

# Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

## Capítulo 14

### MALÁRIA COMO ANTROPOZOONOSE: ASPECTOS IMUNOLÓGICOS E DE SAÚDE PÚBLICA

MARIA RANIELE SANTOS SANTANA<sup>1</sup>  
JOÃO GUILHERME BEZERRA CAETANO<sup>1</sup>  
ANA FLÁVIA VITORINO DOS SANTOS<sup>1</sup>  
VITÓRIA COUTINHO DE CARVALHO<sup>1</sup>  
NICOLE DA SILVA ALBUQUERQUE<sup>1</sup>  
SAMUEL VIANA FIGUEREDO<sup>1</sup>  
JOSÉ ITALO SILVA ALVES<sup>1</sup>  
ISABELA COSTA CORDEIRO<sup>1</sup>  
PEDRO ARTHUR ANDRADE PINTO<sup>1</sup>  
SHEILA CARVALHO DA SILVA<sup>1</sup>  
TAINÁ MARQUES BERTUZZI<sup>1</sup>  
FRANCISCO NASCIMENTO PEREIRA JÚNIOR<sup>2</sup>

1. Discente — Medicina Veterinária da Universidade Federal do Cariri.

2. Docente — Centro de Ciências Agrárias e da Biodiversidade da Universidade Federal do Cariri.

*Palavras-chave*

*Plasmodium; Primatas; Resposta Imunológica.*

DOI

10.59290/9012205310

EDITORA  
**P** PASTEUR

## INTRODUÇÃO

A malária configura-se como uma das doenças infecciosas de maior impacto mundial, sendo ocasionada por protozoários pertencentes ao gênero *Plasmodium* e transmitidos por mosquitos fêmeas do gênero *Anopheles*. Apesar dos avanços alcançados nas medidas de controle e prevenção, a doença ainda apresenta elevada prevalência global, principalmente em áreas tropicais e subtropicais (OMS, 2024). Em 2023, estimou-se a ocorrência de 263 milhões de casos de malária ao redor do mundo, o que equivale a uma incidência de 60,4 casos por 1.000 habitantes em risco, valor superior ao registrado em 2022, de 58,6 casos por 1.000 habitantes (OMS, 2024).

Além do ser humano, diferentes espécies de primatas não humanos (PNH) também são suscetíveis à infecção por *Plasmodium* sp. desempenhando papéis como hospedeiros e/ou reservatórios. A disseminação zoonótica das infecções por malária representa um desafio significativo para a erradicação da doença, potencializada por fatores como o desmatamento, aumento da urbanização e fragmentação de habitats, que favorecem para o aumento de interações entre humanos e macacos (SAM *et al.*, 2022).

Atualmente, observa-se um crescimento de pesquisas envolvendo o uso de PNH como modelos experimentais para estudo e caracterização da imunopatologia da malária. Esses modelos são fundamentais para a elucidação das respostas imunes desencadeadas em PNH, bem como para esclarecer aspectos relacionados à patogênese e à imunidade protetora, contribuindo para o desenvolvimento de novas abordagens profiláticas e terapêuticas aplicáveis ao ser humano (RICCIO *et al.*, 2015). O aprofundamento no conhecimento sobre estes aspectos é essencial para orientar decisões terapêuticas, acelerar o processo de cura e aprimorar o manejo

clínico, além de contribuir para a prevenção da transmissão de formas mais graves da doença (infecções múltiplas) para humanos (RUENGGKET *et al.*, 2023).

Portanto, este estudo teve como objetivo apresentar uma síntese geral sobre a malária, com ênfase em seus aspectos imunopatológicos e nos mecanismos de controle imunológico observado em primatas não humanos, destacando sua relevância para a medicina do coletivo e saúde única, além do entendimento das interações parasito-hospedeiro em seus contextos epidemiológicos.

## MÉTODO

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura acerca da resposta imunológica causada pela malária. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO, Scopus, além de documentos oficiais e cartilhas disponibilizados pela Organização Mundial de Saúde e Ministério da Saúde, contemplando os períodos de 2015 a 2025. Para auxiliar nas buscas, foram utilizados os seguintes descritores: “malária”, “primatas”, “imunologia”, “zoonoses” e “saúde pública”.

A pesquisa foi submetida a critérios de seleção previamente definidos. Os critérios de inclusão compreenderam: artigos publicados nos idiomas português e inglês, dos últimos 10 anos (no entanto, diante da escassez de conteúdos recentes sobre a sintomatologia da doença em primatas, foram consideradas informações de artigos mais antigos para esse tópico), artigos completos e disponíveis gratuitamente e que abordavam a temática central do estudo. Os critérios de exclusão abrangeram artigos disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação dos filtros, os artigos passaram por uma leitura crítica e foram organizados por meio em um quadro contendo: título do artigo, base de dados onde foi publicado, referência completa, autores e ano de publicação. As informações foram sistematizadas no Google Documentos e posteriormente analisadas, buscando estabelecer correlações entre os parâmetros estudados. A síntese dos dados ocorreu por meio de análise descritiva e quantitativa dos trabalhos selecionados. Os resultados foram apresentados, de forma descritiva e estruturada, divididos em tópicos abordando: etiologia, epidemiologia, imunopatologia, controle imunológico, diagnóstico e controle da malária.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Etiologia

A malária é causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos por fêmeas de mosquitos *Anopheles*. Entre os hospedeiros, os primatas não humanos atuam como importantes reservatórios de espécies próximas às humanas, como *P. brasilianum* e *P. simium*, que podem transmitir a infecção em áreas de floresta ou ecoturismo (FIOCRUZ, 2021). No Brasil, estudos mostram que espécies como *Callithrix* e *Aotus* mantêm o ciclo zoonótico, especialmente na Mata Atlântica, dificultando o controle da doença (FIOCRUZ, 2021).

O ciclo de transmissão envolve três elementos principais: (I) o protozoário *Plasmodium*, (II) o vetor, fêmeas de mosquitos *Anopheles* (como *A. darlingi*, *A. aquasalis*, *A. cruzii* e *A. bellator* no Brasil), e (III) os hospedeiros vertebrados, humanos e primatas não humanos (**Figura 14.1**) (MURPHY *et al.*, 2024). O parasita é transmitido pela picada do vetor infectado, que inocula os esporozoítos no sangue, perpetuando o ciclo entre hospedeiros silvestres e humanos.

Embora a relevância epidemiológica esteja nos primatas, mais de 250 espécies de *Plasmodium* já foram descritas em outros vertebrados, incluindo roedores, aves e répteis, demonstrando a ampla diversidade do gênero. Contudo, apenas um grupo restrito de espécies como *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. knowlesi* e os associados a primatas neotropicais (*P. simium* e *P. brasilianum*) apresenta real importância para a saúde humana (RUENGGKET *et al.*, 2023).

**Figura 14.1** Vetores da malária



**Legenda:** 1: fêmea de *Anopheles* sp., responsável pela transmissão da doença; 2: macho de *Anopheles* sp.  
**Fonte:** UNIFAL, S.d.

### Epidemiologia

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde, no ano de 2023, houve cerca de 263 milhões de casos de malária (IC 95%: 238 milhões a 294 milhões) em 83 países endêmicos para a doença, correspondente a um aumento de 11 milhões de casos, se comparado à 2022. A

OMS retrata um aumento significativo e constante de casos desde 2020, sendo países como Etiópia (+4,5 milhões), Madagascar (+2,7 milhões), Paquistão (+1,6 milhão), Nigéria (+1,4 milhão) e República Democrática do Congo (+600 mil) os principais a contribuírem com o aumento, especialmente entre 2022 e 2023 (OMS, 2024).

Dos 263 milhões de casos de Malária no mundo, o Brasil é responsável por, aproximadamente, 163 mil (OMS, 2024). Dados do Ministério da Saúde apontam um aumento de 8,8% em 2023 em comparação ao ano anterior, sendo 82,7% dos casos autóctones causados por *P. vivax* e outras espécies, como *P. simium*, enquanto os demais 17,3% são por *P. falciparum*. No que diz respeito às mortes por malária, nesse mesmo ano foram registrados 63 óbitos, representando 10% a menos que no ano anterior.

No país, a região Amazônica é considerada uma região endêmica da malária, compreendendo os estados do Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Mato Grosso e Maranhão. Essa área registra 99% dos casos autóctones, embora sua letalidade se resuma a 0,04% no ano de 2023, enquanto a região extra-amazônica apresenta 1,87%. Fatores como o subdiagnóstico e ausência de tratamento no período adequado colaboram com o aumento da letalidade em região extra-amazônica, principalmente em pessoas infectadas em outros países ou nos estados da região amazônica que desconhecem os riscos da afecção (BRASIL, 2005; RUENGKET *et al.*, 2023).

Pratt-riccio *et al.* (2021) afirmam que a dificuldade no controle da doença a nível mundial se dá, fundamentalmente, devido à demora no diagnóstico, resistência parasitária à antimaláricos e vetorial aos inseticidas. Enquanto isso, a OMS (2024) destaca fatores associados ao aumento do acesso ao patógeno devido à migração para áreas de garimpo da Bacia Amazônica,

o que sustenta a transmissão para outros povos ali residentes. O Ministério da Saúde também associa os casos da região amazônica a fatores climáticos, como sazonalidade, elevação de temperatura e dos níveis pluviométricos, o que acelera o ciclo biológico e o aumento da densidade populacional do vetor (BRASIL, 2022). Ruengket *et al.* (2023) reforçam que a proximidade com áreas de floresta, decorrentes do crescimento urbano, o ecoturismo e as alterações ambientais provocadas pelo desmatamento contribuem para o aumento da incidência da doença, ao favorecer a interação entre seres humanos e potenciais hospedeiros.

A vigilância epidemiológica da Malária no Brasil é realizada por meio do Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária (PNCM), que visa viabilizar o diagnóstico e tratamento adequados, bem como realizar controle vetorial, educação em saúde às populações afetadas e profissionais de saúde, e monitoramento para prevenir surtos (BRASIL, 2022).

### **Imunopatologia**

O protozoário causador da malária é transmitido ao ser humano por mosquitos fêmeas do gênero *Anopheles* e apresenta um ciclo de vida complexo, dividido em fases assexuadas e sexuadas no vetor (hospedeiro definitivo invertebrado) e fases assexuadas nos hospedeiros vertebrados, como humanos e primatas não humanos (SOUZA & TONHOSOLO, 2024). Nos primatas não humanos, esse ciclo ocorre de forma semelhante ao descrito em humanos. Nesses hospedeiros, a parasitemia costuma permanecer reduzida, e as infecções podem se resolver espontaneamente em alguns meses ou prolongar-se por vários anos (DIAN *et al.*, 2022).

A fase sexuada inicia-se quando o mosquito vetor realiza o repasto sanguíneo e ingere gametócitos masculinos e femininos. No interior do estômago do inseto, as hemácias contendo

esses gametócitos se rompem, liberando-os no lúmen. Após a fusão dos núcleos ocorre a fecundação, formando o zigoto, que passa a se mover e penetra na parede do estômago do mosquito formando um oocisto dentro do epitélio, onde ocorre a esporogonia. Com o amadurecimento, o oocisto se rompe e libera esporozoítos, que se disseminam pelo corpo do mosquito e atingem principalmente as glândulas salivares, de onde são transmitidos ao hospedeiro durante um novo repasto (SILVA, 2023).

No hospedeiro vertebrado, os esporozoítos circulam transitoriamente pela corrente sanguínea até penetrarem nos hepatócitos, dando início à fase assexuada, que dura de 1 a 2 semanas (GOZALO *et al.*, 2024). A invasão dos hepatócitos ocorre após os parasitas atravessarem a barreira formada pelas células de Kupffer, macrófagos especializados do fígado responsáveis pela eliminação de microrganismos invasores (MURPHY *et al.*, 2024). Durante esse período, o plasmódio se multiplica nos hepatócitos, formando merozoítos que se desenvolvem em vacúolos parasitóforos. Quando esses vacúolos se rompem, liberam merossomos, estruturas preenchidas com parasitas e revestidas pela membrana plasmática do hospedeiro, que alcançam a circulação sanguínea, migram para os pulmões e liberam merozoítos, iniciando a fase eritrócítica. Ressalta-se que, em algumas espécies, pode ocorrer o estabelecimento de hipnozoítos durante a fase hepática, formas latentes capazes de permanecer no fígado por anos (GOZALO *et al.*, 2024).

Após o período pré-patente mencionado, que dura entre 8 e 15 dias, os merozoítos alcançam a corrente sanguínea e invadem os eritrócitos, iniciando um novo ciclo assexuado. Esse ciclo começa com o estágio de “anel”, que dura de 24 a 32 horas e tem esse nome pela aparência microscópica característica causada pela mem-

brana vacuolar que envolve o parasita. Em seguida, o parasita evolui para trofozoíto, que amadurece em esquizonte e pode seguir dois caminhos: diferenciar-se em gametócitos masculinos (microgametócitos) e femininos (macrogametócitos), que serão ingeridos pelo mosquito e reiniciará o ciclo; ou originar novos merozoítos, responsáveis pela ruptura das hemácias e pelo aumento progressivo da carga parasitária (SILVA, 2023).

Diversos componentes do parasita são capazes de ativar o sistema imune do hospedeiro, desencadeando manifestações clínicas. Contudo, a ruptura de eritrócitos contendo esquizontes libera não apenas merozoítos, mas também subprodutos metabólicos, como a hemozoína, pigmento resultante da digestão da hemoglobina pelo parasita. Quando fagocitada, a hemozoína compromete a atividade de monócitos e macrófagos, reduzindo a produção de citocinas inflamatórias e prejudicando a eficácia da resposta imune (MURPHY *et al.*, 2024).

Os sintomas da malária envolvem a clássica tríade: febre, calafrio e dor de cabeça. Sintomas gerais, como mal-estar, dor muscular, sudorese, náusea e tontura, podem preceder ou acompanhar a tríade sintomática. Contudo, esse quadro clássico pode ser alterado pelo uso de drogas profiláticas ou aquisição de imunidade, e muitos desses sintomas podem ou não estar presentes e até mesmo todos podem estar ausentes (BRASIL, 2019). Nos casos complicados, ainda é possível ocorrer dor abdominal forte, sonolência e redução da consciência, podendo levar ao coma nos casos de malária cerebral. Na forma grave, o *Plasmodium falciparum* causa danos e disfunção de vários sistemas ou órgãos: sistema nervoso central, sistema hematopoiético, aparelho respiratório, fígado, sistema circulatório, rins e coagulação sanguínea, sendo considerada uma emergência médica que re-

quer suporte avançado e agilidade no diagnóstico e instituição do tratamento (WHITE, 2022). As gestantes, as crianças e as pessoas infectadas pela primeira vez estão sujeitas a maior gravidade da doença, principalmente por infecções pelo *P. falciparum*, que, se não tratadas adequadamente e em tempo hábil, podem ser letais (BRASIL, 2019).

O desenvolvimento do parasita nos primatas não humanos é semelhante ao observado nos humanos. A parasitemia geralmente é baixa e as infecções podem durar poucos meses ou persistir por anos, no caso de *P. brasilianum*. Os sintomas nos animais podem ser representados por febre, apatia, perda de apetite e de peso, mas a malária pode ter cura espontânea; em cativeiro a mortalidade por *P. brasilianum* pode ser alta (DEANE, 1992).

As informações sobre a dinâmica desses parasitas nos macacos do novo mundo ainda são poucas. Em geral, o parasito não causa sintomas clínicos graves, no entanto, podem ser debilitantes e o estresse pode desencadear a doença. Uma leve anemia pode estar associada ao número pequeno de parasitos em alguns indivíduos, mas não há alterações clínicas aparentes. Os sinais clínicos relatados em primatas com malária consistem em irritabilidade, febre cíclica, depressão, perda de apetite e de peso (TOFT & EBERHARD, 1998).

A imunidade anti-malárica depende de mecanismos fisiológicos inespecíficos e fatores genéticos que se opõem à implantação dos parasitos no organismo do hospedeiro, do desenvolvimento de imunidade adquirida humoral ou celular, que tendem a bloquear os plasmódios, acelerando sua destruição ou reduzindo a suscetibilidade do hospedeiro aos efeitos patogênicos desencadeados pelos plasmódios (BOYLE *et al.*, 2024).

Como reforça Sousa *et al.* (2024), na imunidade inata, a inflamação sistêmica é um evento

central na infecção por malária. As células imunes inatas podem ser ativadas por vários padrões moleculares que resultam na liberação de 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).

A ação do sistema imune à malária envolve uma resposta celular e humoral, onde as células T são essenciais na regulação da produção de anticorpos e na indução da imunidade celular. Ambos os tipos celulares (T CD4+ e T CD8+) exercem papéis fundamentais na imunidade do hospedeiro contra a malária. Assim como no caso das respostas celulares inatas durante a malária, a regulação das funções efetoras inflamatórias das células T é provavelmente necessária para prevenir a doença (BOYLE *et al.*, 2024). Gowda e Wu (2018) também afirmam que o hospedeiro detecta padrões moleculares associados patógenos (PAMPs) por meio de receptores denominados receptores de reconhecimento de patógenos (PRRs). O hospedeiro também detecta certos fatores endógenos liberados durante a infecção e, portanto, pode induzir a sinalização de perigo.

Como relatou Boyle *et al.* (2024), as infecções por malária são comuns após o primeiro mês de idade em ambientes de alta endemicidade, com crianças nessas áreas sendo repetidamente infectadas. Com o aumento da idade e após anos de infecções repetidas, as crianças adquirem proteção contra infecções sintomáticas. Acredita-se que essa imunidade “clínica” seja mediada tanto pela imunidade anti-doença quanto pela imunidade antiparasitária que pode suprimir a replicação do parasita. No entanto, a imunidade antiparasitária é incompleta, pois adultos aparentemente imunes ainda podem ter infecções parasitárias de baixa densidade (BOYLE *et al.*, 2024).

Um mediador chave da imunidade antiparasitária durante a malária são os anticorpos que têm como alvo os parasitas do fígado ou do sangue para prevenir infecções e doenças. O papel fundamental dos anticorpos na proteção contra a malária é reconhecido desde o início da década de 1960, quando estudos seminais mostraram que a transferência passiva de imunoglobulina de adultos imunes à malária para crianças com malária resultou em redução da parasitemia e da febre. Foram também relatados papéis protetores relevantes desempenhados por anticorpos antiparasitários induzidos pela vacinação. Trabalhos recentes destacaram que esses anticorpos funcionam para matar parasitas e proteger da malária por meio de diversos mecanismos, incluindo neutralização, sendo de importância fundamental as funções efetoras mediadas por Fc de IgG1, IgG3 e IgM (BOYLE *et al.*, 2024; ALVES *et al.*, 2022; ASSIS *et al.*, 2023).

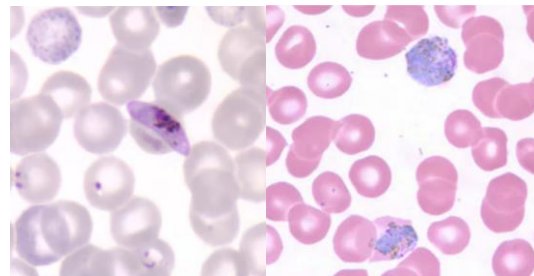
A indução e manutenção das respostas das células B e T requerem células dendríticas (DCs) funcionais; essas células também têm um papel importante na imunidade à malária, e foi descrito recentemente que as DCs de indivíduos com infecção assintomática por *Plasmodium* têm maior expressão do antígeno leucocitário humano-DR, que é necessário para a apresentação do antígeno (KHO *et al.*, 2015).

### Controle imunológico

Em áreas endêmicas de malária, a aquisição da imunidade é gradual e depende fortemente da modulação das respostas inflamatórias. As infecções são comuns após o primeiro mês de idade em ambientes de alta endemicidade, com crianças nessas áreas sendo repetidamente infectadas. Os sintomas clínicos da malária durante essas infecções iniciais são causados pelo sequestro do parasita, bem como pela resposta do hospedeiro ao parasita, com síndromes de

malária mais graves (como coma, anemia grave e desconforto respiratório) frequentemente associadas a respostas imunes hiper-responsivas ou desreguladas (Figura 14.2) (LEE *et al.*, 2018).

**Figura 14.2** Imagens histológicas de *Plasmodium* sp



**Legenda:** 1 - Gametócito *Plasmodium falciparum* (primeira imagem) possui formato crescente, de “banana”, é considerado típico dessa espécie; 2 - Gametócito *Plasmodium vivax* (segunda imagem) formato redondo ou oval, com única massa de cromatina triangular ou redonda, de tamanho variável, possui pigmento malárico fino, difuso e escuro sobre o citoplasma. **Fonte:** UNIFAL, S.d.

O risco de desenvolver malária grave é maior durante os primeiros episódios de malária da vida. Acredita-se que a proteção contra doenças graves seja mediada por mecanismos que regulam a imunopatologia, mas não a carga parasitária (“imunidade antidoença”, uma forma de tolerância a doenças induzíveis). Com o aumento da idade e após anos de infecções repetidas, as crianças adquirem proteção contra infecções sintomáticas. Assim, o controle imunológico é essencial para reduzir a gravidade clínica, atuando mais sobre a regulação da resposta inflamatória do que sobre a erradicação da infecção (MURPHY *et al.*, 2024).

Em relação aos mecanismos subjacentes à transição para uma resposta imune regulatória após infecções repetidas por *Plasmodium*, vários estudos realizaram análises transcricionais de células imunes de pacientes com vários estados de doença (MURPHY *et al.*, 2024). Estudos *ex vivo* de células sanguíneas periféricas de adultos virgens de malária submetidos a CHMI

por *P. falciparum* mostraram que a infecção resulta em aumento da produção de interferons tipo I e II (IFNs) e IL-1 $\beta$ , além de aumento da sinalização pró-inflamatória mediada por receptor semelhante a Toll (TLR) e apresentação de antígenos (TRAN *et al.*, 2016).

Essas respostas transcricionais inflamatórias do tipo I também foram observadas por Bach *et al.* (2023), durante a infecção por *P. vivax*, com um estudo recente de *P. vivax* e *P. falciparum* CHMI em adultos virgens de malária identificando perfis transcricionais sobrepostos no sangue total. Em contrapartida, a exposição repetida ao *Plasmodium* atenua a resposta transcricional celular pró-inflamatória, de modo que as células imunes de indivíduos com parasitemia assintomática estão principalmente em um estado transcricional quiescente em comparação com pacientes com doença sintomática. Em um estudo com crianças do Mali, as células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) foram analisadas antes da estação de transmissão da malária (linha de base) e 7 dias após um episódio febril de malária. Após a malária sintomática, as PBMCs reduziram a expressão de transcritos de genes inflamatórios e aumentaram a expressão de transcritos associados à citotoxicidade e morte de parasitas após reestimulação *in vitro* com parasitas, em comparação com a amostra de linha de base (MURPHY *et al.*, 2024).

Em outro estudo, uma resposta transcricional inflamatória reduzida do sangue total foi observada entre adultos do Mali com exposição prévia substancial à malária em comparação com adultos virgens de malária (TRAN *et al.*, 2016). Tais achados demonstram a transição da resposta imune de um perfil exacerbado inicial para um estado regulatório que caracteriza o controle imunológico.

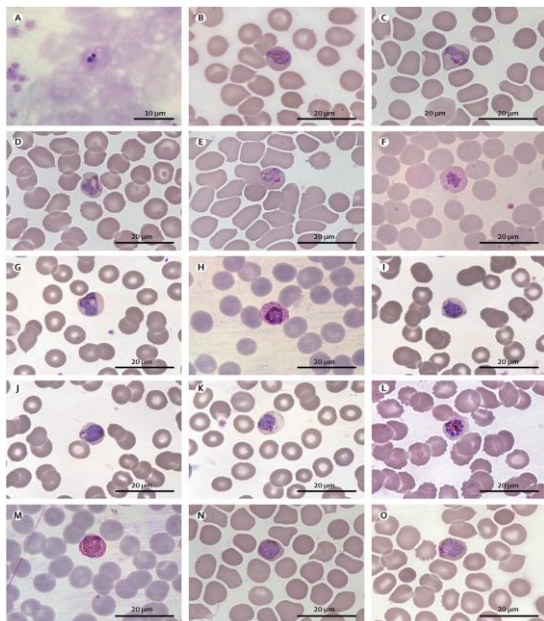
Além disso, alterações nas respostas adaptativas também participam desse equilíbrio. Um mediador chave da imunidade antiparasitária durante a malária são os anticorpos que têm como alvo os parasitas do fígado ou do sangue para prevenir infecções e doenças. Trabalhos recentes destacaram que esses anticorpos funcionam para matar parasitas e proteger da malária por meio de diversos mecanismos, incluindo neutralização, mas de importância fundamental são as funções efetoras mediadas por Fc de IgG1, IgG3 e IgM (OPI *et al.*, 2021).

Tanto os anticorpos funcionais quanto as respostas celulares apropriadas podem ser necessários para prevenir infecções e doenças. Por exemplo, embora os anticorpos específicos do parasita que ativam as funções das células NK sejam fortes mediadores de proteção (ODERA *et al.*, 2023), a capacidade das células NK de facilitar o ADCC é modulada pela malária, e as células NK com alta funcionalidade de ADCC se expandem em crianças com infecções repetidas (**Figura 14.3**) (TY *et al.*, 2023).

Embora o alto título de anticorpos por si só não esteja associado à proteção, ainda não está claro se a imunidade antiparasitária pode ser mediada por uma faixa estreita de anticorpos funcionais Fc específicos ou de alta afinidade ou se é necessário um amplo repertório de anticorpos com múltiplas funções efetoras e alvos de antígenos (MURPHY *et al.*, 2024).

Dessa forma, o controle imunológico na malária representa um processo complexo, que envolve tanto a atenuação das respostas inflamatórias inatas quanto a ação de anticorpos funcionalmente regulados, resultando em uma forma de tolerância imunológica que permite aos indivíduos em áreas endêmicas apresentarem infecções assintomáticas ou de baixa gravidade.

**Figura 14.3** Preparações coradas com solução de Giemsa de amostras de sangue de seres humanos naturalmente infectados com *Plasmodium simium* no estado do Rio de Janeiro, Brasil



**Legenda:** Todas as preparações são lâminas finas de sangue, exceto A (esfregaço de sangue espesso). (A) Trofozoíto inicial. (B–F) Trofozoítos pleomórficos em desenvolvimento. (G–L) Esquizontes imaturos. (M) Esquizonte maduro. (N–P) Gametócitos. **Fonte:** BRASIL *et al.*, 2017.

### Diagnóstico e controle

O diagnóstico da malária é um passo fundamental para o manejo adequado da doença, visto que o atraso na identificação está diretamente associado ao aumento da morbimortalidade. Tradicionalmente, a microscopia óptica por meio da técnica da gota espessa constitui o padrão-ouro, permitindo a visualização do parasita no sangue periférico e a determinação da espécie de *Plasmodium*. Contudo, essa técnica demanda a atuação de profissionais bem treinados, uma vez que falhas na preparação das lâminas, coloração ou interpretação microscópica podem resultar em diagnósticos incorretos, comprometendo a observação microscópica (NEVES, 2006; REY, 2011).

Paralelamente, métodos moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), e tes-

tes imunocromatográficos de diagnóstico rápido (TDRs) têm se mostrado ferramentas complementares, destacando-se pela sensibilidade e rapidez, sobretudo em áreas endêmicas com poucos recursos laboratoriais (TEIXEIRA *et al.*, 2024).

O monitoramento das populações de primatas não humanos (PNHs) é essencial, uma vez que algumas espécies de *Plasmodium* apresentam potencial zoonótico e podem se propagar além das florestas tropicais. Esse acompanhamento é importante tanto para compreender a circulação natural desses parasitos quanto para avaliar o risco à saúde dos animais quando infectados por *Plasmodium*. Embora existam diversos testes rápidos comercialmente disponíveis para o diagnóstico da malária em humanos, atualmente não há métodos específicos para detectar espécies de *Plasmodium* em PNHs, o que representa um desafio significativo para a identificação e estudo de cepas da natureza e seus potenciais zoonóticos (FIGUEIREDO *et al.*, 2018).

No que se refere ao controle, a malária permanece como um desafio global. A ausência de tratamentos preventivos e de medidas quimioterapêuticas eficazes torna indispensável uma abordagem integrada, que contemple tanto o manejo do vetor quanto ações de prevenção, vigilância epidemiológica com diagnóstico precoce e oferta de tratamento adequado, a fim de reduzir a transmissão e os impactos da doença. Entre as principais estratégias estão o uso de mosquiteiros impregnados com inseticida, a pulverização intradomiciliar residual e a eliminação de criadouros de mosquitos, medidas que reduzem significativamente a transmissão do vetor *Anopheles*. Ademais, a educação em saúde e o monitoramento epidemiológico desempenham papel essencial, pois possibilitam a avaliação contínua da efetividade das intervenções. Nos últimos anos, a introdução da vacina

RTS,S/AS01 representa um avanço relevante, embora ainda seja considerada uma ferramenta complementar no controle da doença (TEIXEIRA *et al.*, 2024).

Dessa forma, o enfrentamento da malária constitui de um conjunto de tecnologias diagnósticas precisas e políticas públicas sustentáveis de prevenção e controle. A associação entre diagnóstico laboratorial preciso, capacitação de profissionais envolvidos e estratégias comunitárias de educação e saneamento básico é indispensável para reduzir a propagação da doença.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que a malária, entendida como antroponose, reforça a necessidade de abordagens integradas que articulem competências de saúde humana, animal e ambiental. A participação de primatas não humanos como reservatórios e modelos experimentais representa um elemento-chave tanto para a compreensão da dinâmica de transmissão zoonótica quanto para o avanço no conhecimento dos mecanismos imunológicos envolvidos.

Evidenciou-se que a resposta imune, ao mesmo tempo em que contribui para a proteção contra o parasita, pode estar associada à gravidade clínica, o que reforça a importância de elucidar os processos de tolerância e regulação imunológica. Esse conhecimento é essencial para orientar estratégias diagnósticas mais sensíveis, terapias direcionadas e políticas públicas que considerem a complexidade epidemiológica da doença. Além disso, a caracterização de espécies como *Plasmodium brasilianum* e *P. simium* com potencial zoonótico aponta para a urgência de vigilância epidemiológica contínua e de monitoramento da fauna silvestre, dentro do escopo da saúde única. Perspectivas futuras devem contemplar o desenvolvimento de vacinas mais eficazes, testes diagnósticos adaptados aos primatas e pesquisas que consolidem a interface entre imunologia, biotecnologia e saúde coletiva. Dessa forma, o enfrentamento da malária só poderá avançar de forma efetiva a partir de ações interdisciplinares que unam ciência básica, saúde pública e políticas globais sustentáveis.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, K.C.S. *et al.* Plasmodium falciparum merozoite surface protein 3 as a vaccine candidate: a brief review. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 64, 2022. doi: 10.1590/S1678-9946202264023.

ASSIS, G.M.P. *et al.* IgM antibody responses against Plasmodium antigens in neotropical primates in the Brazilian Atlantic Forest. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 13, 2023. doi: 10.3389/fcimb.2023.1169552.

BACH, F.A. *et al.* A systematic analysis of the human immune response to Plasmodium vivax. *Journal of Clinical Investigation*, v. 133, e152463, 2023. doi: 10.1172/jci152463.

BOYLE, M.J. *et al.* O impacto das redes imunorregulatórias induzidas por Plasmodium na imunidade à malária. *Nature Reviews Immunology*, v. 24, p. 637, 2024. doi: 10.1038/s41577-024-01041-5

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da malária. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Malária. Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/malaria>. Acesso em: 23 ago. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica das zoonoses e doenças de transmissão vetorial em áreas indígenas. *Boletim Epidemiológico*, abr. 2022. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Situação epidemiológica da malária. Ministério da Saúde, S.d. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/malaria/situacao-epidemiologica-da-malaria>. Acesso em: 23 ago. 2025.

BRASIL, P. *et al.* Outbreak of human Plasmodium simium malaria in the Atlantic Forest, Rio de Janeiro: molecular and serological evidence of zoonotic transmission. *The Lancet Global Health*, v. 5, e876, 2017. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30333-9.

DEANE, L.M. Simian malaria in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 87, 1992. doi: 10.1590/S0074-02761992000700001.

DIAN, E. *et al.* Non-human primate malaria infections: a review on the epidemiology in Malaysia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, 2022. doi: 10.3390/ijerph19137888.

FIGUEIREDO, M.A.P. *et al.* Serological and molecular techniques applied for identification of Plasmodium spp. in blood samples from nonhuman primates. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 27, p. 363, 2018. doi: 10.1590/S1984-296120180043.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ. Uso de modelos de primatas neotropicais para pesquisa em malária: um histórico dos 25 anos de colaboração entre o Laboratório de Pesquisa em Malária (IOC, Fiocruz) e o Centro Nacional de Primatas (IEC, SVS). *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 12, e202100462, 2021.

GOZALO, A.S. *et al.* Overview of Plasmodium spp. and animal models in malaria research. *Comparative Medicine*, v. 74, p. 205, 2024.

GOWDA, D.C. & WU, X. Parasite recognition and signaling mechanisms in innate immune responses to malaria. *Frontiers in Immunology*, v. 9, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.03006.

KHO, S. *et al.* Preserved dendritic cell HLA-DR expression and reduced regulatory T cell activation in asymptomatic Plasmodium falciparum and P. vivax infection. *Infection and Immunity*, v. 83, p. 3224, 2015.

LEE, H.J. *et al.* Integrated pathogen load and dual transcriptome analysis of systemic host-pathogen interactions in severe malaria. *Science Translational Medicine*, v. 10, 2018.

LONG, C.A. & ZAVALA, F. Immune responses in malaria. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 7, a025577, 2017. doi: 10.1101/cshperspect.a025577.

MURPHY, S.C. *et al.* The impact of Plasmodium-driven immunoregulatory networks on immunity to malaria. *Nature Reviews Immunology*, v. 24, p. 381, 2024. doi: 10.1038/s41577-024-01054-2.

NEVES, D.P. *Parasitologia dinâmica*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2006.

ODERA, D.O. *et al.* Anti-merozoite antibodies induce natural killer cell effector function and are associated with immunity against malaria. *Science Translational Medicine*, v. 15, eabn5993, 2023.

OPI, D.H. *et al.* Multi-functional antibody profiling for malaria vaccine development and evaluation. *Expert Review of Vaccines*, v. 20, p. 1257, 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Relatório mundial sobre a malária 2024: enfrentando a desigualdade na resposta global à malária. Genebra: OMS, 2024.

PRATT-RICCIO, L.R. *et al.* Uso de modelos de primatas neotropicais para pesquisa em malária: um histórico dos 25 anos de colaboração entre o Laboratório de Pesquisa em Malária (IOC, Fiocruz) e o Centro Nacional de Primatas (IEC, SVS). *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 12, e202100462, 2021.

REY, L. *Parasitologia: parasitas e doenças do homem nos trópicos ocidentais*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

RICCIO, E.K. *et al.* Molecular and immunological tools for the evaluation of the cellular immune response in the neotropical monkey *Saimiri sciureus*, a non-human primate model for malaria research. *Malaria Journal*, v. 14, p. 166, 2015. doi:10.1186/s12936-015-0688-1.

RUENGKET, P. *et al.* Serum proteomic profile of wild stump-tailed macaques (*Macaca arctoides*) infected with malaria parasites in Thailand. *PLoS One*, v. 18, e0293579, 2023. doi:10.1371/journal.pone.0293579.

SAM, J. *et al.* Prevalence of simian malaria among macaques in Malaysia (2000–2021): a systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 16, e0010527, 2022. doi:10.1371/journal.pntd.0010527.

SILVA, L.D.B.D. *Pesquisa de Plasmodium sp. em Callithrix jacchus no Nordeste Brasileiro [dissertação]*. Universidade Estadual Paulista, Botucatu – SP, 2023.

SOUSA, S.M. *et al.* Malária: Imunopatogênese e Desafios de Controle em Áreas Endêmicas - Revisão de Literatura. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 10, p. 4247, 2024. doi: 10.51891/rase.v10i10.16187.

SOUZA, G. & TONHOSOLO, R. Ocorrência de diferentes espécies de *Plasmodium* em humanos, primatas não humanos reservatórios e anofelinos vetores no Bioma Atlântico no Estado de São Paulo, Brasil: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Global Health*, v. 3, p. 18, 2024.

TEIXEIRA, A.C.L. *et al.* Malária: uma revisão abrangente sobre o ciclo de vida do parasito e transmissão, diagnóstico, tratamento, prevenção e controle. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, p. 3718, 2024.

TOFT, J.D. & EBERHARD, M.L. Parasitic diseases. In: BENNETT, T., editors. *Nonhuman primates in biomedical research*. London: Elsevier Academic Press, 1998.

TRAN, T.M. *et al.* Transcriptomic evidence for modulation of host inflammatory responses during febrile *Plasmodium falciparum* malaria. *Scientific Reports*, v. 6, p. 31291, 2016.

TY, M. *et al.* Malaria-driven expansion of adaptive-like functional CD56-negative NK cells correlates with clinical immunity to malaria. *Science Translational Medicine*, v. 15, eadd9012, 2023.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS - UNIFAL. *Plasmodium sp.* [online]. Atlas de Parasitologia, S.d. Disponível em: <https://www.unifal-mg.edu.br/atlasdeparasitologia/plasmodium/>. Acesso em: 30 set. 2025.

WHITE, N.J. Severe malaria. *Malaria Journal*, v. 21, 2022. doi: 10.1186/s12936-022-04301-8.