



Plasmodium sp: Uma análise interespécie dos aspectos terapêuticos, patológicos e epidemiológicos

Giovanna de Brito Ferreira Lima

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

Otávio Roberto Agabes de Barros

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

Emanuel Davi Lima de Matos Leão

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

Lívia Tenório de Arcelino Macedo

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

Arthur Ricardo Santana Nascimento

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

Valter Tavares da Silva Junior

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

João Marcos Batista de Albuquerque

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

Thiago Gomes Rodrigues de Brito

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

Keylla Walesca da Silva Santiago

Mestra em Biologia Celular e Molecular Aplicada

Instituição: Universidade de Pernambuco, Brasil

Francisca Janaína Soares Rocha

PhD em Biologia Humana

Instituição: University Friedrich Alexander, Erlangen, Germany



RESUMO

Introdução: A malária é uma doença infecciosa causada por diferentes espécies de parasitos apicomplexos pertencentes ao gênero *Plasmodium*, que são transmitidos às pessoas pela picada de mosquitos fêmeas infectadas do gênero *Anopheles*. As espécies associadas à malária humana, são elas: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi* e *Plasmodium falciparum*. Sendo esta última espécie, a mais comum e mais grave. Por apresentar uma endemicidade dinâmica, ocorre variações na incidência e na área endêmica de um ano para outro. Assim, a redução de número de casos não deve enfraquecer as ações de controle. **Objetivo:** O presente estudo teve como intuito realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os trabalhos que abordam os casos de malária em humanos, bem como identificar as peculiaridades do seu agente etiológico *Plasmodium sp.* e as abordagens terapêuticas dessa patologia. **Metodologia:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *U.S. National Library of Medicine* (PubMed), *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) e LILACS de trabalhos publicados entre janeiro de 2019 a julho de 2023. **Resultados:** Com a utilização das palavras chave foram obtidos cerca de 4.751 resultados na busca entre as bases de dados supracitadas. Desses, foram selecionados 16 artigos relevantes e que se encontravam dentro dos critérios de inclusão e fora dos critérios de exclusão. **Conclusão:** Diante desta pesquisa, concluiu-se que a abordagem terapêutica no combate a infecção por *Plasmodium sp* incluem fármacos como a cloroquina, a mefloquina, a doxiciclina, a atovaquona-proguanil, a artemeter-lumefantrina, a quinina e o artesunato. Sendo a cloroquina a droga de primeira linha na terapia em casos de malária não complicada em regiões endêmicas para essa patologia. Assim como esse estudo, outras pesquisas adicionais corroboram com a importância de novas investigações de medicamentos potentes a fim de melhorar o manejo clínico, bem como eliminar parasitos resistentes e impedir sua disseminação global. Por fim, perante aos desafios ainda encontrados frente a esse grande problema de saúde pública, faz-se necessária a elaboração contínua de orientações relevantes aos profissionais de saúde sobre a indicação e uso de antimaláricos.

Palavras-chave: Malária, *Plasmodium sp.*, Epidemiologia, Patogênese, Tratamento.

1 INTRODUÇÃO

O *Plasmodium sp* é um trofozoíta sanguíneo detectado no interior das hemácias. Esse agente etiológico é transmitido através da picada da fêmea do mosquito *Anopheles*, provocando a malária, protozoose que representa uma problemática da saúde pública no Brasil e no mundo, posto que essa doença pode ser causada por diferentes espécies de *Plasmodium*, sendo elas: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. knowlesi* (SILVA, 2019).

A malária humana ocorre endemicamente na maior parte dos trópicos devido às condições socioculturais circunjacentes à presença de várias espécies de parasitos, tais quais: nível educacional, hábitos, costumes e tradições religiosas, além de fatores biológicos, como a suscetibilidade da população ao agente etiológico e a presença do vetor na região, e ambientais, como modificação no meio ambiente, no clima e na umidade da localidade. Também são relevantes componentes infraestruturais, associados às condições de moradia e de acesso aos serviços de saúde (ESCALANTE, 2019).



Sabe-se que o *Plasmodium sp* é o causador da malária, enfermidade que há tempos permeia a história da humanidade, visto que ela acomete os seres humanos desde os tempos remotos, uma vez que esses grupos viviam em condições propícias para a disseminação do trofozoíta. No Brasil, os primeiros casos ocorreram, provavelmente, durante o século XVI, quando com o trânsito escravos africanos e colonizadores europeus para o Brasil. Esse traslado trouxe consigo diversas patologias ao emergente território nacional (LOPES, 2019). Atualmente, não obstante de profilaxias e tratamentos, a malária continua a causar grandes repercussões na saúde da população brasileira e mundial, como demonstrado nos dados da Organização Mundial da Saúde, durante o ano de 2020, em que foram estimados 241 milhões de casos de infecções pelo *Plasmodium sp* em 85 países (AHMAD, 2021; OMS, 2020)..

Diante do exposto, percebe-se que a medida profilática necessária é suprimir os criadores dos *Anopheles darlingi*, a fim de mitigar os casos de malária, uma vez que o mosquito infectado dissemina o agente etiológico para a população (KOUASSI, 2021). Paralelo a essa profilaxia, recomenda-se que a abordagem terapêutica seja iniciada com uma dose de hidroxicloroquina por semana aos indivíduos/viajantes, começando uma semana antes de deslocamentos para regiões endêmicas (SINHA, 2020). Outrossim, a terapêutica da malária relacionada com os medicamentos antimaláricos, bem como o período de tratamento envolvem a espécie do *Plasmodium* infectante. Ademais, é importante ressaltar que a malária humana causa fase aguda, verificada por episódios de febres intermitentes, com duração variável entre 6 a 12 horas e pode causar hipertermias iguais ou superiores aos 40 graus Celsius de temperatura (CORDY, 2019).

2 OBJETIVO

O objetivo deste estudo teve como finalidade efetivar uma revisão sistemática da literatura, reunindo achados, levantamentos bibliográficos, bem como relatos na literatura, os quais apresentam características, epidemiologia e ciclo biológico das diferentes espécies de *Plasmodium*: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. knowlesi*. Com o intuito de guiar a análise de abordagens terapêuticas para os diferentes agentes etiológicos que causam a malária no Brasil e no mundo, ajudando na promoção da saúde.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 CICLO BIOLÓGICO

3.1.1 *Plasmodium falciparum*

O ciclo biológico do *Plasmodium falciparum* é bastante complexo e envolve diversas etapas que ocorrem em dois hospedeiros: o mosquito do gênero *Anopheles* e o ser humano, detalhadas da seguinte forma:



No mosquito podemos separar em algumas fases, sendo a primeira a de ingestão de sangue infectado, quando um mosquito fêmea do gênero *Anopheles* pica um ser humano infectado com *Plasmodium falciparum*, ingerindo sangue que contém os estágios sexuados do parasito, chamados de gametócitos (RODRIGO SIQUEIRA-BATISTA, 2012).

A segunda fase é a de formação de esporozoítos, em que, no trato digestivo do mosquito, ocorre a fusão dos gametócitos masculinos e femininos para formar o esporozoíto, a forma infectante que será transmitida a um novo hospedeiro humano. Já, na terceira fase, ocorre a migração desses esporozoítos para as glândulas salivares, onde ficam prontos para serem transmitidos a um novo hospedeiro durante a próxima picada (RODRIGO SIQUEIRA-BATISTA, 2012).

Nesse sentido, no ser humano, inicia-se o ciclo pela inoculação dos esporozoítos através da picada do *Anopheles*, na qual são injetados na corrente sanguínea do hospedeiro. Após isso, na fase hepática, os esporozoítos circulam na corrente sanguínea e invadem os hepatócitos. Lá, eles se multiplicam assexuadamente e se transformam em formas chamadas de esquizontes (RODRIGO SIQUEIRA-BATISTA, 2012).

Esses esquizontes originam os merozoítos, que são liberados pelo rompimento dos esquizontes, adentrando a corrente sanguínea. Isso causa um aumento maciço no número de merozoítos no sangue, que invadem os glóbulos vermelhos (eritrócitos) do hospedeiro. Dentro dos eritrócitos, os merozoítos se multiplicam assexuadamente, dando origem a novos merozoítos (RODRIGO SIQUEIRA-BATISTA, 2012).

Esse processo é acompanhado por uma série de mudanças nas propriedades físicas dos eritrócitos infectados que eventualmente se rompem, liberando merozoítos na corrente sanguínea. Esse processo é responsável pela liberação de toxinas e pela destruição de glóbulos vermelhos, na medida em que provoca os sintomas característicos da malária, incluindo febre (RODRIGO SIQUEIRA-BATISTA, 2012).

Por fim, o processo de invasão dos eritrócitos é continuada, ocorrendo a proliferação de merozoítos em seu interior e eventual ruptura, levando a ciclos febris regulares. Parte desses invasores pode se diferenciar em gametócitos, ingeridos por um mosquito durante uma nova picada (RODRIGO SIQUEIRA-BATISTA, 2012). No intestino do mosquito *Anopheles*, os gametócitos se desenvolvem em gametas, que se fundem para formar o zigoto. O zigoto se desenvolve em um oocineto e, em seguida, em esporozoítos, completando o ciclo e tornando-se infectante para os seres humanos (ALBERTS *et al*, 2014).

Esse ciclo complexo é o responsável pela disseminação e perpetuação do *Plasmodium falciparum* entre os humanos e os mosquitos do gênero *Anopheles*. A pesquisa contínua sobre essas etapas é crucial para entender os mecanismos de infecção e desenvolver estratégias eficazes de prevenção e de tratamento à malária (RODRIGO SIQUEIRA-BATISTA, 2012).



É importante destacar que o *P. falciparum* é responsável pela maioria dos casos de malária grave e pode levar à morte se não for tratado adequadamente. Por isso, é fundamental investir em medidas de prevenção e controle da doença, como o uso de mosquiteiros impregnados com inseticida, o tratamento rápido e eficaz dos casos diagnosticados e o desenvolvimento de vacinas (RODRIGO SIQUEIRA-BATISTA, 2012).

3.1.2 *Plasmodium vivax*

O ciclo biológico do *Plasmodium vivax* é idêntico ao das outras espécies de *Plasmodium*, como o *P. falciparum* supracitado, apresentando, no mosquito: ingestão de sangue infectado, formação de esporozoítos, migração para as glândulas salivares; e, no ser humano, após a inoculação dos esporozoítos: fase hepática, liberação de merozoítos, fase eritrocítica, ruptura dos eritrócitos e repetição do ciclo. Sua disparidade encontra-se na presença de hipnozoítos no ciclo biológico do *P. vivax*, uma forma adormecida no fígado. Esses hipnozoítos podem causar recorrências da infecção, tornando as recidivas mais comuns em *P. vivax* do que em *P. falciparum* (SIROMA, 2016).

3.1.3 *Plasmodium malariae*

O ciclo biológico do *Plasmodium malariae* é idêntico ao das outras espécies. Sua particularidade se dá na multiplicação dos merozoítos, menos intensa, o que resulta em uma carga parasitária menor no sangue. Isso também contribui para o padrão febril menos intenso (KOTEPUI *et al*, 2020).

3.1.4 *Plasmodium ovale*

O ciclo biológico do *Plasmodium ovale*, um parasita causador da malária em seres humanos, é caracterizado por sua complexidade e alternância entre diferentes estágios no corpo humano e no mosquito vetor *Anopheles*, assemelhando-se às outras espécies de *Plasmodium* (ALBERTS *et al*, 2014).

O ciclo complexo do *Plasmodium ovale* envolve a alternância entre diferentes estágios dentro do corpo humano e no mosquito vetor, existindo a presença de hipnozoítos dormentes no fígado, que podem permanecer por anos, o que contribui para a recorrências da infecção (COOK, 2018).

3.1.5 *Plasmodium knowlesi*

O parasita que causa malária em seres humanos e macacos é notável por sua intrincada alternância entre estágios no corpo humano e no mosquito vetor *Anopheles* (WISER AND JOHN, 2019). Além disso, esse ciclo exibe semelhanças com os de outros parasitas do gênero *Plasmodium*, embora possua particularidades distintas.



Apesar de suas semelhanças com outras espécies do mesmo gênero, o *Plasmodium knowlesi* possui capacidade de infectar tanto seres humanos quanto macacos, no qual apresenta um desafio adicional para o controle da malária. A rápida multiplicação dos parasitas no sangue pode levar a sintomas graves e potencialmente letais, demandando tratamento rápido e eficaz (WISER AND JOHN, 2019).

3.2 PATOGÊNESE

3.2.1 *Plasmodium falciparum*

A infecção pelo *P. falciparum* causa a forma mais grave da malária e pode levar a uma série de sintomas, como febre, calafrios, anemia, dor de cabeça, náusea, vômito, diarreia e dor abdominal. A patogênese envolve a interação entre o parasito e o sistema imunológico do hospedeiro, já que, durante a fase eritrocítica, o parasito libera antígenos que estimulam a produção de anticorpos pelo hospedeiro (FLORENS *et al.* , 2002).

Nesse sentido, o *P. falciparum* tenta mascarar sua presença pela modificação da superfície dos eritrócitos infectados, evitando a detecção pelos anticorpos e permitindo a sua sobrevivência no organismo do hospedeiro. Essa interação entre o parasito e o sistema imunológico pode levar a uma resposta inflamatória exacerbada, ocasionando danos nos tecidos e órgãos do hospedeiro, como o fígado, o baço, os pulmões e os rins. Além disso, a infecção pelo *P. falciparum* pode levar a uma disfunção endotelial, que contribui para a formação de coágulos sanguíneos e a oclusão de vasos (FLORENS *et al.* , 2002).

Essa disfunção endotelial também pode levar a uma diminuição da perfusão sanguínea nos tecidos e órgãos, o que pode levar a complicações como a síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA) e a insuficiência renal aguda (IRA) podendo resultar em óbito (FLORENS *et al.* , 2002).

3.2.2 *Plasmodium vivax*

A infecção pelo *Plasmodium vivax* apresenta-se de forma semelhante ao acometimento pela espécie *P. falciparum*. Diferenciam-se, entretanto, pelo *P. vivax* ter preferência por invadir hemácias jovens. Além disso, ele não tem a capacidade de se ligar aos receptores endoteliais, o que pode explicar a menor gravidade da doença em comparação com o *P. falciparum* (KOCHAR *et al.*, 2005).

Outra disparidade nas infecções causadas por *P. vivax* e *P. ovale* é o de hipnozoítos no hepatócito, responsáveis provavelmente, pelas recaídas da doença que ocorrem após períodos variáveis de incubação, geralmente dentro de 6 meses (KOCHAR *et al.*, 2005).

3.2.3 *Plasmodium malariae*

A patogênese do *Plasmodium malariae*, conforme indicada por diversos estudos, apresenta características distintas em comparação com outras espécies de *Plasmodium*, como *Plasmodium falciparum*



e *Plasmodium vivax*. Uma das peculiaridades mais evidentes é o ciclo febril prolongado associado ao *Plasmodium malariae*, isto é, enquanto outras espécies tendem a apresentar ciclos febris mais curtos e intensos, o *P. malariae* se destaca por causar febres recorrentes a cada 72 horas (três dias). Esse padrão menos frequente de febres pode contribuir para um quadro de doença que, em muitos casos, não é tão intensamente sintomático (COLLINS *et al.*, 2007).

Contudo, a patologia renal é uma característica notável nas infecções por *Plasmodium malariae*, assim como evidenciado em estudos anteriores, no qual pode se associar infecções prolongadas por essa espécie e o desenvolvimento de glomerulonefrite. Essa complicação pode resultar em danos renais significativos, representando um aspecto único da patogênese do *P. malariae* em comparação com outras espécies. A menor multiplicação dos merozoítos no *Plasmodium malariae* também contribui para uma carga parasitária pequena no sangue, em contraste com outras espécies que podem causar picos mais elevados de parasitemia. Isso, por sua vez, pode influenciar os sintomas e a gravidade da infecção, contribuindo para um perfil de doença relativamente menos intenso (COLLINS *et al.*, 2007).

3.2.4 *Plasmodium ovale*

A malária provocada pelo *Plasmodium ovale* apresenta uma patogênese que compartilha semelhanças com outros plasmódios, mas também possui características distintivas que influenciam os sintomas que os pacientes experimentam (KOTEPUIL *et al.*, 2020).

Os sintomas da malária por *P. ovale* incluem febre, calafrios e anemia. A febre é intermitente, caracterizada por picos de temperatura elevada alternados com períodos de temperatura normal ou subfebril. Esse padrão febril ocorre devido à liberação sincronizada de merozoítos na corrente sanguínea durante os ciclos de desenvolvimento do parasito. Os calafrios acompanham a febre e são desencadeados pela invasão dos merozoítos nos eritrócitos, desencadeando uma resposta inflamatória. A anemia, uma redução no número de glóbulos vermelhos no sangue, é outra característica da infecção por *P. ovale* (KOTEPUIL *et al.*, 2020).

O quadro de anemia ocorre devido à destruição dos eritrócitos infectados pelos merozoítos, bem como à resposta inflamatória que afeta a produção de novos glóbulos vermelhos na medula óssea. Essa diminuição de eritrócitos pode causar sintomas clínicos como, fadiga, fraqueza e outros sintomas. A patogênese desses sintomas supracitados decorre através de um ciclo complexo. Diante disso, a liberação periódica de merozoítos durante o ciclo de vida do parasito pode ocasionar febre, enquanto a invasão de eritrócitos e a resposta imunológica provavelmente resultam em calafrios e em processos inflamatórios. A destruição dos eritrócitos e a inibição da produção de novos glóbulos vermelhos contribuem para a anemia, que, por sua vez, contribui para os sintomas de fadiga e fraqueza (KOTEPUIL *et al.*, 2020).



3.2.5 *Plasmodium knowlesi*

Os sintomas da malária por *P. knowlesi* abrangem febre aguda e calafrios, assemelhando-se a outros tipos de malária. No entanto, o que o torna único é o rápido início dos sintomas graves, frequentemente ocorrendo dentro de 24 horas após a infecção (WISER *et al.*, 2019).

Essa velocidade é marcante e pode levar a uma evolução rápida da doença para um estado grave. A replicação acelerada do parasito nos glóbulos vermelhos é um fator-chave nessa dinâmica. Isso resulta em uma carga parasitária significativamente alta no sangue, desencadeando uma resposta imunológica intensa. A liberação de substâncias inflamatórias como resposta à infecção é o que causa a febre e os calafrios característicos (WISER *et al.*, 2019).

Além disso, a resposta imunológica acelerada e a alta carga parasitária podem também levar a complicações graves. A interação complexa entre o parasito, o sistema imunológico e os tecidos do hospedeiro podem resultar em danos a órgãos vitais, como os rins, bem como distúrbios pulmonares agudos. Essas complicações podem se tornar fatais se não forem prontamente tratadas. Portanto, a patogênese da malária por *Plasmodium knowlesi* é definida por uma replicação rápida do parasito, uma resposta imunológica exacerbada e o potencial para complicações graves. Compreender esses aspectos é essencial para o diagnóstico precoce, tratamento eficaz e prevenção da disseminação da infecção, especialmente nas áreas onde a transmissão zoonótica ocorre entre humanos e primatas (WISER *et al.*, 2019)

3.3 ABORDAGEM TERAPÊUTICA

3.3.1 *Plasmodium falciparum*

O *P. falciparum* é capaz de se adaptar e evoluir rapidamente, pois desenvolve resistência aos medicamentos antimaláricos, o que dificulta o tratamento da doença e representa um dos principais desafios no desenvolvimento de vacinas eficazes contra a malária (GOMES *et al.*, 2011).

O tratamento da malária causada por *Plasmodium falciparum* envolve o uso de medicamentos comumente classificados como antimaláricos. A escolha do fármaco depende da gravidade da doença, da idade e do peso do paciente, da presença de outras doenças e da resistência do parasito aos medicamentos. Dentre as opções para tratar essa enfermidade, as mais utilizadas incluem a cloroquina, a mefloquina, a doxiciclina, a atovaquona-proguanil, o artemeter-lumefantrina, a quinina e o artesunato (GOMES *et al.*, 2011).

A cloroquina é um medicamento de primeira linha para o tratamento da malária não complicada causada por *P. falciparum* em áreas onde o parasito é sensível a esse medicamento. Quando o parasito é resistente à essa droga, a mefloquina pode ser utilizada, havendo possibilidade de usar a doxiciclina, um antibiótico em combinação com outros medicamentos antimaláricos (GOMES *et al.*, 2011).



A atovaquona-proguanil, a artemeter-lumefantrina e o artesunato são medicamentos de segunda linha para o tratamento da malária causada por *P. falciparum*. Essa abordagem terapêutica pode ser utilizada nas situações em que o tratamento com a cloroquina e a mefloquina apresenta menos efetividade. Além desses fármacos, a quinina pode ser uma alternativa terapêutica para o tratamento dessa infecção (GOMES *et al.*, 2011).

Entretanto, o tratamento da malária grave deve ser realizado em ambiente hospitalar, com monitoramento cuidadoso dos sinais vitais e da função renal e hepática do indivíduo (GOMES *et al.*, 2011).

3.3.2 *Plasmodium vivax*

Embora o tratamento da malária envolva o uso de medicamentos antimaláricos, a escolha do medicamento e a duração do tratamento podem variar dependendo da espécie de *Plasmodium* infectante, da gravidade da doença e da resistência aos medicamentos na região onde a pessoa foi infectada. A malária por *P. falciparum* é geralmente mais grave e pode exigir um tratamento mais agressivo do que a malária por *P. vivax*, mas há um mesmo arsenal terapêutico para o uso (KOCHAR *et al.*, 2005).

3.3.3 *Plasmodium malariae*

O tratamento da malária causada pelo *Plasmodium malariae* segue a mesma linha de escolha de medicamentos antimaláricos das outras espécies, apesar de ser mais longa em razão da natureza do ciclo de vida do *Plasmodium malariae* e a formação de esquizontes no fígado (GILLES *et al.*, 2007).

O tratamento deve ser administrado por um período suficiente para abordar tanto os estágios sanguíneos quanto os estágios hepáticos. Além disso, não são muito comuns as recidivas, visto que não possui hipnozoítos adormecidos no fígado (GILLES *et al.*, 2007).

3.3.4 *Plasmodium ovale*

Para tratar o *Plasmodium ovale*, os medicamentos antimaláricos convencionais, como a cloroquina, são frequentemente usados para tratar os sintomas iniciais da doença. No entanto, devido à presença dos hipnozoítos, a administração de primaquina é necessária para erradicar completamente o parasito do organismo, no qual pode auxiliar na prevenção de recidivas. As principais abordagens terapêuticas envolvem o uso da cloroquina, usada para tratar os estágios iniciais da infecção, e primaquina, para eliminar os hipnozoítos no fígado e prevenir recorrências. (DOOLAN *et al.*, 2017).

3.3.5 *Plasmodium knowlesi*

No caso do *Plasmodium knowlesi*, a terapia antimalárica de escolha pode incluir a administração de artemisinina combinada com outros medicamentos, como a mefloquina ou a atovaquona-proguanil. A



rápida ação da artemisinina ajuda a controlar a multiplicação dos parasitos, enquanto os outros medicamentos complementam o tratamento para garantir a eficácia completa (DOOLAN *et al.*, 2017).

Nessa condição, as principais terapias são artemisinina combinada com outros medicamentos antimaláricos, como mefloquina ou atovaquona-proguanil, são utilizadas para fins de controle da multiplicação rápida dos parasitos e eficácia terapêutica. Além da intervenção medicamentosa, é importante destacar a prevenção da malária por meio do uso de medidas de controle de vetores, tais quais redes mosquiteiras tratadas com inseticida e repelentes de insetos, como estratégia crucial para evitar a infecção em primeiro lugar (DOOLAN *et al.*, 2017).

4 METODOLOGIA

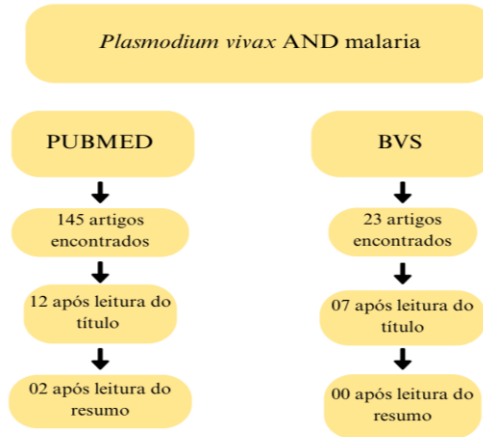
Para a construção da revisão sistemática realizou-se os seguintes passos: estabelecimento da temática a ser trabalhada, definição das palavras-chave, determinação dos critérios de inclusão e exclusão, busca nas bases de dados, categorização da pesquisa, avaliação dos estudos incluídos na revisão, interpretação dos resultados e síntese dos conteúdos. Dessa forma, na primeira etapa destacou-se o tema: Peculiaridades e abordagens terapêuticas entre as diferentes espécies de *Plasmodium* sp., com a escolha das seguintes palavras-chave: Malária; *Plasmodium* sp.; epidemiologia; patogênese; tratamento. Além disso, na terceira etapa os critérios de inclusão destacados foram: pesquisa nas bases de dados de artigos dos últimos 7 anos (2017-2023); artigos completos; acometimento da malária em humanos. Por conseguinte, os critérios de exclusão foram: acometimento de malária em animais; artigos que relatem infecções mistas entre espécies ou coinfeções; revisões ou relatos de caso.

Com fins de busca em bases de dados, consultaram-se os acervos científicos PubMed, Science Direct, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Lilacs, Scielo e Medline, aplicando a combinação de descritores controlados, dois ou três por vez com o termo booleano AND. Os descritores utilizados foram: *Plasmodium vivax* AND malaria; *Plasmodium vivax* AND malaria AND epidemiology; *Plasmodium vivax* AND malaria AND treatment; *Plasmodium ovale* AND malaria; *Plasmodium ovale* AND treatment; *Plasmodium falciparum* AND malaria; *Plasmodium falciparum* AND treatment; *Plasmodium malariae* AND malaria AND epidemiology; *Plasmodium malariae* AND malaria AND treatment; *Plasmodium malariae* AND malaria; *Plasmodium malariae* AND treatment; *Plasmodium knowlesi* AND t; *Plasmodium knowlesi* AND treatment; malaria AND tratamento. Os filtros utilizados foram: research article, período: janeiro 2017 a julho 2023, texto completo, últimos 7 anos, humanos, pesquisa.

Em seguida, após essa fase, com base em leitura do título, resumo e resultados, os artigos foram selecionados, a partir dos critérios de inclusão e exclusão já citados anteriormente para embasamento científico da presente revisão sistemática.



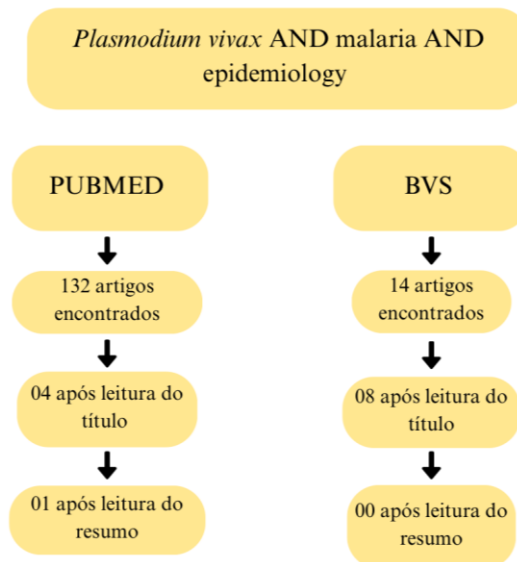
Figura 1: Etapa de seleção dos artigos primários utilizando dois descritores combinados e termo booleano: *Plasmodium vivax*



Fonte: Própria (2023)

AND malaria

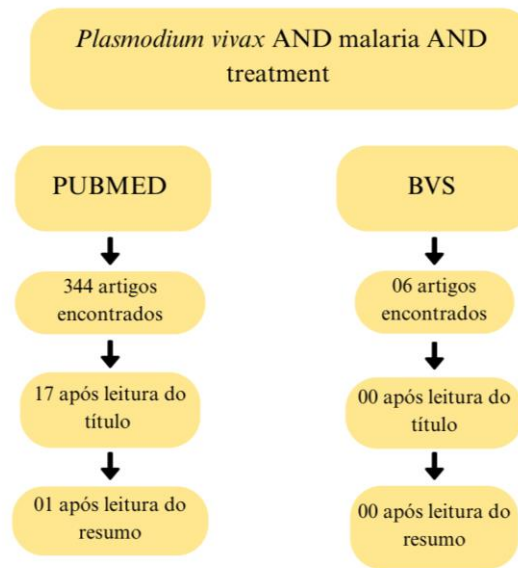
Figura 2: Etapa de seleção dos artigos primários utilizando três descritores combinados e termo booleano: *Plasmodium vivax* AND malaria AND epidemiology



Fonte: Própria (2023)

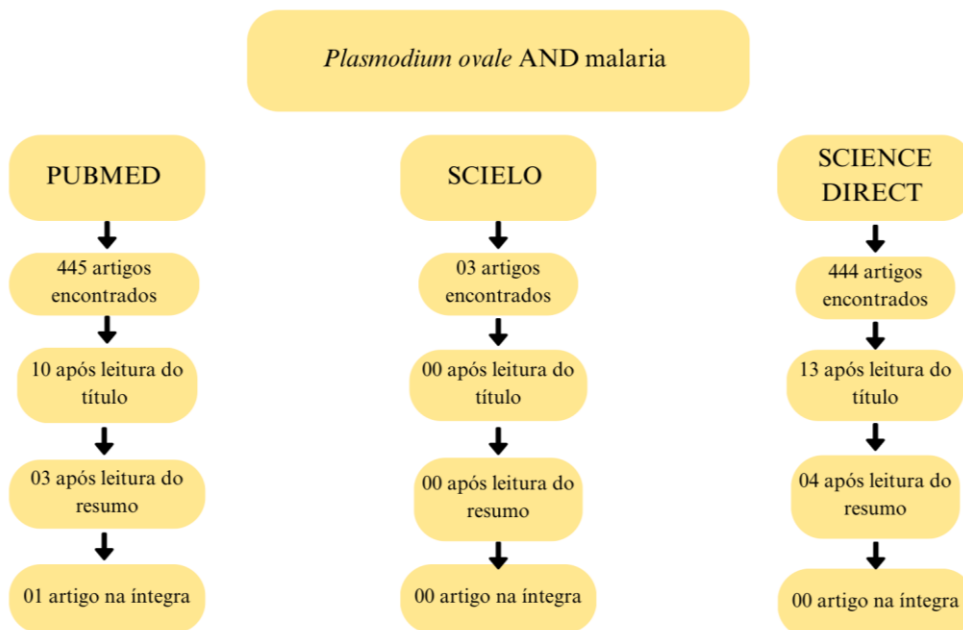


Figura 3: Etapa de seleção dos artigos primários utilizando três descritores combinados e termo booleano: *Plasmodium vivax* AND malaria AND treatment



Fonte: Própria (2023)

Figura 4: Etapa de seleção dos artigos primários utilizando três descritores combinados e termo booleano: *Plasmodium ovale* AND malaria



Fonte: Própria (2023)



Figura 5: Etapa de seleção dos artigos primários utilizando três descritores combinados e termo booleano: *Plasmodium ovale* AND treatment

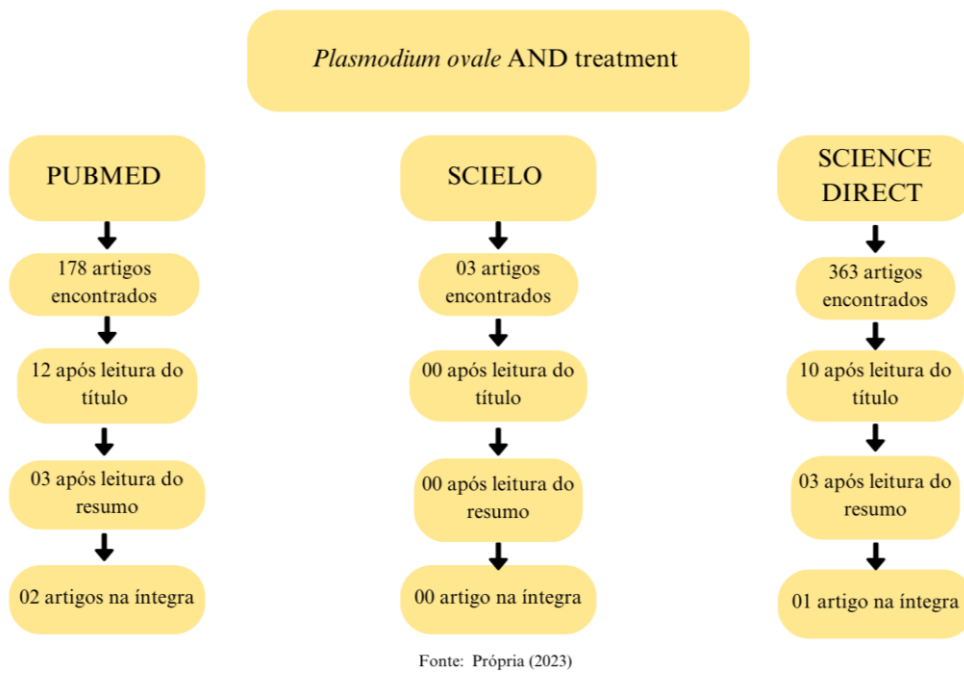


Figura 6: Etapa de seleção dos artigos primários utilizando dois descritores combinados e termo booleano: *Plasmodium falciparum* AND malária

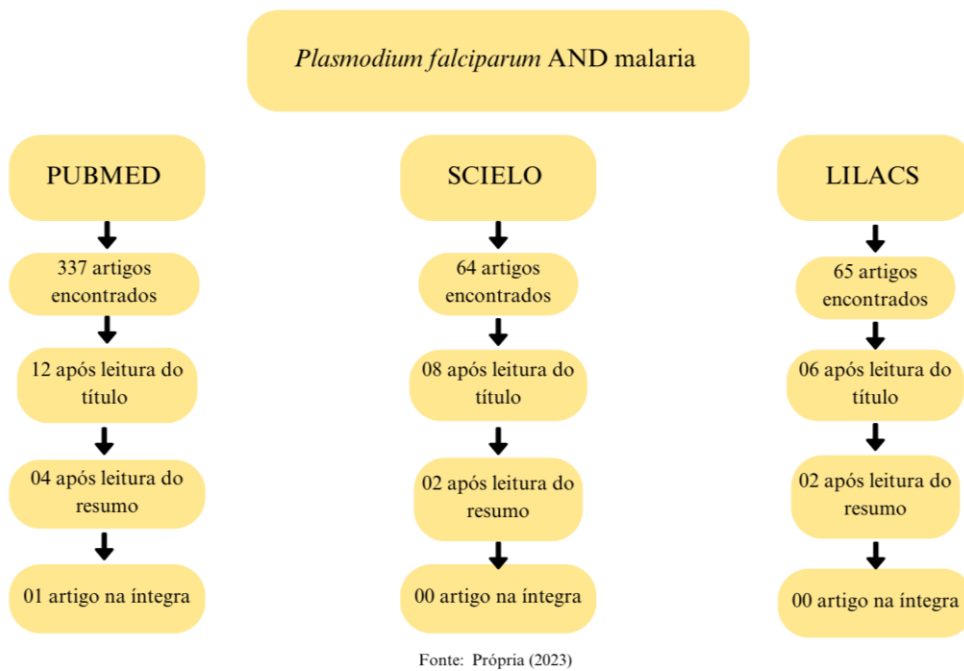




Figura 7: Etapa de seleção dos artigos primários utilizando dois descritores combinados e termo booleano: *Plasmodium falciparum* AND treatment

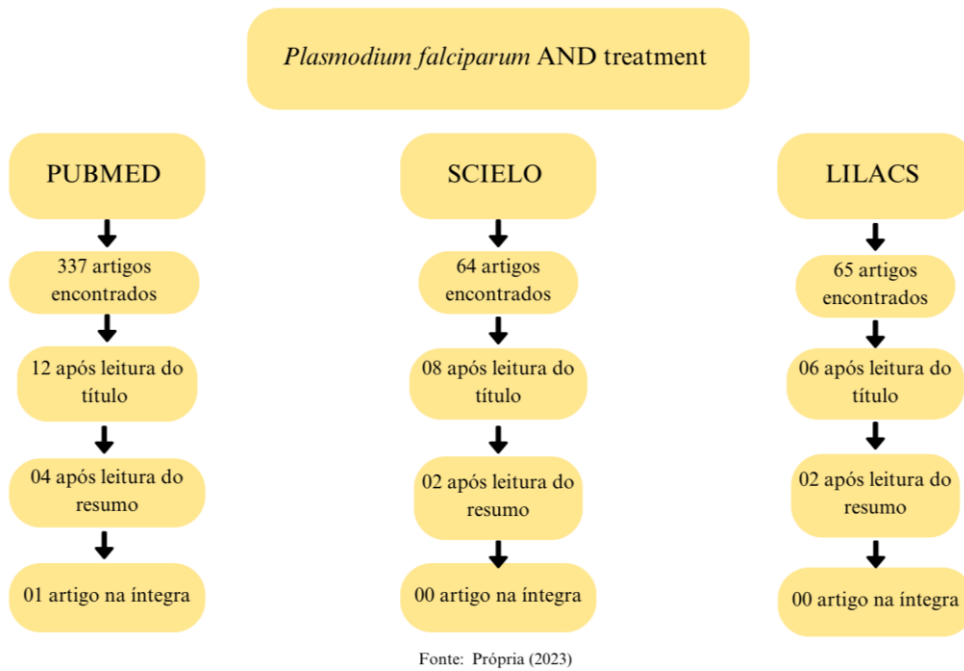


Figura 8: Etapa de seleção dos artigos primários utilizando dois descritores combinados e termo booleano: *Plasmodium malariae* AND malaria AND epidemiology

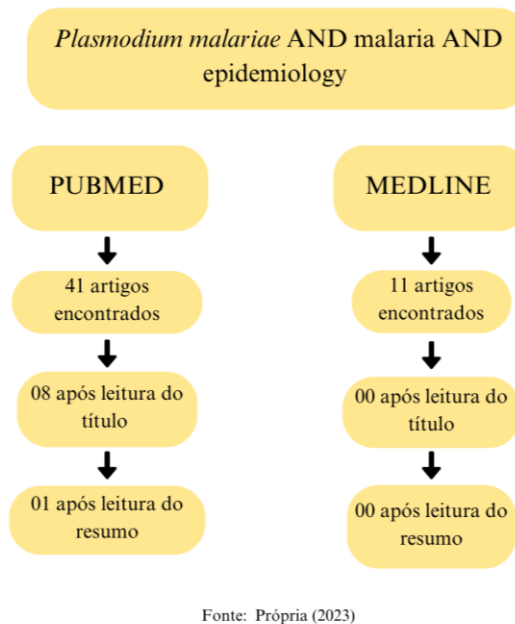
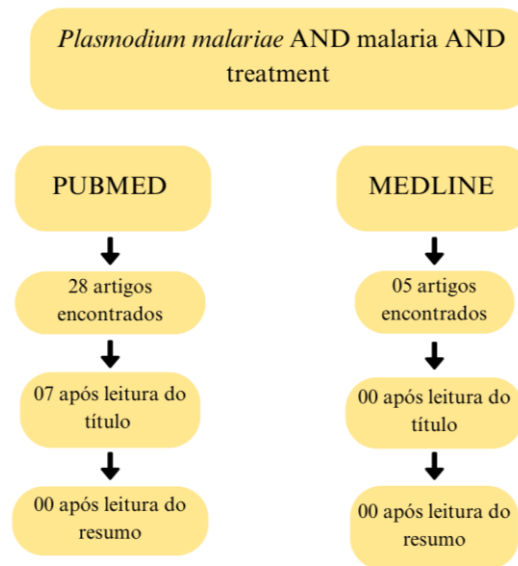


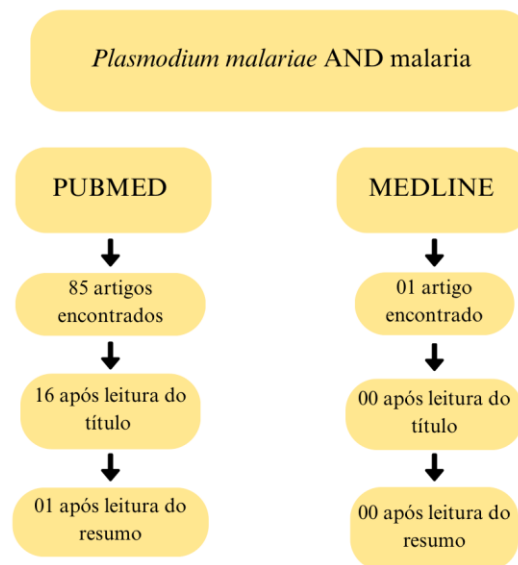


Figura 9: Etapa de seleção dos artigos primários utilizando dois descritores combinados e termo booleano: *Plasmodium malariae* AND malaria AND treatment



Fonte: Própria (2023)

Figura 10: Etapa de seleção dos artigos primários utilizando dois descritores combinados e termo booleano: *Plasmodium malariae* AND malaria



Fonte: Própria (2023)



Figura 11: Etapa de seleção dos artigos primários utilizando dois descritores combinados e termo booleano: *Plasmodium malariae* AND treatment

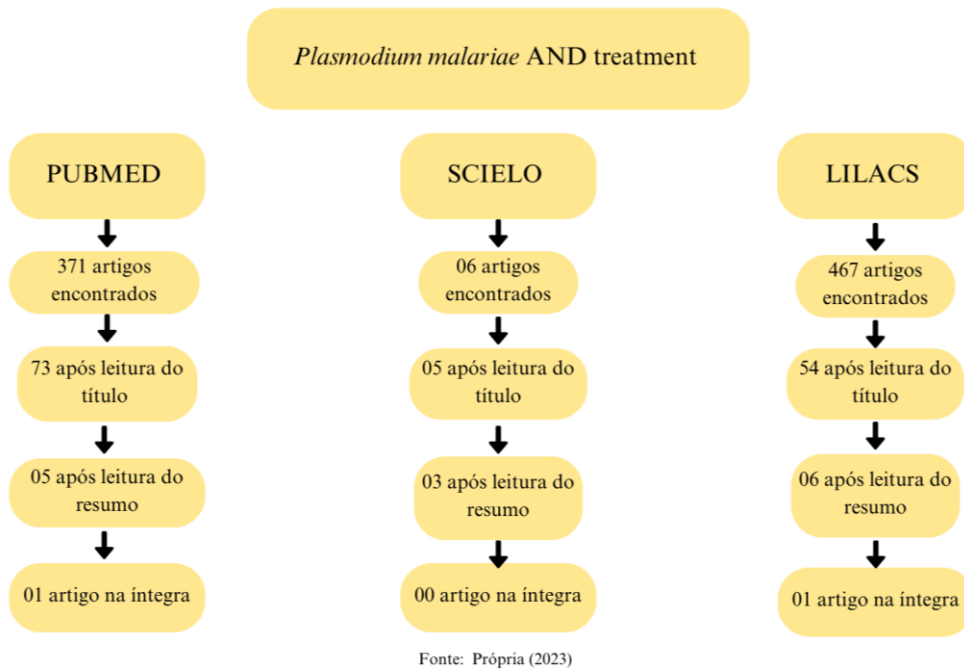


Figura 12: Etapa de seleção dos artigos primários utilizando dois descritores combinados e termo booleano: *Plasmodium knowlesi* AND treatment

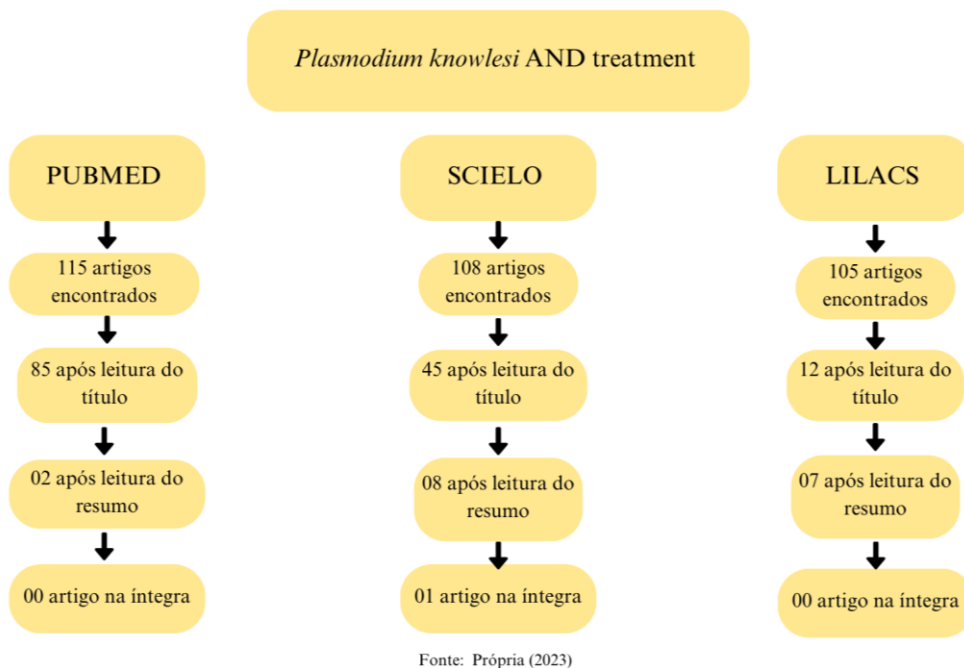




Figura 13: Etapa de seleção dos artigos primários utilizando dois descritores combinados e termo booleano: *Plasmodium knowlesi* AND malária

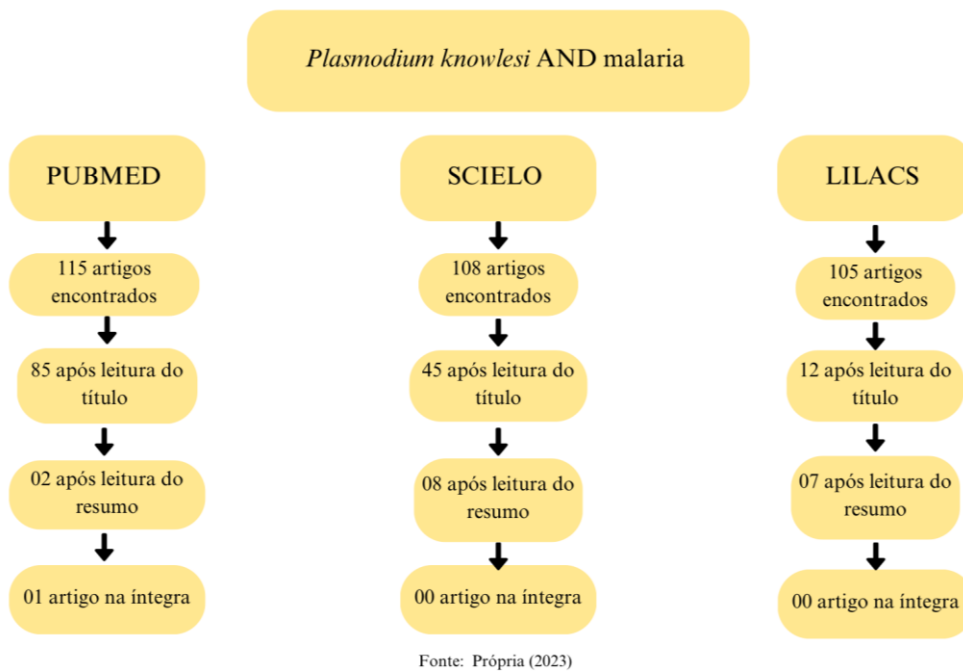
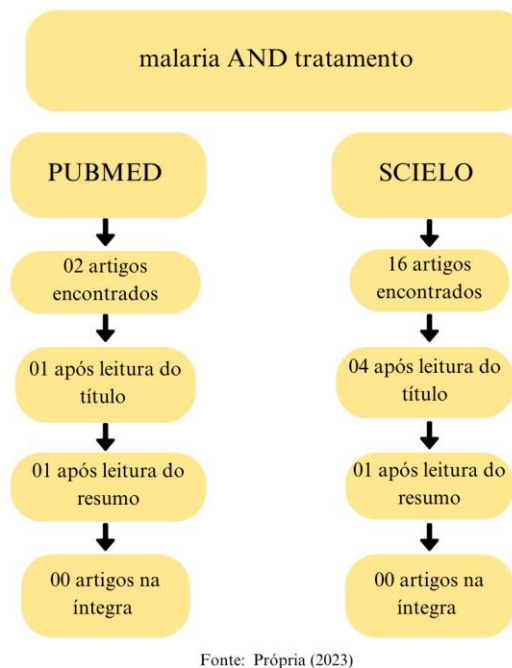


Figura 14: Etapa de seleção dos artigos primários utilizando dois descritores combinados e termo booleano: malária AND tratamento



5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por meio da leitura conjunta dos artigos e revisões que embasaram este material, é possível depreender o grande enfoque dado à malária provocada pelo *Plasmodium falciparum*, em razão de ser o infectante mais frequente (PHONG *et al.*, 2019). No entanto, o enfoque excessivo apenas nesse



parasito resulta na negligência de outras espécies, delegando-lhes um tratamento estereotipado e pouco específico, de modo que as particularidades das infecções dessas espécies não *falciparum* são ignoradas em sua abordagem terapêutica, visto que cada parasito do gênero pode necessitar de uma abordagem diferenciada para tratar a doença causada pela sua infecção (BETSON *et al.*, 2018).

Além dos fatores biológicos que diferenciam os ciclos parasitários do *Plasmodium*, um tema bastante destacado pelos autores são os fatores do meio e do hospedeiro que influenciam na distribuição epidemiológica do parasito, exemplificado no fato de que populações que residem na proximidade de grandes corpos d'água apresentam uma maior taxa de contaminação pelo *Plasmodium malariae* e sua prevalência é maior em crianças (BETSON *et al.*, 2018).). Ademais, é relevante ressaltar a concordância entre os artigos no que tange à importância das condições socioeconômicas da população no acesso a meios de proteção à contaminação e os obstáculos criados por elas para a prevenção da malária, dificultando, por exemplo, a obtenção de mosquiteiros para a proteção contra o vetor no período da noite (GUMBO *et al.*, 2021; THIERY MASSEREY *et al.*, 2022; KOJOM FOKO *et al.*, 2021).

Outro fator bastante reafirmado pelos artigos encontrados é o aumento na incidência de infecções por espécies não *falciparum* de *Plasmodium* em razão da negligência para com sua proliferação. Egressos de países endêmicos para esse protozoário são testados com exames pouco específicos que relatam apenas se o paciente está contaminado ou não, ignorando o registro da espécie do parasito em razão da variabilidade do período de incubação do protozoário e do aparecimento dos primeiros sintomas (YAYNE *et al.*, 2017). É comum aos artigos relacionados à epidemiologia de espécies não *falciparum*, portanto, o debate sobre a necessidade de se empregarem avaliações capazes de diferenciar o causador da infecção, desenvolvendo novos kits contra esse parasita contendo exames altamente específicos, como o PCR (reação em cadeia da polimerase) (FRICKMANN *et al.*, 2019).

A questão da ausência de esforços voltados para a análise de medicamentos eficazes é um fator determinante para a emergência de espécies como o *P. malariae*, pouco estudado em razão de sua baixa incidência. Nesse sentido, drogas como cloroquina, artemisinina e lumefantrina mostram-se ineficazes no tratamento dessa espécie de *Plasmodium*, mostrando a relevância do desenvolvimento de compostos mais potentes, como a imidazolpiperazina GNF179, para o tratamento efetivo de infecções (DEMBELE *et al.*, 2021).

Com relação ao tratamento do *P. falciparum*, por ser o mais conhecido e estudado dentre as espécies de *Plasmodium*, diversas análises são feitas acerca da eficácia dos tratamentos convencionais utilizados contra sua infecção. Esse parasito foi eliminado de vários países que eram endêmicos da malária, como a Argentina, Belize, México e grande parte da China, porém o grande fluxo de viajantes entre diferentes países ainda intensamente afetados pela doença, como os países da África Subsaariana e o Brasil, fez com que ameaças de *P. falciparum* ressurgissem (COTTER *et al.*, 2013). Uma importante especificidade



patogênica das infecções por essa espécie, também chamadas de “malária grave”, é a capacidade de promover a citoaderência das hemácias ao endotélio, contribuindo para a ocorrência de distúrbios coagulatórios. Fatores como a diversidade genética de proteínas dos parasitos e a demora no tratamento podem gerar ainda mais variedades resistentes (MILNER, 2017), porém, nos estudos analisados, os resultados obtidos concordaram entre si no sentido de que o *Plasmodium falciparum* ainda se mostrou suscetível ao tratamento de primeira linha utilizado ao redor do mundo (MASSEREY *et al.*, 2022; PHONG *et al.*, 2019; LINGANI *et al.*, 2020). O tratamento adequado consiste no uso da terapia combinada de artemisinina, nas quais os medicamentos mais utilizados são as combinações de artesunato–lumefantrina ou de artesunato–amodiaquina (PHONG *et al.*, 2019).

Contudo, nas infecções maláricas causadas por essa espécie de *Plasmodium*, o uso da cloroquina não é indicado, visto que estudos demonstraram diversas recidivas da doença em populações após tratamento em massa com esse fármaco (PAES & ANDRADE, 2021). Por isso, é importante que mais estudos sejam desenvolvidos para que a resistência desse *Plasmodium* aos medicamentos utilizados seja constantemente atualizada e rastreada, visto que mutações genéticas e a contínua exposição a essas drogas podem precipitar o desenvolvimento de parasitos resistentes a essas terapias (LINGANI *et al.*, 2020). Além disso, garantir a eficácia de drogas adjuvantes das utilizadas no tratamento de primeira linha também é primordial, haja vista a similaridade de tratamento que esses compostos possuem entre si (MASSEREY *et al.*, 2022). No mais, algumas pesquisas apontaram fármacos análogos próximos que vêm demonstrando serem efetivos antimaláricos nas fases de teste (DEMBELE *et al.*, 2021), mas são necessárias medidas ativas que preservem a eficácia dos tratamentos atuais com a terapia combinada de artemisinina (HANBOONKUNUPAKARN & WHITE, 2020).

A partir dos estudos sobre o *Plasmodium knowlesi*, descobriu-se que ele é endêmico em todo o Sudeste da Ásia, com casos em humanos relatados em todos os países onde o vetor mosquitos *Anopheles leucosphyrus* reside. Na Malásia, *P. knowlesi* é responsável por quase todos os casos de malária em humanos, com mais de 3.000 casos relatados em 2019, de acordo com informações da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2019).

No que diz respeito ao tratamento do *Plasmodium knowlesi*, o qual é a principal causa de malária em humanos no Sudeste Asiático e uma das espécies menos estudadas no ramo científico, há uma recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) para terapia combinada à base de artemisinina (TCA) ou de cloroquina para tratamento de infecções não complicadas. Contudo, os autores concordam que devido à maior eficácia e à possibilidade de diagnóstico microscópico equivocado entre as espécies *P. falciparum* ou *P. vivax*, recomenda-se o uso apenas de TCA, seja com artemeter-lumefantrina (AL) ou artesunato-mefloquina(ASMQ), uma vez que as duas espécies citadas são resistentes à cloroquina em áreas



endêmicas para *P. knowlesi*, além de incluir um menor risco de anemia (RATHNAM *et al.*, 2023; GRIGG *et al.*, 2018; BARBER *et al.*, 2022).

Porém, BARBER e colaboradores (2022) advertem que entre o artemeter-lumefantrina (AL) ou artesunato-mefloquina (ASMQ) há a preferência na utilização do AL em comparação com o ASMQ, pois possui maior segurança e tolerabilidade, além da mefloquina apresentar pequenos riscos de sequelas neuropsiquiátricas graves. Outro fator contribuinte para tal preferência é que os pacientes tratados com artemeter-lumefantrina tiveram uma taxa mais alta de eliminação de parasitas em 24 horas após o tratamento em comparação com aqueles tratados com cloroquina (GRIGG *et al.*, 2018). Além desse tratamento mais convencional, outros TCA, como a dihidroartemisinina-piperiquina, utilizada em áreas coendêmicas da Indonésia para o tratamento de primeira linha da fase sanguínea da malária por *P. falciparum* e *P. vivax*, incluindo infecções de *P. knowlesi* erroneamente identificada, também são eficazes no tratamento da malária por *knowlesi* não complicada, embora ainda exijam avaliações adicionais (BARBER *et al.*, 2022).

Com relação à malária complicada por *P. knowlesi*, é indicado o artesunato parenteral via intravenosa, o qual mostrou-se altamente eficaz entre os estudos citados e foi associado a taxas reduzidas de letalidade, devendo ser iniciado sem demora, seguido de ACT oral completo. Além disso, o uso regular de paracetamol também pode ser considerado para pacientes com malária grave por *P. knowlesi* ou para aqueles com lesão renal aguda (LRA) devido ao seu efeito renoprotetor, com vistas a atenuar o dano renal resultante da peroxidação lipídica induzida pela hemólise, tendo em vista que assim como na malária por *P. falciparum*, a hemólise está aumentada na malária grave por *P. knowlesi* e é considerada um fator importante na contribuição para a LRA (BARBER *et al.*, 2022).

Dessa forma, embora não haja evidências de resistência a medicamentos antimaláricos para *P. knowlesi*, houve uma concordância unânime acerca da necessidade do monitoramento contínuo da eficácia dos antimaláricos, incluindo a eliminação inicial dos parasitos, fator crucial para a garantia do melhor regime de tratamento. O reconhecimento da malária grave por *P. knowlesi* e o início rápido de uma terapia eficaz são, portanto, essenciais para prevenir resultados adversos. Assim, é evidente entre os autores a complexidade da resposta às drogas antimaláricas entre as diferentes espécies de *Plasmodium* e a importância de um enfoque personalizado na escolha de tratamentos para a malária em função da espécie do parasito (VAN SCHALKWYK *et al.*, 2021).

Já o *Plasmodium vivax*, forma bastante distribuída em regiões como o Sudeste Asiático e a África Subsaariana, possui características específicas que diferem dos demais *Plasmodium*, como a parasitemia mais baixa quando comparada com a infecção pelo *P. falciparum*, o que faz com que métodos mais sensíveis de diagnóstico sejam necessários para detectar a malária causada pelo *P. vivax* (GOWDA, DAVANANDA AND ACHUR, 2018). É justamente essa baixa parasitemia que justifica a menor



prevalência dessa espécie de *Plasmodium*, mesmo com a sua alta distribuição em determinadas localidades (BRAZEAU *et al.*, 2021).

No que tange ao tratamento da malária causada pelo *Plasmodium vivax*, ambos os autores dos estudos avaliados na presente revisão concordaram que a cloroquina e a primaquina ainda apresentam eficácia contra essa espécie de parasito, chegando a uma susceptibilidade de até 87% (PHONG *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2021). Além disso, foi destacada a eficácia do tratamento de 7 dias com primaquina, sendo crucial a supervisão desse tratamento por profissionais de saúde para um melhor resultado (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

A malária causada pelo *Plasmodium ovale* ocorre predominantemente na África. Esse tipo de *Plasmodium* tem um período de incubação de 9 a 18 dias (média de 14 dias), sendo uma forma terçã da doença, (FRANÇA *et al.*, 2008). A maior parte dos estudos analisados sobre o tema indica a diferença nas questões clínicas de ambas subespécies: *P. o. curtisi* e *P. o. wallikeri*.

Sobre o perfil dos infectados, ROJO-MARCOS e colaboradores (2018) concluiu que as infecções importadas por *P. o. wallikeri* podem ser mais comuns em homens e em caucasianos enquanto que as infecções por *P. o. curtisi* predominam na etnia africana, e apontou que diabetes mellitus pode ser um fator de risco para infecções por *P. ovale spp.* Já a densidade parasitária observada foi similar em ambos sexos, apenas um pouco mais elevada em mulheres, e a prevalência da malária diminui de forma significativa com o aumento da idade, sendo os infectados com menos de 5 anos os principais alvos da infecção e da carga parasitária (FOKO *et al.*, 2021).

No que se trata de diagnóstico, FRICKMANN e colaboradores (2019) utilizaram dois diferentes protocolos de PCR em tempo real (RT-PCR) para diferenciar as espécies de malária. Já FOKO e colaboradores (2021) fizeram o reconhecimento da doença com o teste rápido de diagnóstico e a microscopia de luz, porém houve discordâncias sobre o resultado das amostras analisadas, levando à verificação desses casos por RT-PCR para chegar a uma conclusão. Em outro estudo, testes de diagnóstico rápido que detectam aldolase foram mais eficazes do que os que identificam lactato desidrogenase de *Plasmodium* (JOSTE *et al.*, 2021). Em outra pesquisa foi evidenciada que a sensibilidade do teste rápido de diagnóstico foi bem maior em *P. o. wallikeri* (ROJO-MARCOS *et al.*, 2018). Além disso, é relatado em umas das pesquisas que o RDT, desenvolvido com um antígeno do *P. falciparum*, possibilita a ocorrência de diagnósticos incorretos em casos de malária não *falciparum*. Portanto, a utilização de um teste que visa mais de um antígeno plasmodial seria provavelmente mais precisa (HAWKES *et al.*, 2014).

Em relação à manifestação clínica da malária ocasionada por *P. ovale*, foi observado por FOKO e colaboradores (2021) que a febre foi o principal sintoma e pacientes com infecções por *P. ovale wallikeri* e *P. ovale curtisi* possuem sinais clínicos semelhantes. Apesar de pequenas diferenças estatísticas, pacientes com *P. ovale wallikeri* foram hospitalizados 5 vezes mais em terapia intensiva ou



intermediária em comparação com os infectados por *P. o. curtisi*, e que os primeiros exibiram trombocitopenia mais profunda e períodos de latência mais curtos (JOSTE *et al.*, 2021). Ademais, alguns pacientes infectados com *P. o. curtisi* apresentaram baixos níveis de hemoglobina, maior trombocitopenia, INR (razão normalizada internacional) elevado e latência mais curta em caucasianos, indicando maior patogenicidade. Além disso, casos graves podem ocorrer ambas as espécies (ROJO-MARCOS *et al.*, 2018).

A respeito do tratamento, em uma pesquisa realizada por FOKO e colaboradores (2021) foi evidenciada que todos pacientes com menos de 5 anos foram tratados com artemeter e lumefantrina (AL) e foram curados. Na França, foi mais comum usar ACT (combinações terapêuticas à base de artemisinina) para tratar infecções por *P. ovale wallikeri* do que por *P. o. curtisi* (JOSTE *et al.*, 2021). Em todos os casos de *P. ovale* analisados por ROJO-MARCOS e colaboradores (2018), os pacientes tratados com vários antimaláricos, incluindo artesunato, tiveram recuperação confirmada. A eficácia da quimioprofilaxia foi menor em 14,8% dos pacientes com *P. o. curtisi* e em 35% dos pacientes com *P. o. wallikeri*. A quimioprofilaxia é menos eficaz em infecções por *P. ovale spp.* do que *P. falciparum*, mas antimaláricos são eficazes para tratamento inicial.

Tabela 1: Apresentação e síntese de artigos incluídos na revisão sistemática

Nome do artigo	Autores	Intervenção estudada	Resultados	Recomendações/conclusões
<i>In vivo/ex vivo</i> efficacy of artemether–lumefantrine and artesunate–amodiaquine as first-line treatment for uncomplicated <i>falciparum</i> malaria in children: an open label randomized controlled trial in Burkina Faso	(Lingani <i>et al.</i> , 2020)	Avaliar a eficácia da terapia combinada de artemisinina (artesunato–lumefantrina e artesunato–amodiaquina) como tratamento de primeira para a malária <i>falciparum</i> .	Se evidenciou o uso apropriado dessas duas combinações para o tratamento de primeira linha da malária não complicada causada pelo <i>Plasmodium falciparum</i> . Contudo, a profilaxia pós-tratamento foi insatisfatória.	Os autores reforçam a importância de conduzir novos estudos de vigilância para atualizar os dados sobre esses tratamentos e de estudar qualquer outra droga que possa surgir.
The influence of biological, epidemiological, and treatment factors on the establishment and spread of drug-resistant <i>Plasmodium falciparum</i>	(Thiery Masserey <i>et al.</i> , 2022)	Elencar os fatores que influenciam o estabelecimento de uma resistência do <i>Plasmodium falciparum</i> às drogas usadas em seu tratamento.	Segundo o estudo, o longo tempo de tratamento com a droga em baixas doses e o aparecimento de resistência às drogas adjuvantes às derivadas da artemisinina são os principais fatores que favorecem o surgimento	É destacada a importância de assegurar que as drogas adjuvantes à artemisinina sejam capazes de matar totalmente os parasitas parcialmente resistentes, diminuindo a meia-vida dos fármacos, por exemplo.



			do <i>Plasmodium falciparum</i> resistant e.	
A comparison of two PCR protocols for the differentiation of <i>Plasmodium ovale</i> species and implications for clinical management in travellers returning to Germany: a 10-year cross-sectional study	(Hagen Frickman <i>n et al.</i> , 2019)	Uso de dois diferentes protocolos de PCR em tempo real para discriminação de <i>P. o. curtisi</i> e <i>P. o. wallikeri</i>	O uso de PCRs discriminativas em tempo real revelaram 41 casos de infecção por <i>P. o. curtisi</i> e 36 casos por de <i>P. o. wallikeri</i> . A concordância de resultados das duas abordagens de PCR foi de 100%.	O estudo recomenda o uso de <i>P. ovale spp.</i> PCR sem discriminação a nível de espécie para confirmar o diagnóstico e informar o manejo clínico de malária nos pacientes.
First evidence of local circulation of <i>Plasmodium ovale curtisi</i> and reliability of a malaria rapid diagnostic test among symptomatic outpatients in Douala, Cameroon	(Kojom Foko <i>et al.</i> , 2021)	Verificar o perfil dos pacientes, o diagnóstico e o tratamento em crianças com menos de 5 anos.	Febre foi o principal sintoma apresentado, e a densidade parasitária foi similar em ambos sexos, com a prevalência da malária diminuindo com o aumento da idade, sendo os infectados com menos de 5 anos principais alvos da infecção e carga parasitária, tratados com artemeter e lumefantrina (AL), foram curados.	Foram observadas discrepâncias no diagnóstico de malária entre os métodos utilizados, com a impossibilidade da detecção de <i>P. ovale</i> por métodos projetados para o <i>P. falciparum</i> , o que gera atrasos no tratamento.
<i>Plasmodium ovale wallikeri</i> and <i>P. ovale curtisi</i> Infections and Diagnostic Approaches to Imported Malaria, France, 2013–2018	(JOSTE <i>et al.</i> , 2021)	Analisar características epidemiológicas, clínicas e biológicas de infecções por <i>P. ovale wallikeri</i> e <i>P. o. curtisi</i> na França por 5 anos.	Ambas infecções por <i>P. ovale wallikeri</i> e <i>P. ovale curtisi</i> geram sinais clínicos semelhantes, mas os primeiros recebem mais tratamento com terapia combinada de artemisinina e são hospitalizados 5 vezes mais em terapia intensiva ou intermediária.	O estudo conclui que na França se usa mais ACT para tratar <i>P. ovale wallikeri</i> do que <i>P. ovale curtisi</i> . Percebeu-se uma taxa mais alta de internação em terapia intensiva ou intermediária em pacientes infectados por <i>P. ovale wallikeri</i> .
Prospective comparative multi-centre study on imported <i>Plasmodium ovale wallikeri</i> and <i>Plasmodium ovale curtisi</i> infections	(Marcos <i>et al.</i> , 2018)	Comparar em diversos aspectos as infecções por <i>Plasmodium ovale wallikeri</i> e <i>P. o. curtisi</i>	As infecções por <i>wallikeri</i> possu em maioria masculina e caucasiana, enquanto na etnia	Casos graves ocorrem em ambas as espécies, sendo a quimioprofilaxia menos eficaz em infecções por <i>P. ovale spp.</i> do que <i>P. falciparum</i> , mas os



			africana predomina o grupo <i>curtisi</i> . Infecções causadas pelo <i>P. o. wallikeri</i> se mostraram mais patogênicas, possuindo também maior sensibilidade ao teste rápido.	antimaláricos são eficazes para tratamento inicial.
Emergence of Nonfalciparum <i>Plasmodium</i> Infection Despite Regular Artemisinin Combination Therapy in an 18-Month Longitudinal Study of Ugandan Children and Their Mothers	(Betson <i>et al.</i> , 2018)	Documentar fatores de risco e morbidade associados à infecção de <i>Plasmodium</i> não falciparum em crianças e suas mães.	Observou-se associação direta entre faixa etária, sistema lacustre, vilarejo de residência e estar ou não em casa à noite como fatores determinantes para o risco de infecção	O autor encoraja a supervisão de casos de infecções por <i>Plasmodium</i> não falciparum, principalmente em crianças, estimulando exames sensíveis ao DNA e diagnósticos de campo
Occurrence and Distribution of Nonfalciparum Malaria Parasite Species Among Adolescents and Adults in Malawi	(Gumbo <i>et al.</i> , 2021)	Analisar, no Malawi, a distribuição de casos de infecção por <i>Plasmodium</i> não falciparum e sua prevalência no país	Evidenciou-se a baixa prevalência das espécies <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. vivax</i> em relação à do <i>P. falciparum</i> , além dos pequenos índices de parasitemia associados às espécies não falciparum	Recomenda-se o desenvolvimento de mais estudos sobre a prevalência de infecção de <i>Plasmodium</i> não falciparum para auxiliar as diretrizes de diagnóstico e tratamento da doença.
<i>Plasmodium malariae</i> in Israeli Travelers: A Nationwide Study	(Yavne <i>et al.</i> , 2017)	Reportar o diagnóstico de monoinfecção por <i>Plasmodium Malariae</i> comprovada por PCR em Israel e as características clínicas e diagnósticas únicas desses pacientes	Prova-se que proporção relativa de contaminação por <i>P. malariae</i> está em aumento, enquanto os testes clínicos de rotina são inadequados em razão da baixa sensibilidade e especificidade dos esfregaços sanguíneos	Infecção por <i>P. Malariae</i> deve permanecer como um diagnóstico diferencial em casos febris de indivíduos advindos de países endêmicos para malária, enquanto o PCR deve ser empregado o quanto antes
<i>Plasmodium malariae</i> and <i>Plasmodium falciparum</i> comparative susceptibility to antimalarial drugs in Mali	(Dembele <i>et al.</i> , 2021)	Avaliar a presente suscetibilidade do <i>Plasmodium Malariae</i> às principais drogas antimaláricas	Há uma frequência significativa de infecções por <i>Plasmodium Malariae</i> com resistência <i>ex vivo</i> à cloroquina, lumetrafina e arteméter, que são as principais drogas	Novos antimaláricos, como imidazolopiperazina GNF179 e inibidores de PI4K, podem ser excelentes ferramentas para eliminar o <i>P. malariae</i> e o <i>P. falciparum</i>



			utilizadas nesse tipo de infecção	
Quantification of parasite clearance in <i>Plasmodium knowlesi</i> infections	Rathnam <i>et al.</i> , 2023)	Comparar métodos para estimar a eliminação do parasito em estudos de eficácia do tratamento com <i>Plasmodium knowlesi</i> devido à alta suscetibilidade aos antimaláricos.	A terapia combinada à base de artemisinina (ACT) é mais eficaz no tratamento de <i>P. knowlesi</i> do que a cloroquina, conforme confirmado por ambos os métodos.	A abordagem padrão de duas etapas é recomendada, pois esse método é de implementação direta. Independentemente do método usado, o ACT é mais eficaz que a cloroquina, confirmando os resultados dos ensaios originais.
Artemether-Lumefantrine Versus Chloroquine for the Treatment of Uncomplicated <i>Plasmodium knowlesi</i> Malaria: An Open-Label Randomized Controlled Trial CAN KNOW	(Grigg <i>et al.</i> , 2017)	Comparar a eficácia da artemeter-lumefantrina (AL) em relação à cloroquina (CQ) para a malária por <i>Plasmodium knowlesi</i> não complicada.	76% dos pacientes que receberam AL estavam sem parasitos, em comparação com 60% que receberam CQ. A eliminação global do parasito foi mais rápida com a AL do que com a CQ, e os pacientes tratados com AL necessitaram de uma menor ocupação de leitos.	A AL é altamente eficaz para o tratamento da malária por <i>Plasmodium knowlesi</i> não complicada, pois possui excelente tolerabilidade e rápida resposta terapêutica, apoiando seu uso como política de tratamento de primeira linha.
<i>Ex vivo</i> susceptibility to new antimalarial agents differs among human-infecting <i>Plasmodium</i> species	(Schalkwyk, 2021)	Comparar a suscetibilidade a agentes antimaláricos estabelecidos e experimentais entre todas as principais espécies de <i>Plasmodium</i> infectantes em humanos por amostras de malária ex vivo.	Demonstrou-se que de fato existem diferenças entre as espécies na suscetibilidade a medicamentos, especialmente aos agentes antimaláricos experimentais cipargamina, ganaplacide, DSM265 e AN13762.	Reforça o valor de complementar abordagens de descoberta de medicamentos <i>in vitro</i> usando o <i>P. falciparum</i> com triagens simultâneas contra o <i>P. knowlesi</i> .
Evaluation of the effect of supervised anti-malarial treatment on recurrences of <i>Plasmodium vivax</i> malaria	(Oliveira <i>et al.</i> , 2021)	Avaliar o efeito do tratamento diário com cloroquina e primaquina supervisionado por profissionais da saúde comparado com a prescrição sem supervisão.	O estudo mostrou que o tratamento com primaquina sem supervisão apresentou um risco elevado de reincidência da infecção pela persistência de hipnozoítos de reserva. O tratamento supervisionado se mostrou uma ferramenta eficiente	Os autores destacam a importância de desenvolver estudos futuros em diferentes centros de pesquisa, a fim de acessar diferentes ambientes de infecção. Além disso, uma maior supervisão dos pacientes sob tratamento deve ser incentivada.



			para a eliminação do <i>Plasmodium vivax</i> .	
The epidemiology of <i>Plasmodium vivax</i> among adults in the Democratic Republic of the Congo	(Brazeau et al., 2021)	Realizar um censo nacional na República Democrática do Congo com objetivo de contabilizar casos de <i>Plasmodium vivax</i>	Foi encontrada uma prevalência de 2,9% de indivíduos infectados com <i>P. vivax</i> em relação aos 17.000 analisados	O <i>Plasmodium vivax</i> está difusamente espalhado pelo país, com uma baixa prevalência provavelmente associada à baixa parasitemia e relapsos característicos da infecção com essa espécie.
Susceptibility of <i>Plasmodium falciparum</i> to artemisinins and <i>Plasmodium vivax</i> to chloroquine in Phuoc Chien Commune, Ninh Thuan Province, south-central Vietnam	(Phong et al., 2019)	Determinar a redução da suscetibilidade à artemisinina, resistência à dihidroartemisinina–piperaquina ou à arteméter–lumefantrina estavam presentes no tratamento da malária provocada pelo <i>P. falciparum</i> e se o <i>P. vivax</i> resistente à cloroquina também estava presente.	O <i>P. falciparum</i> , na região pesquisada, apresentou boa resposta à artemisinina, enquanto o <i>P. vivax</i> apresentou uma suscetibilidade de 87% ao tratamento com cloroquina e primaquina.	A queda no número de portadores de Malária em Phuoc Chien é atribuída à melhora nas condições socioeconômicas em associação a melhora do acesso a mecanismos de proteção, como redes com inseticida.

6 CONCLUSÃO

As diferentes espécies de *Plasmodium sp* apresentam ciclo biológicos semelhantes, tais como foram descritos na fase eritrocítica e esporogônica. Entretanto, nota-se que as espécies de *Plasmodium ovale* e *Plasmodium vivax* estão mais relacionadas a recorrências da infecção, o que deve estar relacionado a presença de uma forma adormecida no fígado do hospedeiro humano, os hipnozoítos.

Dentre os *Plasmodium sp* apresentados nesta revisão, é importante destacar que o *Plasmodium falciparum* é responsável pela maioria dos casos de malária grave, e pode levar à morte, por comprometimento de órgãos como o fígado, o baço, os pulmões e os rins. Outra espécie causadora de malária grave no ser humano é o *Plasmodium knowlesi* que originalmente parasitava exclusivamente macacos, atualmente, é reconhecido como um patógeno humano, tornando-se a quinta espécie de *Plasmodium sp* causadora de malária. Também podemos encontrar casos sintomáticos leves relacionados a infecção por *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale*, casos assintomáticos relacionados a infecção por *Plasmodium malariae*.

Os medicamentos mais comumente utilizados no combate a infecção por *Plasmodium sp* incluem a cloroquina, a mefloquina, a doxiciclina, a atovaquona-proguanil, a artemeter-lumefantrina, a quinina e o artesunato. Como medicamento de primeira linha utilizado para o tratamento da malária não complicada em regiões onde o parasita é sensível, temos a cloroquina. Em regiões onde encontramos resistência a cloroquina, pode ser utilizado a mefloquina. Caso haja resistência aos dois medicamentos citados anteriormente, faz-se uso de atovaquona-proguanil, e artemeter-lumefantrina. O artesunato é o



medicamento de escolha para o tratamento da malária grave em áreas onde o parasito é sensível ao medicamento. O tratamento da malária grave deve ser realizado em ambiente hospitalar, com monitoramento cuidadoso dos sinais vitais e da função renal e hepática do paciente.

Diante do exposto, necessita-se de uma maior investigação e desenvolvimento de medicações exclusivas para as demais espécies de *Plasmodium sp.* Pois infecções que hoje são tidas como leves, podem se cronificar ou até mesmo agravarem seus quadros.



REFERÊNCIAS

BETSON, M. et al. Emergence of nonfalciparum *Plasmodium* infection despite regular artemisinin combination therapy in an 18-month longitudinal study of Ugandan children and their mothers. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 217, n. 7, p. 1099–1109, 2018.

BRAZEAU, N. F. et al. The epidemiology of *Plasmodium vivax* among adults in the Democratic Republic of the Congo. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 4169, 2021.

DEMBELE, L. et al. *Plasmodium malariae* and *Plasmodium falciparum* comparative susceptibility to antimalarial drugs in Mali. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 76, n. 8, p. 2079–2087, 2021.

Evaluation of the effect of supervised anti-malarial treatment on recurrences of *Plasmodium vivax* malaria. [s.l: s.n.].

FRICKMANN, H. et al. A comparison of two PCR protocols for the differentiation of *Plasmodium ovale* species and implications for clinical management in travellers returning to Germany: a 10-year cross-sectional study. **Malaria Journal**, v. 18, n. 1, p. 272, 2019.

GRIGG, M. J. et al. Artemether-lumefantrine versus chloroquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium knowlesi* malaria: An open-label randomized controlled trial CAN KNOW. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 66, n. 2, p. 229–236, 2018.

GUMBO, A. et al. Occurrence and distribution of nonfalciparum malaria parasite species among adolescents and adults in Malawi. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 225, n. 2, p. 257–268, 2022.

In vivo/ex vivo efficacy of artemether-lumefantrine and artesunate-amodiaquine as first-line treatment for uncomplicated falciparum malaria in children: an open label randomized. Burkina Faso: [s.n.].

JOSTE, V. et al. *Plasmodium ovale wallikeri* and *P. ovale curtisi* Infections and Diagnostic Approaches to Imported Malaria, France, 2013-2018. **Emerging infectious diseases**, v. 27, n. 2, 2021.

KOJOM FOKO, L. P. et al. First evidence of local circulation of *Plasmodium ovale curtisi* and reliability of a malaria rapid diagnostic test among symptomatic outpatients in Douala, Cameroon. **Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases**, v. 91, n. 104797, p. 104797, 2021.

MILLER, L. H.; GOOD, M. F.; MILON, G. Malaria pathogenesis. **Science (New York, N.Y.)**, v. 264, n. 5167, p. 1878–1883, 1994.

PAES, D. R.; ANDRADE, J. S. Cloroquina: histórico e usos no tratamento da malária e de doenças autoimunes / Chloroquine: history and uses in the treatment of malaria and autoimmune diseases. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 27323–27338, 2021.

PHONG, N. C. et al. Susceptibility of *Plasmodium falciparum* to artemisinins and *Plasmodium vivax* to chloroquine in Phuoc Chien Commune, Ninh Thuan Province, south-central Vietnam. **Malaria Journal**, v. 18, n. 1, p. 10, 2019.

ROJO-MARCOS, G. et al. Prospective comparative multi-centre study on imported *Plasmodium ovale wallikeri* and *Plasmodium ovale curtisi* infections. **Malaria Journal**, v. 17, n. 1, p. 399, 2018.



T THURAI RATHNAM, J. et al. Quantification of parasite clearance in *Plasmodium knowlesi* infections. **Malaria Journal**, v. 22, n. 1, p. 54, 2023.

The influence of biological, epidemiological, and treatment factors on the establishment and spread of drug-resistant *Plasmodium falciparum*. [s.l: s.n.].

VAN SCHALKWYK, D. A. et al. Ex vivo susceptibility to new antimalarial agents differs among human-infecting *Plasmodium* species. **International Journal for Parasitology, Drugs and Drug resistance**, v. 17, p. 5–11, 2021.

YAVNE, Y. et al. *Plasmodium malariae* in Israeli Travelers: A Nationwide Study. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 65, n. 9, p. 1516–1522, 2017.

AHMAD, S. S. et al. Mefloquine as a prophylaxis for malaria needs to be revisited. **International journal for parasitology, drugs and drug resistance**, v. 17, p. 23–26, 2021.

BAIA-DA-SILVA, D. C. et al. Current vector control challenges in the fight against malaria in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, n. 0, p. e20180542, 2019.

COLLINS, W. E.; JEFFERY, G. M. *Plasmodium malariae* : Parasite and disease. **Clinical microbiology reviews**, v. 20, n. 4, p. 579–592, 2007.

CORDY, R. J. et al. Distinct amino acid and lipid perturbations characterize acute versus chronic malaria. **JCI insight**, v. 4, n. 9, 2019.

CORTÉS, G. T.; WISER, M. F.; GÓMEZ-ALEGRÍA, C. J. Identification of *Plasmodium falciparum* HSP70-2 as a resident of the *Plasmodium* export compartment. **Heliyon**, v. 6, n. 6, p. e04037, 2020.

CRAM101 TEXTBOOK REVIEWS. **Studyguide for molecular biology of the cell by Alberts, Bruce.** [s.l.] Cram101, 2013.

CROFT, A. M. et al. Safety evaluation of the drugs available to prevent malaria. **Expert opinion on drug safety**, v. 1, n. 1, p. 19–27, 2002.

ESCALANTE, A. A.; PACHECO, M. A. Malaria Molecular Epidemiology: An evolutionary genetics perspective. **Microbiology spectrum**, v. 7, n. 4, 2019.

FLORENS, L. et al. A proteomic view of the *Plasmodium falciparum* life cycle. **Nature**, v. 419, n. 6906, p. 520–526, 2002.

GILLES, H. M.; HENDRICKSE, R. G. Possible aetiological role of *Plasmodium malariae* in "nephrotic syndrome" in Nigerian children. **Lancet**, v. 275, n. 7128, p. 806–807, 1960.

GOMES, A. P. et al. Malária grave por *Plasmodium falciparum*. **Revista brasileira de terapia intensiva**, v. 23, n. 3, p. 358–369, 2011.

KOCHAR, D. K. et al. *Plasmodium vivax* Malaria. **Emerging infectious diseases**, v. 11, n. 1, p. 132–134, 2005.

KOTEPUI, K. U. et al. Association between ovalocytosis and *Plasmodium* infection: a systematic review and meta-analysis. **Scientific reports**, v. 13, n. 1, p. 7164, 2023.



KOUASSI, B. L. et al. Entomological monitoring data driving decision-making for appropriate and sustainable malaria vector control in Côte d'Ivoire. **Malaria journal**, v. 22, n. 1, 2023.

LOPES, G. *Anopheles gambiae* no Brasil: antecedentes para um “alastramento silencioso”, 1930-1932. **Historia, ciencias, saude--Manguinhos**, v. 26, n. 3, p. 823–839, 2019.

SINHA, N.; BALAYLA, G. Hydroxychloroquine and COVID-19. **Postgraduate medical journal**, v. 96, n. 1139, p. 550–555, 2020.

SIQUEIRA-BATISTA, R. Malária por *Plasmodium falciparum*: estudos proteômicos. **Revista brasileira de terapia intensiva**, v. 24, n. 4, p. 394–400, 2012.

THAIS KEIKO SIROMA. *Plasmodium vivax*: causa de malária grave. v. 14 n. 3 (2016): **Publicação Trimestral - Rev Soc Bras Clin Med. - julho/setembro**, 2016.

VIVAX, P. et al. **Diagnostic performance of a 5-plex malaria immunoassay in regions co-endemic for Plasmodium falciparum.** [s.l: s.n.].