsos ao longo dos trimestres gestacionais (VIEIRA SENA et al., 2025).

4.9 Desafios diagnósticos em gestantes

O diagnóstico da malária por *P. vivax* em gestantes apresenta limitações operacionais no contexto amazônico (ALBARADO, 2023; DE CARVALHO; SIMÕES, 2024). A gestação

envolve modulações imunológicas e vasculares que podem favorecer a manutenção de densidades parasitárias periféricas extremamente baixas, situando-se frequentemente abaixo do limite de detecção da microscopia de rotina (ALMEIDA et al., 2021; DOMBROWSKI et al., 2023).

A gota espessa, embora seja o padrão-ouro tradicional, apresenta sensibilidade reduzida diante de parasitemias submicroscópicas (ALMEIDA et al., 2021). Em decorrência dessa restrição, gestantes infectadas por *P. vivax* podem receber laudos falso-negativos, protelando o início da intervenção terapêutica (DE CARVALHO; SIMÕES, 2024).

A persistência de infecções subpatentes não diagnosticadas está associada ao avanço discreto, porém contínuo, da anemia materna e ao comprometimento do peso fetal ao nascer (MINWUYELET et al., 2025; VIEIRA SENA; ABREU DA SILVA; MELO GOLÇALVES, 2025). A superação desses desafios diagnósticos exige a expansão de ferramentas de biologia molecular e a adoção de testes rápidos *point-of-care* para detecção de antígenos e avaliação enzimática/hemoglobina (como as plataformas *STANDARD G6PD* e *Wondfo G6PD/Hb*) nos serviços de atenção pré-natal (BRASIL, 2021b; BRITO et al., 2024; GREEN et al., 2025).

5 ESTRATÉGIAS DE VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE

O enfrentamento e a eliminação da malária por *Plasmodium vivax* na Amazônia brasileira exigem a reestruturação das ações de saúde pública por meio de uma abordagem integrada e adaptada às particularidades regionais (BRASIL, 2021a, 2025b; LAPORTA, 2024; OMS, 2023). A persistência da transmissão, intensificada por determinantes ambientais, biológicos e socioeconômicos, evidencia que medidas isoladas são insuficientes para conter a doença (FERREIRA et al., 2022). Nesse cenário, a consolidação de políticas públicas eficazes deve fundamentar-se em eixos estratégicos complementares:

- Vigilância epidemiológica e genômica ativa: Monitoramento continuado da eficácia clínica da cloroquina, mapeamento de mutações nos genes *pvcrt-o* e *pvmdr1* e análise de variantes genéticas do hospedeiro (*CYP2D6*, G6PD) para antecipar falhas terapêuticas e guiar atualizações nos protocolos nacionais (ABREU-FERNANDES et al., 2024; MACÊDO, 2023).
- Protocolos diferenciados no pré-natal: Testagem parasitológica sistemática nas consultas de rotina pré-natal nas áreas endêmicas, associada ao acompanhamento ultrassonográfico fetal para detectar precocemente a restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e complicações placentárias (ALBARADO, 2023; DE

CARVALHO; SIMÕES, 2024; VIEIRA SENA; ABREU DA SILVA; MELO GOLÇALVES, 2025).

- Controle vetorial integrado: Aplicação contínua de redes mosquiteiras impregnadas com inseticida de longa duração (ITNs/MILD) e borrifação intradomiciliar residual (IRS), priorizando comunidades ribeirinhas, assentamentos e áreas de garimpo/extrativismo (OMS, 2023).
- Capacitação da Atenção Primária à Saúde (APS): Treinamento constante das equipes de saúde da família e agentes comunitários para rastreamento de toxicidade, suspeição de resistência e condução de testes quantitativos no ponto de cuidado (BRITO et al., 2024; SANTOS et al., 2024).

6 DISCUSSÃO

6.1 A persistência da malária vivax na Amazônia ultrapassa os limites do problema biológico

Os resultados desta revisão indicam que a persistência da malária por *Plasmodium vivax* na Amazônia brasileira não pode ser atribuída exclusivamente às características biológicas do parasito. Embora a capacidade de formação de hipnozoítos seja amplamente reconhecida como um dos principais mecanismos responsáveis pelas recaídas, as evidências analisadas sugerem que fatores socioeconômicos, territoriais e estruturais desempenham papel igualmente relevante na manutenção da transmissão. Nesse sentido, a malária deve ser compreendida como um fenômeno multifatorial, cuja permanência está relacionada tanto à adaptação biológica do parasito quanto às desigualdades históricas que caracterizam grande parte do território amazônico. A recorrência da doença em comunidades ribeirinhas, indígenas e populações residentes em áreas rurais evidencia que limitações no acesso aos serviços de saúde continuam influenciando diretamente o diagnóstico tardio e a demora na instituição do tratamento. Essa constatação reforça a perspectiva de que o controle da malária não depende apenas da disponibilidade de medicamentos ou tecnologias diagnósticas, mas também da capacidade dos sistemas de saúde em garantir acesso oportuno e contínuo às populações mais vulneráveis. Dessa forma, a persistência da transmissão reflete não apenas um desafio parasitológico, mas também um problema relacionado à organização territorial da assistência em saúde (FERREIRA et al., 2022; LAPORTA, 2024; BRASIL, 2025b).

Outro aspecto crítico identificado nesta revisão refere-se à elevada frequência de infecções submicroscópicas. Os achados de Almeida et al. (2021) demonstram que indivíduos

aparentemente saudáveis podem permanecer infectantes para *Nyssorhynchus darlingi*, mesmo apresentando parasitemias indetectáveis pelos métodos convencionais. Essa evidência leva à reflexão de que a redução dos casos clínicos notificados não necessariamente corresponde à redução da circulação do parasito. Consequentemente, programas de controle baseados predominantemente na identificação de indivíduos sintomáticos podem subestimar a magnitude real da transmissão, dificultando o alcance das metas de eliminação.

Sob essa perspectiva, os resultados sugerem que a malária vivax permanece como um importante indicador das desigualdades sociais e sanitárias da Amazônia. Portanto, esforços de eliminação que desconsiderem os determinantes sociais da saúde tendem a alcançar resultados limitados, ainda que sejam incorporadas novas tecnologias diagnósticas e terapêuticas.

6.2 Particularidades biológicas e os desafios na compreensão da resistência medicamentosa

Os estudos analisados reforçam que a biologia de *P. vivax* constitui uma das principais razões para a persistência da doença em áreas endêmicas. A capacidade de produzir hipnozoítos diferencia essa espécie de outros plasmódios e cria um ciclo de recaídas que pode ocorrer independentemente de novas exposições ao vetor. Esse mecanismo biológico representa um dos maiores obstáculos para a eliminação da doença, uma vez que indivíduos aparentemente curados podem voltar a apresentar parasitemia semanas ou meses após o tratamento inicial (WATSON et al., 2022; SHARMA et al., 2024).

Entretanto, quando se analisa a resistência medicamentosa, observa-se um cenário marcado por importantes incertezas científicas. Embora Abreu-Fernandes et al. (2024) tenham identificado associação entre mutações nos genes *pvcrt-o* e *pvmdr1* e possíveis falhas terapêuticas, ainda não existe consenso quanto à utilização desses marcadores como preditores definitivos de resistência clínica.

Essa divergência merece destaque porque evidencia uma lacuna relevante entre a identificação de alterações moleculares e sua aplicação prática na vigilância epidemiológica. Em outras palavras, a presença de determinada mutação genética não significa necessariamente perda comprovada da eficácia clínica da cloroquina. Essa interpretação é particularmente importante porque demonstra que a resistência em *P. vivax* provavelmente resulta da interação entre múltiplos fatores, incluindo variabilidade genética do parasito, resposta imunológica do hospedeiro, farmacocinética dos medicamentos e contexto epidemiológico local.

Além disso, a elevada diversidade genética observada nas populações amazônicas de *P. vivax* sugere que diferentes mecanismos adaptativos podem coexistir simultaneamente

(DOMBROWSKI et al., 2023). Dessa forma, interpretações simplificadas baseadas exclusivamente em marcadores moleculares isolados podem não refletir adequadamente a complexidade do fenômeno. Os resultados da presente revisão indicam, portanto, que a vigilância da resistência deve combinar abordagens genômicas, clínicas e epidemiológicas, evitando conclusões baseadas em indicadores únicos.

6.3 O paradoxo terapêutico da malária vivax durante a gestação

Um dos achados mais relevantes desta revisão refere-se à condição de vulnerabilidade das gestantes frente à infecção por *P. vivax*. Paradoxalmente, o grupo populacional mais suscetível às complicações da doença é também aquele que dispõe das menores possibilidades terapêuticas para interromper o ciclo biológico do parasito.

A contraindicação da primaquina e da tafenoquina durante a gestação impede a eliminação dos hipnozoítos e faz com que as gestantes permaneçam suscetíveis a múltiplos episódios de recaída ao longo da gravidez (MINWUYELET et al., 2025; VIEIRA SENA et al., 2025). Esse cenário cria uma situação que pode ser interpretada como um verdadeiro vazio terapêutico. Embora o tratamento das formas sanguíneas seja possível, a origem biológica das recaídas permanece sem abordagem farmacológica eficaz e segura para esse grupo.

Os resultados analisados indicam ainda que essa limitação adquire maior relevância diante dos indícios de redução da sensibilidade à cloroquina observados em determinadas áreas endêmicas. Enquanto indivíduos não gestantes podem beneficiar-se da cura radical após avaliação da atividade de G6PD, as gestantes dependem quase exclusivamente da eficácia da cloroquina para controlar a infecção ativa (BRASIL, 2021a; ABREU-FERNANDES et al., 2024).

Essa realidade amplia significativamente o impacto potencial da resistência medicamentosa. Caso a eficácia da cloroquina seja progressivamente comprometida, as consequências clínicas poderão ser mais graves para mulheres grávidas do que para outros grupos populacionais. Nesse contexto, a resistência deixa de ser apenas uma questão farmacológica e passa a representar um problema de saúde materno-fetal com repercussões epidemiológicas relevantes.

6.4 Desfechos materno-fetais e a revisão crítica da ideia de benignidade da malária vivax

Historicamente, a malária causada por *P. vivax* foi considerada uma forma menos grave da doença quando comparada à infecção por *Plasmodium falciparum*. Contudo, os estudos analisados nesta revisão questionam essa percepção. As evidências demonstram associação

consistente entre infecção gestacional e ocorrência de anemia materna, restrição do crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer e prematuridade (MINWUYELET et al., 2025; VIEIRA SENA et al., 2025).

Esses resultados sugerem que a gravidade clínica não deve ser avaliada apenas pela mortalidade diretamente atribuída ao parasito, mas também pelos impactos cumulativos produzidos sobre a saúde materna e o desenvolvimento fetal. Sob essa perspectiva, a classificação da malária vivax como uma forma "benigna" da doença revela-se insuficiente para descrever os efeitos observados durante a gestação.

Outro aspecto importante é que muitos desses desfechos parecem estar relacionados não apenas à intensidade da parasitemia, mas também à persistência da infecção. A exposição prolongada da placenta a processos inflamatórios, alterações microvasculares e estresse oxidativo pode comprometer significativamente as trocas gasosas e nutricionais entre mãe e feto. Assim, mesmo infecções de baixa densidade parasitária podem produzir repercussões clínicas relevantes quando permanecem sem diagnóstico ou tratamento adequado.

Os achados também sugerem que as infecções subpatentes representam um desafio ainda subestimado. Como parte dessas infecções permanece invisível aos métodos diagnósticos convencionais, muitas gestantes podem permanecer expostas aos efeitos fisiopatológicos da doença por longos períodos. Essa situação contribui para explicar por que alguns desfechos obstétricos adversos continuam ocorrendo mesmo em cenários de aparente redução da incidência clínica da malária.

6.5 Implicações para a saúde pública, limitações e perspectivas futuras

A análise integrada dos estudos permite concluir que o enfrentamento da malária por *P. vivax* exige uma revisão crítica das estratégias tradicionalmente utilizadas para controle da doença na Amazônia. A persistência dos hipnozoítos, a existência de reservatórios submicroscópicos, as limitações diagnósticas e a vulnerabilidade específica das gestantes indicam que a transmissão da doença é sustentada por mecanismos que frequentemente escapam às abordagens convencionais de vigilância.

Os resultados sugerem que modelos de controle baseados predominantemente na identificação e tratamento de casos sintomáticos tendem a apresentar eficácia limitada diante da complexidade epidemiológica da malária vivax. A incorporação de ferramentas moleculares, o fortalecimento da vigilância genômica e a ampliação do acesso ao diagnóstico precoce podem

representar avanços importantes, mas dificilmente serão suficientes se não forem acompanhados por políticas voltadas à redução das desigualdades de acesso à saúde.

Esta revisão apresenta limitações inerentes ao uso de dados secundários, incluindo a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, a diversidade dos contextos epidemiológicos avaliados e a escassez de pesquisas prospectivas envolvendo especificamente gestantes amazônicas. Também se destaca a ausência de consenso sobre biomarcadores moleculares capazes de monitorar de forma padronizada a resistência à cloroquina.

Apesar dessas limitações, as lacunas identificadas apontam caminhos claros para futuras investigações. Entre as prioridades destacam-se a validação dos genes *pvcrt-o* e *pvmdr1* como biomarcadores de resistência, o desenvolvimento de métodos diagnósticos capazes de detectar infecções submicroscópicas em condições de campo e, principalmente, a busca por alternativas terapêuticas seguras para gestantes.

Em síntese, os resultados analisados indicam que a vulnerabilidade materno-fetal associada à malária vivax não decorre de um único fator isolado. Trata-se de um fenômeno multifatorial resultante da interação entre características biológicas do parasito, limitações terapêuticas, dificuldades diagnósticas e desigualdades socioeconômicas historicamente presentes na Amazônia. O avanço rumo à eliminação da doença dependerá da capacidade de integrar inovação científica, fortalecimento dos serviços de saúde e enfrentamento das vulnerabilidades estruturais que continuam favorecendo a persistência da transmissão.

6.6 Lacunas de pesquisa

Apesar dos avanços obtidos no diagnóstico, tratamento e monitoramento da malária por *Plasmodium vivax*, permanecem importantes lacunas relacionadas à compreensão dos mecanismos de resistência medicamentosa e à sua aplicação na vigilância epidemiológica. Embora os genes *pvcrt-o* e *pvmdr1* sejam frequentemente apontados como potenciais biomarcadores de resistência à cloroquina, as evidências disponíveis ainda são insuficientes para estabelecer sua utilização como marcadores preditivos definitivos, devido à heterogeneidade dos resultados observados em diferentes contextos epidemiológicos (ABREU-FERNANDES et al., 2024). Além disso, a interação entre fatores genéticos do parasito e do hospedeiro, especialmente aqueles relacionados aos genes *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP3A4* e G6PD, permanece pouco compreendida em populações amazônicas (MACÊDO, 2023).

Outra lacuna importante refere-se à limitada produção científica direcionada especificamente às gestantes residentes na Amazônia brasileira. Grande parte das evidências

atuais deriva de estudos observacionais ou realizados em contextos distintos, restringindo a compreensão dos impactos da doença e da efetividade das estratégias terapêuticas nesse grupo populacional. A ausência de alternativas seguras para eliminação dos hipnozoítos durante a gestação mantém mulheres grávidas expostas a recaídas sucessivas, evidenciando a necessidade urgente de pesquisas voltadas ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas capazes de promover a cura radical sem riscos maternos ou fetais (MINWUYELET et al., 2025; VIEIRA SENA et al., 2025; OMS, 2023).

Também permanecem insuficientemente esclarecidos o papel das infecções submicroscópicas na manutenção da transmissão e os impactos da incorporação de novas tecnologias em condições reais de campo. Embora estudos demonstrem que indivíduos assintomáticos podem atuar como reservatórios da doença, ainda existem incertezas quanto à magnitude dessa contribuição em diferentes cenários epidemiológicos (ALMEIDA et al., 2021). Da mesma forma, são necessários estudos longitudinais e avaliações de custo-efetividade capazes de mensurar o impacto da tafenoquina, da testagem quantitativa de G6PD e de plataformas diagnósticas de alta sensibilidade na redução das recaídas e da transmissão comunitária na Amazônia brasileira (BRITO et al., 2024; COSTA et al., 2026; SANTOS et al., 2024). Essas lacunas demonstram que o avanço do conhecimento sobre *P. vivax* dependerá da integração entre pesquisas clínicas, epidemiológicas, farmacogenéticas e moleculares, contribuindo para o aprimoramento das políticas públicas de controle da malária na região.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa evidenciou que a malária causada por *Plasmodium vivax* permanece como um importante desafio para a saúde pública na Amazônia brasileira, especialmente no contexto da saúde materno-fetal. Os achados demonstraram que a persistência dos hipnozoítos hepáticos, a elevada frequência de infecções submicroscópicas e as evidências de possível redução da sensibilidade à cloroquina em determinadas áreas endêmicas constituem fatores que dificultam o controle da doença e favorecem a manutenção da transmissão.

No contexto gestacional, observou-se que a contraindicação da primaquina e da tafenoquina impede a realização da cura radical e aumenta a suscetibilidade a episódios recorrentes da infecção, elevando o risco de desfechos adversos, como anemia materna, restrição do crescimento intrauterino, prematuridade e baixo peso ao nascer. Esses resultados reforçam

que os impactos da malária vivax transcendem a infecção aguda e evidenciam a necessidade de estratégias assistenciais específicas para gestantes residentes em áreas endêmicas.

Conclui-se que o enfrentamento da malária por *P. vivax* requer uma abordagem integrada que articule vigilância epidemiológica, monitoramento molecular, diagnóstico precoce e fortalecimento da atenção pré-natal. Além dos desafios relacionados à resistência medicamentosa e à detecção de infecções subpatentes, a ausência de alternativas terapêuticas seguras para gestantes permanece como uma das principais limitações para o controle da doença. Nesse contexto, a persistência da malária vivax na Amazônia evidencia que sua redução sustentável depende não apenas de avanços biomédicos, mas também da integração entre inovação científica, fortalecimento dos serviços de saúde e políticas públicas adaptadas às particularidades epidemiológicas e sociais da região.

REFERÊNCIAS

ABREU-FERNANDES, R. de et al. Are *pvcrt-o* and *pvmdr1* gene mutations associated with *Plasmodium vivax* chloroquine-resistant parasites? **Biomedicines**, v. 12, n. 1, p. 141, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.3390/biomedicines12010141. Acesso em: 22 set. 2026.

ALBARADO, R. F. P. Mapeamento da ocorrência de malária em mulheres grávidas nas microrregiões do município de Manaus. **Revista Multidisciplinar em Saúde – CONASM**, v. 4, n. 3, 2023. Disponível em: https://ime.events/conasm2023/pdf/23345. Acesso em: 22 set. 2026.

ALMEIDA, G. G. et al. Asymptomatic *Plasmodium vivax* malaria in the Brazilian Amazon: submicroscopic parasitemic blood infects *Nyssorhynchus darlingi*. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 10, p. e0009077, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009077. Acesso em: 22 set. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de tratamento da malária no Brasil**. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021a. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de conteudo/publicacoes/svsa/malaria/tratamento/guia_tratamento_malaria_2nov21_isbn_site.p df/view. Acesso em: 22 set. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Tafenoquina para tratamento de pacientes com malária por *Plasmodium vivax***: relatório de recomendação nº 596. Brasília, DF: CONITEC, 2021b. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210312_relatorio_596_tafenoquina_malaria.pdf. Acesso em: 22 set. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Boletim Epidemiológico: malária**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, v. 55, n. 14, out. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletim-epidemiologico-volume-55-no-14.pdf/view. Acesso em: 22 set. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Boletim Epidemiológico**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, v. 56, n. 12, 2025a. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2025/boletim-epidemiologico-volume-56-no-12-26-de-ago.pdf/view. Acesso em: 22 set. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Situação Epidemiológica da Malária**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2025b. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/malaria/situacao-epidemiologica-da-malaria. Acesso em: 22 set. 2026.

BRITO, M. et al. Operational feasibility of *Plasmodium vivax* radical cure with tafenoquine or primaquine following point-of-care, quantitative glucose-6-phosphate dehydrogenase testing in the Brazilian Amazon: a real-life retrospective analysis. **The Lancet Global Health**, v. 12, n. 3, p. e467-e477, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00542-9. Acesso em: 22 set. 2026.

CARVALHO, B. S.; JÚNIOR, M. S. A.; CORREIA, S. S. Malária na Amazônia: papel da primaquina e da tafenoquina e sua relação com o teste de G6PD. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar**, v. 7, n. 6, p. e768145, 2026. Disponível em: https://doi.org/10.47820/recima21.v7i6.8145. Acesso em: 22 set. 2026.

CARVALHO, L. B. M. de; SIMÕES, M. C. R. Malária em gestantes atendidas em hospital de referência na Amazônia Ocidental no período de 2018 a 2022. In: REUNIÃO CIENTÍFICA, 16., 2024. **Anais [...]**. [S. l.: s. n.], 2024.

COSTA, M. G. S. da et al. Ampliação do uso de tecnologias para redução da malária por *Plasmodium vivax* na Amazônia brasileira: uma análise de impacto orçamentário. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 42, p. e00044925, 2026. Disponível em: https://doi.org/10.1590/0102-311XPT044925. Acesso em: 22 set. 2026.

DOMBROWSKI, J. G. et al. Genetic diversity of *Plasmodium vivax* isolates from pregnant women in the Western Brazilian Amazon: a prospective cohort study. **The Lancet Regional Health – Americas**, v. 18, p. 100407, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100407. Acesso em: 22 set. 2026.

FERREIRA, M. U. et al. Evidence-based malaria control and elimination in the Amazon: input from the International Center of Excellence in Malaria Research Network in Peru and Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 107, n. 4, p. 160-167, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-1272. Acesso em: 22 set. 2026.

GARCIA, K. K. S. et al. Towards Malaria Elimination: A Nationwide Case–Control Study to Assess Risk Factors for Severe Malaria-Related Deaths in Brazil. **Tropical Medicine & International Health**, v. 30, n. 11, p. 1194-1210, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1111/tmi.70028. Acesso em: 22 set. 2026.

GREEN, R. K. et al. Evaluation of the Wondfo G6PD/Hb Test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: preliminary performance, matrix equivalence, and usability. **Malaria Journal**, v. 24, n. 1, p. 201, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12936-025-05436-0. Acesso em: 22 set. 2026.

LAPORTA, G. Z. Towards malaria elimination in Brazil. **The Lancet Global Health**, v. 12, n. 3, p. e356-e357, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00566-1. Acesso em: 22 set. 2026.

MACÊDO, M. M. **Resposta terapêutica da primaquina em malária vivax**: influência de variantes genéticas de G6PD, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. 2023. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal, 2023.

MINWUYELET, A. et al. Atualização atual sobre malária na gravidez: uma revisão sistemática. **Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines**, v. 11, n. 14, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s40794-025-00248-1. Acesso em: 22 set. 2026.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Diretrizes da OMS para malária**. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2023. Disponivel em: Diretrizes da OMS para malária.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmj.n71. Acesso em: 19 nov. 2026.

PATH. **Brazil becomes the first malaria-endemic country to adopt single-dose tafenoquine and standard G6PD test for the treatment of relapsing *Plasmodium vivax* malaria**. Seattle: PATH, 2023. Disponível em: https://www.path.org/our-impact/media-center/brazil-becomes-the-first-malaria-endemic-country-to-adopt-single-dose-tafenoquine-and-standard-g6pd-test-for-the-treatment-of-relapsing-plasmodium-vivax-malaria/. Acesso em: 22 set. 2026.

SANTOS, A. P. C. et al. Evaluating the implementation of tafenoquine in Brazil: a qualitative assessment of the perceptions of healthcare workers and patients with *Plasmodium vivax* (The QualiTRuST Study). **Malaria Journal**, v. 23, n. 399, p. 1-15, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12936-024-05209-1. Acesso em: 22 set. 2026.

SHARMA, R. et al. Optimal benefit-risk balance for tafenoquine in the treatment of *Plasmodium vivax* malaria. **Malaria Journal**, v. 23, n. 145, p. 1-12, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12936-024-04924-z. Acesso em: 22 set. 2026.

SOUZA, C. E. B.; CALADO, G. P. A complexidade imunológica do *Plasmodium vivax*: a fase pré-eritrocítica como o maior desafio para desenvolvimento de vacinas no Brasil. **Revista Tópicos**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 34, p. 1-17, 2026.

VIEIRA SENA, M. E.; ABREU DA SILVA, M. L.; MELO GOLÇALVES, D. Malária gestacional: impactos maternos e fetais na Região Amazônica. **Interference: A Journal of Audio Culture**, v. 11, n. 2, p. 3931–3944, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.36557/2009-3578.2025v11n2p3931-3944. Acesso em: 22 set. 2026.

WATSON, J. A. et al. The clinical pharmacology of tafenoquine in the radical cure of *Plasmodium vivax* malaria: an individual patient data meta-analysis. **eLife**, v. 11, p. e83433, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.7554/eLife.83433. Acesso em: 22 set. 2026.