



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

RAFAELA MARIA RODRIGUES DA SILVA

**DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS
CASOS DE MALÁRIA NA REGIÃO NORDESTE**

Cuité – PB

2023

RAFAELA MARIA RODRIGUES DA SILVA

**DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS
CASOS DE MALÁRIA NA REGIÃO NORDESTE**

TCC apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – *Campus* Cuité, como requisito obrigatório da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Vanessa Santos de Arruda
Barbosa

Cuité-PB

2023

S586d Silva, Rafaela Maria Rodrigues da.

Distribuição espacial e análise epidemiológica dos casos de malária na região Nordeste. / Rafaela Maria Rodrigues da Silva. - Cuité, 2023.
52 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2023.

"Orientação: Prof. Dra. Vanessa Santos de Arruda Barbosa".

Referências.

1. Malária. 2. Doenças infecto-parasitárias. 3. Malária - Nordeste. 4. Malária - Nordeste - surto epidêmico. 5. DATASUS. 6. Estudo epidemiológico. 7. *Plasmodium*. I. Barbosa, Vanessa Santos de Arruda. II. Título.

CDU 616.936(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADEMICA DE SAUDE - CES
Sítio Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB, CEP 58175-000
Telefone: (83) 3372-1900 - Email: uas.ces@setor.ufcg.edu.br

DEFESA

RAFAELA MARIA RODRIGUES DA SILVA

DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS DE MALÁRIA NA REGIÃO NORDESTE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.
Aprovado em: 23/10/2023.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. VANESSA SANTOS de ARRUDA BARBOSA

Orientador(a)

Profa. Dra. MARIA EMÍLIA DA SILVA MENEZES

Avaliador(a)

Msc. GIVANILSON BRITO de OLIVEIRA

Avaliador(a)



Documento assinado eletronicamente por **VANESSA SANTOS DE ARRUDA BARBOSA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 30/10/2023, às 10:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **MARIA EMILIA DA SILVA MENEZES, PROFESSOR 3 GRAU**, em 30/10/2023, às 10:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **GIVANILSON BRITO DE OLIVEIRA, TECNICO DE LABORATORIO AREA**, em 30/10/2023, às 11:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **3919340** e o código CRC **FD7E7CA2**.

A minha família por ser a base dessa conquista.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a **DEUS**, toda honra e glória. Por ser a certeza de um propósito quando já não enxergava nenhum motivo para continuar e por permitir que tudo isso acontecesse.

Aos meus pais, **Antônio Roberto da Silva** e **Cleonice Rodrigues da Silva** que mesmo sem estudo e diante das dificuldades imposta pela vida, não mediram esforços para me proporcionar uma formação. Agradeço por todos os princípios que me ensinaram e por acreditar em mim quando ninguém mais acreditou, se hoje estou subindo mais um degrau foi porque lá atrás tive o apoio e o amor incondicionalmente de vocês. Ao meu irmão (**Tiago Roberto**) e a minha cunhada (**Francisca Izidro**), obrigada por toda ajuda e apoio durante essa caminhada, suas palavras foram essências.

Ao meu amigo e companheiro de vida, **Isaac Ferreira**, por todo apoio, carinho e compreensão. Por ser meu lugar de abrigo em todos os momentos que precisei, a calma no meio da tempestade e a certeza que tudo ia dar certo.

As meninas do grupo “Adeus p1” (**Maíra Costa, Beatriz Santos, Mila Manoela Silva, Maria Clara de Araújo, Leticia Oliveira**), por devirem comigo esses anos de curso, sempre ajudando, apoiando e compartilhando as alegrias e algumas vezes pequenas tristezas. Agradeço em especial a **Leticia Oliveira** e a **Clara de Araújo** por dividirem a vida além da universidade, obrigada por cada conversa, cada lição e todo apoio independente da decisão que tivesse tomado. Obrigada por serem minha família. Agradeço também a **Graciele Oliveira**, por ser exemplo de alegria, Fé e perseverança, obrigada por cada conversa e pelos momentos que apenas o silêncio já era o suficiente.

À minha **orientadora**, pela constante ajuda e orientação nesse trabalho. Obrigada por dividir seus conhecimentos e sabedoria com maestria. Vanessa Santos de Arruda Barbosa, eis um exemplo de pessoa e profissional.

À **banca examinadora**, por ter aceitado o convite. Agradeço as correções que venham a ocorrer, todas serão para proporcionar o aperfeiçoamento do meu trabalho.

À **Universidade Federal de Campina Grande** - campus Cuité e a toda sua direção, corpo docente e demais funcionários, por trabalharem incansavelmente para que nós, enquanto alunos tenhamos um acesso a infraestrutura e ensino de qualidade.

Agradeço a todos que, estiveram presentes durante a graduação e, contribuíram de alguma forma para essa conquista.

A todos, a minha gratidão.

RESUMO

A malária é uma doença infecto-parasitária amplamente reconhecida como um dos principais desafios para a saúde pública em todo o mundo. O Nordeste brasileiro possui condições propícias ao desenvolvimento de surtos epidêmicos devido a fatores socioeconômicos, ambientais e a presença de vetores suscetíveis. Objetivou-se apresentar o perfil epidemiológico e analisar a espacialização dos casos de malária na região Nordeste, na série temporal 2013 a 2022. Para tal foi realizado um estudo epidemiológico, descritivo, documental e quantitativo, a partir de dados secundários dos casos confirmados e notificados obtidos na base de dados do DATASUS/Ministério da Saúde. Foi realizada a análise das seguintes variáveis: número de casos confirmados de malária na região Nordeste; gênero; faixa etária; raça; escolaridade; zona de residência dos infectados; espécie parasita responsável e autoctonia. No período em questão foram notificados 1088 casos, ocorreu uma prevalência do gênero masculino com 74,8% (814), compreendidos na faixa etária de 20-59 anos com 76,7% (684), raça preta/parda 80,3% (863), residentes na zona urbana 32,7% (356), com baixa escolaridade 45,5% (263). A análise espacial revelou que o estado do Piauí apresentou o maior coeficiente de prevalência e a Bahia a maior concentração de casos autóctones. Em relação a espécie diagnosticada houve um predomínio de *Plasmodium vivax* (69,0%), seguida por *P. falciparum* (22,8%). Por fim, é evidente a existência de uma falta no controle na cadeia de transmissão da doença, o que destaca a necessidade de uma vigilância epidemiológica mais eficiente.

Palavras-chaves: Malária, Prevalência, *Plasmodium*, Epidemiologia.

ABSTRACT

Malaria is an infectious-parasitic disease widely recognized as one of the main challenges to public health around the world. The Brazilian Northeast has conditions conducive to the development of epidemic outbreaks due to socioeconomic and environmental factors, as well as the presence of susceptible vectors. The objective of this study was to present the epidemiological profile and analyze the spatial distribution of malaria cases in the Northeast region over the time series from 2013 to 2022. Epidemiological, descriptive, documentary, and quantitative study was conducted, based on secondary data of confirmed and reported cases obtained from the DATASUS/Ministry of Health database. The analysis covered the following variables: the number of confirmed malaria cases in the Northeast region, gender, age group, race, education level, area of residence of those infected, responsible parasite species, and autochthony. During the specified period, 1088 cases were reported, with a male gender prevalence of 74.8% (814), primarily in the age group of 20-59 years, accounting for 76.7% (684). The majority of cases were reported among individuals of black/brown race, making up 80.3% (863), and 32.7% (356) resided in urban areas with low education levels at 45.5% (263). Spatial analysis revealed that the state of Piauí had the highest prevalence coefficient, and Bahia had the highest concentration of autochthonous cases. Regarding the diagnosed species, there was a predominance of *Plasmodium vivax* (69.0%), followed by *P. falciparum* (22.8%). Finally, it is evident that there is a lack of control in the disease transmission chain, which highlights the need for more efficient epidemiological surveillance.

Keywords: Malaria, Prevalence, *Plasmodium*, Epidemiology.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1: Ciclo de vida de <i>Plasmodium</i>	20
Figura 2: Coeficiente de prevalência de casos de malária por 100.000 habitantes na região Nordeste segundo a unidade da federação, 2013-2022.....	30
Figura 3: Espacialização dos casos de malária no Nordeste, 2013-2022.....	30
Figura 4: Número de casos de malária confirmados na região Nordeste segundo o ano, 2013-2022.....	31

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição de casos de malária no Nordeste brasileiro por sexo e faixa etária, 2013-2022.....	32
Tabela 2. Distribuição dos casos de malária no Nordeste brasileiro segundo a raça por faixa etária, 2013 a 2022.	32
Tabela 3. Distribuição dos casos de malária no Nordeste brasileiro segundo a relação entre Região/UF de notificação por casos autóctones por município de residência, 2013-2022.	33
Tabela 4. Distribuição dos casos de malária no Nordeste brasileiro por resultado parasitológico segundo faixa etária, 2013-2022.	34

LISTAS DE QUADROS

Quadro 1: Fármacos antimaláricos.....	25
--	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CEM	Campanha de Erradicação da Malária
DATASUS	Departamento de Informação do Sistema Único de Saúde
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
UF	Unidade Federativa
IFA	Ensaio de imunofluorescência indireta
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
NMPC	Plano Nacional de Controle da Malária
OMS	Organização Mundial da Saúde
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificações
RDTs	Testes Rápidos de Diagnóstico
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PIACM	Plano Intensificar o Controle da Malária na Amazônia Legal
Sivep-Malária	Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária
UBS	Unidades Básicas de Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS.....	15
3.1 Objetivo geral.....	15
3.2 Objetivos específicos	15
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
4.1 Situação da malária no Brasil.....	16
4.2 Agente Etiológico.....	16
4.3 Vetores da malária no Brasil.....	18
4.4 Ciclo da vida e transmissão	20
4.5 Sintomatologia.....	22
4.6 Diagnóstico laboratorial.....	23
4.7 Tratamento.....	25
4.8 Programa de controle- SINAN.....	27
4. METODOLOGIA.....	29
5. RESULTADOS.....	30
6. DISCUSSÃO.....	35
7. CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS.....	42

1. INTRODUÇÃO

A malária é um grave problema na saúde mundial. O quadro epidemiológico da malária é uma situação preocupante na atualidade. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), no ano de 2021 ocorreram aproximadamente 247 milhões de casos da doença em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023). No Brasil, de acordo com o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde, publicado em novembro de 2021, no ano 2020 foram registrados 145.188 novos casos de malária (Brasil, 2021b).

É uma doença que promove um significativo impacto na morbidade e na mortalidade da população de regiões tropicais e subtropicais, tendo a incidência relacionada a fatores sociais, econômicos, étnicos/raciais e culturais (Brasil, 2021b). Trata-se de uma patologia de notificação compulsória, não contagiosa, que apresenta como sintoma marcante a presença de febre alta episódica. De origem antiga, a malária recebe outras denominações no Brasil, como: maleita, impaludismo, paludismo e febre terça (benigna ou maligna) ou febre quartã (Freitas *et al.*, 2019; Santos; Gomes; Cardoso, 2018).

No Brasil, a malária apresenta uma história centenária. Historicamente, relata-se que o primeiro caso ocorreu em índios Tupinambás no ano de 1587. No período colonial nenhum surto foi registrado, apenas casos isolados. Contudo, esse cenário foi alterado por dois grandes eventos migratórios: o primeiro foi o Boom da Borracha Amazônica (1879 a 1912), que levou milhares de imigrantes imunologicamente sensíveis ao *Plasmodium* para a região amazônica, atraídos por oportunidades de trabalho na extração e processamento industrial do látex. O segundo foi na construção de ferrovias, em especial da Estrada Madeira Mamoré, apelidada de “Estrada do Diabo”, devido à morte de milhares de trabalhadores durante sua construção. Esses dois momentos geraram surtos epidêmicos que resultaram em milhares de mortes (Griffing *et al.*, 2015; Rocha *et al.*, 2020b).

No final da década de 1930, o vetor *Anopheles gambiae*, vindo da África por via marítima, foi introduzido no Nordeste brasileiro. A disseminação desse vetor pela região resultou em uma epidemia com mais de 150.000 casos e 14.000 mortes por malária entre 1938 e 1939. Em 1938, com cerca de 20% da população infectada iniciou-se uma campanha nacional auxiliada pela Fundação Rockefeller, e o mosquito africano foi eliminado em menos de dois anos. Contudo, casos de malária continuo sendo registrado nas demais regiões, então em 1947, o Serviço Nacional de Malária brasileiro

implementou o uso de diclorodifeniltricloroetano (DDT) para controle de vetores, e em 1950 de cloroquina para o tratamento de pacientes infectados por parasitos. Tais medidas resultaram efetivamente na redução do número total de casos de malária brasileira e parcialmente a eliminação na região extra-amazônica (Rocha *et al.*, 2020b).

No entanto, a propagação da malária na Amazônia brasileira voltou a aumentar nas décadas seguintes, devido à construção de novas estradas, hidrelétricas e com o surgimento de garimpos, que culminou em um crescimento exponencial do desenvolvimento econômico na região, desencadeando um fluxo migratório de pessoas em busca de melhores condições. Esse episódio resultou em interferências significativas no ecossistema local, incluindo desmatamentos e mudanças nos fluxos dos rios, lagos e pântanos. Tal situação favoreceu a expansão das populações do vetor e resultou no aumento dramático no número de casos da doença (Carlos *et al.*, 2019; Rocha *et al.*, 2020b).

Então, mesmo diante de um progresso significativo em questões de prevenção, controle e eliminação, a malária ainda permanece no topo da lista das doenças evitáveis, permanecendo endêmica em territórios da África, na localidade ao sul do Saara, em diversas regiões tropicais-equatoriais da Ásia, Oceania e Américas (Kamalanga *et al.*, 2022; Bones *et al.*, 2023;). No Brasil, embora, a maior porcentagem dos casos brasileiros ocorreram na região da Amazônia, migrações ocorridas dessa região e/ou de outros países, permitiu que a infecção malárica expandisse para os demais estados da federação, gerando surtos de casos secundários importados, ou também denominado de malária introduzida em locais que já tinham ocorrido o controle da doença (Mesquita *et al.*, 2013; Brasil, 2021a;).

Dentro desse cenário, a região Nordeste se configura como um ambiente propício para a introdução de novos casos, uma vez que possui mosquitos vetores suscetíveis ao parasito, (Gomes *et al.*, 2020). Diante disso, o presente estudo tem como objetivo apresentar o perfil epidemiológico e analisar a espacialização dos casos de malária na região Nordeste.

1. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Apresentar o perfil epidemiológico e analisar a espacialização dos casos de malária na região Nordeste, na série temporal 2013 a 2022.

3.2 Objetivos específicos

- Analisar o número de casos autóctones e não-autóctones por ano e Unidade da Federação (UF) de notificação da região Nordeste

- Descrever o perfil epidemiológico dos infectados;

- Calcular coeficiente de prevalência por ano e UF;

- Elaborar uma projeção espacial demonstrando a prevalência dos casos de malária

por UF da região Nordeste;

- Analisar a associação entre as variáveis sociodemográficas

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Situação atual da malária no Brasil

No Brasil, aproximadamente 99% dos casos de malária centralizam-se na região da Amazônia Legal, a qual é composta por nove estados (Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins) e 808 municípios. No entanto, o cenário da doença atualmente revela que existe além da região endêmica, outras localidades que apresentam focos da infecção. Cerca de 1% do total de casos notificados no país, ocorrem na região extra-amazônica. Contudo, apesar da baixa concentração de casos, nessas áreas a malária apresenta taxa de letalidade maior quando comparado aos casos que ocorrem na região endêmica, devido, principalmente, ao retardo no diagnóstico e consequentemente do tratamento adequado. No ano de 2020, a letalidade por malária na região amazônica foi 0,02%, à medida que na região extra-amazônica foi de 3,65%, cerca de 170 vezes maior (Brasil, 2021a, Brasil, 2022a).

A espécie causadora da malária varia conforme a região de transmissão. No território brasileiro o *Plasmodium falciparum*, a espécie causadora da forma mais grave e letal, tem apresentado uma redução nos índices de transmissão nas últimas décadas. No entanto, a transmissão por *Plasmodium vivax* tem aumentado, contribuindo inclusive para a ocorrência de casos considerados complicados, com riscos de óbitos (Brasil, 2021a).

4.2 Agente Etiológico

A malária é uma doença infectoparasitária, causada por protozoários unicelulares pertencentes à família Plasmodiidae, gênero *Plasmodium*. Os quais apresentam um ciclo de vida complexo, dependente da manifestação de diversas proteínas especializadas do hospedeiro, que determinam se sua sobrevivência será intracelular e/ou extracelular, além de estabelecer a invasão dos mais variados tipos de células e a evasão das respostas imunológicas (Gomes *et al.*, 2011). No momento, se tem o conhecimento de 150 espécies capaz de causar a malária em diferentes hospedeiros vertebrados (Oliveira; Oliveira; Monteiro, 2017). No entanto, dentre esse grupo se destacam as espécies *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malarie* e *P. ovale*, uma vez que habitualmente parasitam o ser humano, promovendo diferentes características à doença (Milner, 2018). Ademais, há também espécies de *Plasmodium* de símios que ocasionalmente infectam os seres humanos, como o *Plasmodium knowlesi*, que vem ganhando destaque na transmissão da malária humana (Caputo; Garavelli, 2016).

Plasmodium falciparum é o único agente etiológico que possui a capacidade de causar infecções múltiplas em uma única hemácia, além de invadir eritrócitos de qualquer idade. É a espécie com a maior virulência e velocidade de reprodução, causando assim a forma mais grave da doença (Varo; Chaccour; Bassat, 2020). A infecção por essa espécie é responsável por promover mais de 90% da mortalidade mundial, representando assim uma ameaça à saúde pública em escala global (Zekar; Sharman, 2020). É considerado o agente etiológico mais agressivo entre os plasmódios e ataca de 2 a 25% das hemácias quando está na corrente sanguínea (Parise, 2009).

Plasmodium vivax é prevalente na maioria das áreas endêmicas, com exceção da África, sendo responsável pelo maior número de casos (Milner, 2018). Promove uma forma mais branda da doença, não atingindo mais que 1% do total das hemácias e dificilmente leva ao óbito (Parise, 2009). Contudo, pode ser debilitante e até evoluir para a forma grave em algumas regiões, sendo a mais complicada de ser tratada, uma vez que pode levar a recidiva mesmo após ter sido aparentemente curada. Isso pode ocorrer devido a presença de alguns parasitas sob a forma de hipnozoítos, os quais permanecem em estado de latência nas células hepáticas (Visinoni; Ribas, 2015; Garrido-cardenas *et al.*, 2019).

Plasmodium ovale, se distingue em duas subespécies: *P. ovale curtisi* e *P. ovale wallikeri*, diferenciando-se entre si apenas por *P. ovale wallikeri* possuir um período de latência maior e diferenças de sequências genéticas. Contudo, os dois organismos apresentam síndrome clínica idêntica e respondem a mesma terapia farmacológica. *P. ovale* assemelha-se ao *P. vivax*, produzindo hipnozoítos e permitindo a reincidência da doença sintomática tempos depois dos sintomas iniciais terem sido reconhecidos e tratados (Milner, 2018).

Plasmodium malariae, é a espécie que ocasiona a forma mais benigna de infecção malárica, possuindo diversas características clínicas distintas das demais espécies. O ciclo de vida do parasita é mais longo, o número de merozoítos gerado a cada ruptura de esquizonte é menor, o que leva a uma baixa parasitemia nos infectados com essa espécie em comparação com os demais tipos de malária. Assim, a infecção promovida em decorrência de *P. malariae* é considerada crônica podendo durar décadas no organismo (Braga; Fontes, 2005; Milner, 2018).

Plasmodium knowlesi foi identificado pela primeira vez no ano de 1932, como sendo um parasita natural de macacos. Em 1965, foi registrado o primeiro caso de infecção humana decorrente da contaminação por essa espécie. Sendo considerada uma espécie

emergente no continente asiático, em decorrência dos altos índices de casos da doença em humanos, registrados na última década (Garrido-Cardenas *et al.*, 2019).

4.3 Vetores da malária no Brasil

Os mosquitos vetores de *Plasmodium* pertencem ao gênero *Anopheles*, classe Insecta, ordem Diptera e família Culicidae. Os mosquitos machos têm hábitos de alimentação baseado no consumo de seiva de vegetais, enquanto as fêmeas possuem hábitos hematofágicos e capacidade de transmitir o parasito. As mesmas se infectam ao se alimentarem do sangue de gametóforos, ou seja, indivíduos que apresentam gametócitos na corrente sanguínea que são as formas infectantes para o mosquito. No Brasil, as principais espécies transmissoras da malária pertencem a dois subgêneros: *Nyssorhynchus* e *Kerteszia* (Gomes *et al.*, 2018).

Existem no Brasil três modelos de transmissão da malária, distintos tanto geograficamente quanto biologicamente, sendo cada um mantido por diferentes mosquitos vetores. O primeiro e mais importante sistema ocorre na floresta amazônica, na qual a cadeia de transmissão é baseada em: homem-vetor-homem, tendo como principal vetor, tanto dentro quanto fora do Brasil, *Anopheles darlingi*, que pertence ao subgênero *Nyssorhynchus*. A Bacia Amazônica é formada por imensas planícies de inundação e rios, que fornecem habitats larvais abundantes e adequados para o desenvolvimento de diversos vetores da malária, em especial a espécie *An. darlingi* (Pina-Costa *et al.*, 2014). Essa espécie possui a característica de ser extremamente antropofílico, ou seja, tem preferência de se alimentar em humanos. Sua hematofagia é crepuscular, podendo se prolongar durante a noite. Após a alimentação esta espécie permanece principalmente dentro das residências (Gomes *et al.*, 2018; Carlos *et al.*, 2019). Não existe evidência epidemiológica nem entomológica de que ocorra a transmissão natural de parasitas símios para humanos neste ambiente, apesar de alguns dados sorológicos e moleculares sugerirem que os macacos são um reservatório potencial de *Plasmodium* da malária humana (Pina-Costa *et al.*, 2014).

O segundo sistema está associado diretamente ao bioma da Mata Atlântica. Tal transmissão acontece em menor proporção, sendo mais estável e está diretamente relacionado à Mata Atlântica. Os mosquitos, considerados os principais vetores, são as espécies *An. cruzii* e *An. bellator*, ambos pertencentes ao subgênero *Kerteszia* (Carlos *et al.*, 2019). Diferente do que ocorre no bioma amazônico, a declividade presente na Mata Atlântica impede que ocorra a retenção de água na superfície do solo. Assim, nesse

ambiente o habitat larval para o desenvolvimento de diversas espécies de mosquitos, incluindo os anofelinos do subgênero *Kerteszia*, consiste na água da chuva acumulada na base das folhas da planta Bromeliaceae (Pina-Costa *et al.*, 2014). Malária das bromélias é a denominação que a doença possui nessas áreas, uma vez que as espécies *An. cruzii* e *An. bellator* se reproduzem nessa água acumulada (Ferreira; Castro, 2016). A espécie *An. cruzii* é encontrada apenas no Brasil e está localizada na faixa que se estende do Sergipe ao Rio Grande do Sul, além de zonas litorâneas e encostas e planalto. Enquanto, *An. bellator* habita precisamente a costa brasileira, desde a Paraíba até o Rio Grande do Sul, porém os estados de Alagoas e Sergipe são exceções (Pauluk; Tejada, 2013). *An. cruzii* tem se mostrado o mais importante ou dependendo da situação, o único vetor primário da malária das bromélias. É um mosquito acrodendrofilico, apresentando assim a característica de viver tanto nas copas das árvores quanto no solo da floresta. Quando descem para alturas mais baixas, esses mosquitos se alimentam de hospedeiros não habituais, como por exemplo os seres humanos (Buery *et al.*, 2021; Pina-Costa *et al.*, 2014). Além de ser o vetor da malária humana, também é um vetor natural dos parasitas símios da malária, *P. simium* e *P. brasilianum*. Em decorrência de um comportamento alimentar agressivo e promíscuo, tal vetor é responsável pela transmissão da malária símia para humanos tanto no interior da Mata Atlântica, como em seus arredores (Carlos *et al.*, 2019).

O terceiro modo de transmissão é menos evidente, e responsável por surtos alarmantes de *Plasmodium vivax*. Ocorre ao longo da costa brasileira, e envolve as espécies de *Anopheles aquasalis* e *An. albitarsis*. *An. aquasalis* possui hábitos zoofílicos e exofílicos, se alimentando principalmente durante o crepúsculo. Contudo, na ausência de animais, o mosquito também utiliza o sangue humano como fonte de alimento, ocorrendo assim a transmissão da infecção. A reprodução de *An. aquasalis* e *An. albitarsis* acontece preferencialmente em poças de águas paradas e salobras transitórias ou semipermanentes, ensolaradas ou parcialmente sombreadas, condições comuns que ocorrem em áreas costeiras baixas, principalmente no Nordeste do Brasil (Gomes, 2020a). *An. aquasalis* quando localizado nas demais regiões apresenta hábitos exofílicos, no entanto, no Nordeste essa espécie tem preferência por habitats domésticos (Pauluk; Tejada, 2013).

4.4 Ciclo da vida e transmissão

O ciclo de vida de todas as espécies de *Plasmodium* ocorre em duas fases: a primeira é uma fase sexual exógena, também denominada de esporogonia, e ocorre em diversas espécies de mosquitos *Anopheles*. A segunda é uma fase assexuada endógena, a qual também pode ser chamada de esquizogonia, e acontece no hospedeiro vertebrado (Caputo; Garavelli, 2016). Quando parasitam os seres humanos, os plasmódios apresentam dois estágios de desenvolvimento: a fase exoeritrocítica, que ocorre dentro da célula hepática e a fase intraeritrocitária, que ocorre no interior do eritrócito (Garrido-Cardenas *et al.*, 2019). O ciclo de vida do parasito está demonstrado na figura 1.

Figura 1: Ciclo de vida de *Plasmodium*

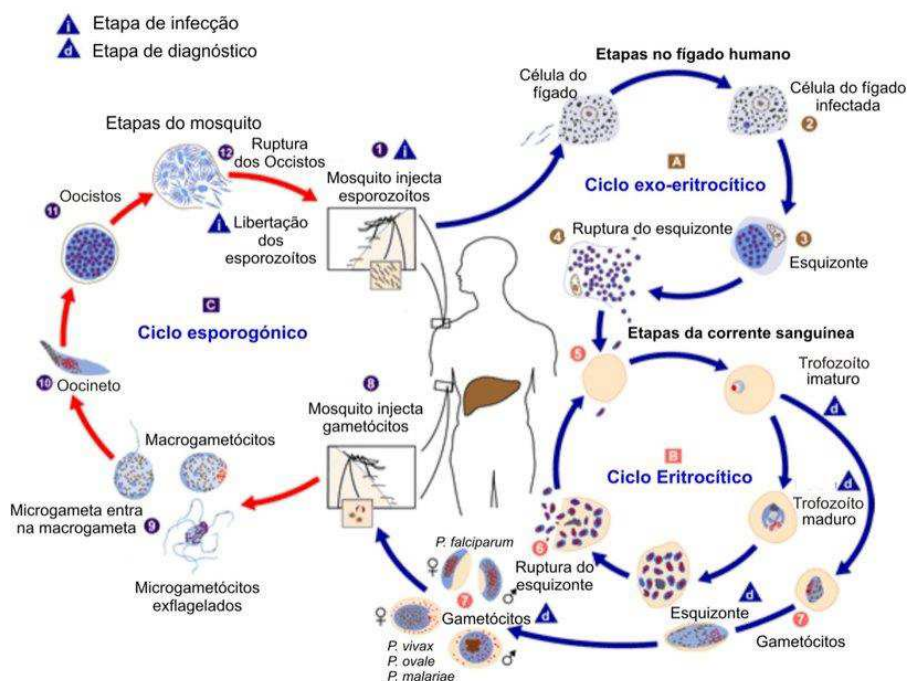


Figura 1: Desenho esquemático do ciclo de vida dos *Plasmodium*.

Fonte: Adaptado da CDC.

A infecção da malária humana inicia-se quando esporozoítos infectantes são inoculados através da picada da fêmea do mosquito *Anopheles*, o qual libera durante o repasto sanguíneo, saliva contendo os esporozoítos e outras substâncias vasoativas, para aumentar a probabilidade de encontrar vasos sanguíneos e impedir a coagulação. Rapidamente os esporozoítos, a forma infectante, alcançam a corrente sanguínea e invadem as células hepáticas, dando início ao ciclo exoeritrocítico. Nos hepatócitos, os esporozoítos se diferenciam em trofozoítos pré-eritrocíticos, os quais se multiplicam por reprodução assexuada, originando esquizontes teciduais e posteriormente milhares de

merozoítos que invadem os eritrócitos. Essa primeira fase do ciclo é denominada exo-eritrocítica, pré-eritrocítica ou tissular e antecede o ciclo sanguíneo do parasito. Em seguida, esses merozoítos voltam a entrar em novos hepatócitos e o processo novamente se repete. Até esse momento, o ciclo exoeritrocítico é desconhecido e o hospedeiro é assintomático. Após a fase exoeritrocítica do ciclo, as espécies *P. falciparum* e *P. malariae* não são mais encontradas no fígado, enquanto que *P. vivax* e *P. ovale*, podem sustentar uma infecção quiescente dos hepatócitos como uma forma dormente do parasito, conhecida como hipnozoítas. Conseqüentemente, podem desencadear recidiva com uma doença sintomática, muito depois que os sintomas iniciais são reconhecidos e tratados (Braga; Fonte, 2005; Meibalan; Marti, 2017; Redondo; Sisfonte; Chaves, 2020).

Alguns desses merozoítos, em vez de invadirem os hepatócitos, vão para a corrente sanguínea e parasitam os eritrócitos, iniciando o estágio eritrocitário da infecção cíclica, responsável pelas manifestações clínicas (De Azevedo *et al.*, 2020). No interior dos eritrócitos, o merozoíto provoca mudanças no ambiente, tornando-o mais favorável para sua transformação. Após as mudanças, forma-se um vacúolo digestivo ligado à membrana eritrocitária, de onde são liberadas enzimas que produzem a lise de múltiplas proteínas, principalmente a hemoglobina, que é degradada em hemozoína. O acúmulo de hemozoína é visto como o pigmento malárico (Redondo; Sisfonte; Chaves, 2020). Após alguns ciclos de formação de merozoítos sanguíneos, ocorre a diferenciação em gametócitos, os quais não mais se dividem e seguirão o seu desenvolvimento no mosquito vetor, originando aos esporozoítos (Braga; Fonte, 2005).

Durante o repasto sanguíneo, a fêmea do mosquito *Anopheles* ingere os gametócitos, os quais evoluem no inseto, dando origem ao ciclo sexuado ou esporogônico. No intestino médio da fêmea do anofelino, os gametócitos se diferenciam em microgameta (masculino) e macrogameta (feminino), que se fecunda gerando o zigoto (oocineto), o qual ficará instalado no intestino médio do inseto. Em seguida, inicia-se o processo de reprodução esporogônica, e depois de um período de 14 dias, ocorre a ruptura da parede do oocisto, liberando os esporozoítos. Essas formas evolutivas seguem pela hemolinfa até as glândulas salivares do inseto, penetrando o ducto salivar, onde ficam aguardando para serem injetados no hospedeiro vertebrado, durante o próximo repasto sanguíneo infectante (Braga; Fonte, 2005).

4.5 Sintomatologia

As manifestações clínicas decorrentes da infecção malárica estão diretamente relacionadas ao tipo de *Plasmodium* e a imunidade do indivíduo acometido (Gomes *et al.*,2011). Convém frisar, que a passagem do parasito pelo fígado não provoca nenhuma manifestação sintomática. Apenas o ciclo eritrocítico assexuado promove manifestações clínicas, uma vez que promove a destruição dos eritrócitos e conseqüentemente a liberação dos parasitos e seus metabólitos na circulação, os quais promovem uma resposta do hospedeiro, gerando alterações morfológicas e funcionais observadas nos indivíduos doentes (Braga; Fontes, 2005).

O período mínimo para que ocorra a incubação do parasito é de cerca de seis dias. Os indivíduos infectados por *P falciparum* normalmente apresentam os primeiros indícios da infecção no primeiro ou segundo mês após a exposição. Nas infecções causadas pelas espécies *P vivax* ou *P ovale*, as manifestações clínicas costumam surgir após seis meses da exposição e a apresentação pode demorar anos (Fletcher; Beeching, 2013). A principal manifestação da malária é a febre associada ao acesso malárico, o qual ocorre devido à ruptura das hemácias ao final da esquizogonia (Basilio; Santana; Moreira, 2019; Varo; Chaccour; Bassat, 2020; Kamalanga *et al.*,2022).

Existem padrões febris que podem ser indicativos da doença. Na infecção pelo *P. falciparum*, o quadro costuma cursar com febre irregular com dois ou mais episódios diariamente; já o *P. vivax* apresenta a febre terçã, a qual é caracterizada por picos febris em intervalos de 48 horas. O *P. malariae* promove a chamada febre quartã, caracterizada por picos febris em intervalos de 72 horas (Santos; Gomes; Cardoso, 2018).

Os primeiros sintomas da doença são inespecíficos, contudo, os mais comuns são: mal-estar geral, fadiga, artralgia, mialgia, cefaleia, desconforto abdominal, náusea, vômito e hipotensão ortostática (Varo; Chaccour; Bassat, 2020). Pode ocorrer ocasionalmente também distúrbios gastrintestinais, icterícia ou problemas respiratórios, que podem levar a diagnósticos incorretos da malária, podendo ser confundida com infecções virais inespecíficas, gripe, gastroenterite ou hepatite (Fletcher; Beeching, 2013). A maioria dos indivíduos acometidos por infecções não complicadas apresenta poucos achados físicos anormais. Além de febre, pode ocorrer anemia leve e, após vários dias, o baço se torna palpável. Em crianças, principalmente as mais menores, o fígado pode ter seu tamanho aumentando, enquanto que a ocorrência de icterícia leve é mais provável em adultos. Em regiões onde a transmissão é estável, as crianças pequenas

sofrem infecções recorrentes, logo é comum o surgimento de anemia crônica e esplenomegalia (White *et al.*, 2014).

Em alguns casos, a infecção pode evoluir para a malária grave e cerebral. Determinantes presentes tanto em *Plasmodium* quanto no hospedeiro, contribuem para essa evolução. Apesar de ainda não se conhecer o motivo pelo qual alguns indivíduos desenvolvem a doença grave, acredita-se que o sequestro das hemácias, a inflamação e disfunção endotelial são fatores que podem levar à malária grave (Varo; Chaccour; Bassat, 2020). A malária grave é uma doença multissistêmica complexa, que envolve alterações clínicas e patológicas no sistema nervoso central (SNC), pode provocar anemia grave, insuficiência renal, disfunção pulmonar, coagulação intravascular disseminada, hipoglicemia, acidose metabólica e disfunção hepática (Gomes, 2011). As manifestações dos sinais clínicos dependem diretamente da idade do paciente. As crianças apresentam anemia grave e hipoglicemia, enquanto que em adultos é mais comum o surgimento de edema pulmonar agudo, lesão renal aguda e icterícia. Malária cerebral, acidose ocorre em todas as faixas etárias (White *et al.*, 2014).

4.6 Diagnóstico laboratorial

É necessário que o diagnóstico da malária ocorra de maneira rápida e precisa, com a finalidade de instituir a terapia medicamentosa adequada, reduzindo a morbidade e a mortalidade decorrentes da infecção (Basu; Sahi, 2017). O diagnóstico laboratorial tem como finalidade a detecção do parasito em amostras de sangue. É indicado para pessoas que têm contato com as áreas endêmicas ou moram em localidades mais propícias a contrair a infecção (Gama; Chalkidis, 2021).

O diagnóstico parasitológico ou confirmatório pode ser realizado através da microscopia de luz. O exame de esfregaço de sangue periférico é o teste padrão-ouro para o diagnóstico da malária, utilizando esfregaços de sangue espessos e finos, ambos corados com o corante Giemsa. O sangue deve ser coletado antes da administração dos medicamentos antimaláricos e os esfregaços devem ser preparados em seguida, para evitar que ocorra a alteração da morfologia do parasito. O esfregaço de sangue espesso é mais sensível na detecção de *Plasmodium*, uma vez que a concentração de hemácias é cerca de vinte a quarenta vezes maior, facilitando a detecção, mesmo em níveis baixos de parasitemia. Por outro lado, o esfregaço fino auxilia na identificação das espécies de *Plasmodium*, estimando o grau de parasitemia e também é usado no acompanhamento da resposta à terapia medicamentosa. O resultado negativo de apenas um exame de esfregaço

periférico não é suficiente para excluir o diagnóstico de malária. Nesses casos, é indicado a repetição do esfregaço no intervalo de 6-12 horas para um total de três séries, sendo desconsiderada a possibilidade de malária, se todas forem negativas (Basu; Sahi, 2017).

O exame de microscopia de luz é uma técnica confiável e de baixo custo, contudo, depende de fatores externos como a disponibilidade de eletricidade, de microscópios, de corantes e principalmente de profissionais treinados para realizá-lo, o que dificulta a realização em áreas endêmicas que não possuem tal estrutura. Nessas situações é indicado a realização dos testes rápidos de diagnóstico (RDTs), os quais são testes imunocromatográficos manuais de fácil realização que não necessitam profissionais capacitados, fornecem os resultados em cerca de 20 minutos. Detectam os antígenos ou enzimas específicas para o gênero ou espécie de *Plasmodium* através da reação de anticorpo e antígeno, em uma tira de nitrocelulose. A sensibilidade geral dos RDTs é de 82% para detecção de qualquer espécie de *Plasmodium*, no entanto para *P.falciparum* é de 95%. (Gillet; Jacobs, 2013; Basu; Sahi, 2017). Na detecção de *P. falciparum*, os RDTs geralmente identificam a proteína 2, rica em histidina (PfHPR2) como antígenos-alvo e a enzima *Plasmodium* lactate desidrogenase (Pf-pLDH). No caso de *P. vivax*, o antígeno identificado é o *P. vivax*-pLDH. Os antígeno pan-pLDH e a aldolase são comuns a todas as espécies de *Plasmodium* que infectam o ser humano (Maltha; Gillet; Jacobs, 2013).

Outro método utilizado para detecção do parasito é a reação em cadeia da polimerase (PCR). Este teste é mais sensível e mais específico se comparado com os métodos convencionais de identificação do agente etiológico. Contudo não apresenta a rapidez necessária para ser útil no diagnóstico da malária em áreas endêmicas. Dessa forma, o PCR é mais utilizado em laboratórios que não possuem especialistas em microscopia para a identificação das espécies de *Plasmodium*, após o diagnóstico por microscopia de luz ou teste RDTs. Além disso, a PCR é útil para o monitoramento de pacientes em tratamento com antimalárico (Talapko et al., 2019).

Existem também os métodos indiretos, os quais são usados para constatar a presença de anticorpos dos agentes causadores de malária. São utilizados para testar indivíduos que estiveram ou podem estar em áreas de risco, como doadores de sangue e mulheres grávidas. O método é baseado em ensaio de imunofluorescência indireta (IFA) ou ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). A IFA apesar de ser específica e sensível, não é adequada na análise de um grande número de amostras, e os resultados são decorrentes de avaliações subjetivas. Então para testes sorológicos, os testes de ELISA são usados com mais frequência (Talapko et al., 2019).

4.7 Tratamento

O tratamento da malária possui a finalidade de promover a cura efetiva do indivíduo, prevenir a progressão para a forma grave da doença, além de prevenir recidivas. Nos casos em que o diagnóstico parasitológico não é possível, a decisão de fornecer tratamento antimalárico é baseada na possibilidade de ser malária, uma vez que a infecção pode progredir rapidamente para a forma grave e levar a óbito, principalmente em indivíduos não imunes. O tratamento consiste em pelo menos uma combinação de dois antimaláricos eficazes com diferentes mecanismos de administração (Redondo; Sisfonte; Chaves, 2020).

Os fármacos antimaláricos podem ser classificados a partir da ação em cada etapa do ciclo de vida de *Plasmodium*. A classe de fármacos eritrocíticos, atuam sobre os esquizontes, formas parasitárias presentes nos eritrócitos do ser humano. Os medicamentos gametócitos agem sobre os gametócitos, formas sexuadas do parasita presente em indivíduos infectados, evitando a transmissão do parasito para outro inseto e a disseminação para outras pessoas. Os fármacos esporonticidas ou também denominados de esporoitocidas, atuam sobre os esporozoítos e são capazes de matar os parasitos assim que se inserem na corrente sanguínea, após a picada do mosquito, ou ainda eliminá-los no momento que são liberados pelos esquizontes hepáticos ou sanguíneos. Convém frisar que os medicamentos antimaláricos podem agir combatendo mais de uma forma de *Plasmodium* e serem efetivos atuando sobre uma espécie, mas totalmente ineficazes contra outras (França et al., 2008).

Os fármacos antimaláricos são derivados de produtos naturais ou produzidos a partir de compostos sintéticos elaborados a partir da década de 40. Podem ser classificados de acordo com o modo de ação em dois grupos: os alcalóides, derivados da *Cinchona*, as aminoquinolinas e as acridinas, os quais interferem no metabolismo da glicose e nas habilidades do parasita de digerir a hemoglobina; e as pirimidinas e biguanidas, que estão envolvidos na interferência da síntese do ácido tetra-hidrofólico, que é um importante cofator no processo de síntese de DNA e de aminoácidos (Bizarri et al., 2021). O quadro 1 mostra os fármacos mais utilizados.

Quadro 1: Fármacos antimaláricos

FÁRMACO	APLICAÇÃO
Atovaquona/proguanila	Profilaxia em todas as áreas

Fosfato de cloroquina	Tratamento de <i>P. falciparum</i> de regiões sensíveis à cloroquina <i>P. vivax</i> de regiões sensíveis à cloroquina Todos <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i> e <i>P. knowlesi</i>
Artemeter-lumefantrina	Tratamento de <i>P. falciparum</i> em regiões resistentes à cloroquina ou desconhecidas
Atovaquona-proguanila (oral)	Tratamento de <i>P. falciparum</i> em regiões resistentes à cloroquina; pode ser usado para tratamento de <i>P. vivax</i>
Clindamicina (oral ou IV)	Tratamento de <i>P. falciparum</i> e <i>P. vivax</i> em regiões resistentes à cloroquina
Hidroxicloroquina (oral)	Alternativa de segunda linha para o tratamento de <i>P. falciparum</i> e <i>P. vivax</i> de regiões sensíveis à cloroquina; Tratamento de todos <i>P. ovale</i> e <i>P. malariae</i>
Doxiciclina (oral ou IV)	Tratamento <i>P. falciparum</i> e <i>P. vivax</i> em regiões resistentes à cloroquina
Mefloquina	Tratamento de <i>P. falciparum</i> em regiões resistentes à cloroquina, exceto nas fronteiras Tailândia-Birmânia e Tailândia-Cambodja. Tratamento de <i>P. vivax</i> de regiões resistentes à cloroquina
Fosfato de primaquina	Cura radical de <i>P. vivax</i> e <i>P. ovale</i> (para eliminar hipnozoítos)
Sulfato de quinina (oral)	Tratamento <i>P. falciparum</i> e <i>P. vivax</i> em regiões resistentes à cloroquina
Gliconato de quinidina (IV)	Malária grave (todas as espécies, independentemente da resistência à cloroquina). Pacientes incapazes de receber medicação oral Parasitemia > 10%
Tetraciclina (oral ou IV)	Tratamento de <i>P. falciparum</i> em regiões resistentes à cloroquina; Tratamento de <i>P. vivax</i> de regiões resistentes à cloroquina com quinina/quinidina.

Fonte: Adaptado do Bruton; Goodman; Gilman, 2012

A quimioterapia adequada e oportuna da malária depende do conhecimento acerca do tipo de *Plasmodium* que está provocando a infecção, a fase do ciclo de vida, a classificação clínica de cada indivíduo e se pertence a algum grupo de risco como: idoso, criança, ou gestante, que são mais vulneráveis à doença. A partir disso, será designado o

tipo de tratamento conforme o fármaco e as necessidades do paciente (Gama; Chalkidis, 2021).

4.8 Programa de Controle e SINAN

O controle efetivo da malária se iniciou no século XX. Na década de 1930 com a introdução acidental do *An. gambiae*, no Nordeste brasileiro, gerou um alto número de casos de malária e óbitos decorrentes da infecção. Esse fato culminou na criação, no ano de 1931, do Serviço de Malária do Nordeste, o qual baseava-se na erradicação das larvas dos mosquitos, por meio da utilização de larvicidas, na aplicação de petróleo nos criadouros e na eliminação dos focos de reprodução formados em obras de saneamentos. Para o controle biológico era empregado peixes carnívoros (*Gambusia*), e nas casas era realizado a pulverização com piretróides (Miotto; Galhardi; Amarante, 2012; Baia-da-Silva et al., 2019).

Contudo, o aumento no número de casos em todo território na década de 1940, promoveu a criação de campanhas antimaláricas a nível nacional por meio do Serviço Nacional de Malária, o qual foi rapidamente alterado para Campanha de Erradicação da Malária (CEM), que se baseava nas estratégias do Programa Global de Erradicação da Malária da Organização Mundial da Saúde. A estratégia adotada por o CEM consistia em ações intradomiciliar contra os mosquitos transmissores, por meio da pulverização em larga escala de diclorodifeniltricloroetano (DDT) aliado ao uso de drogas antimaláricas para esgotamento das fontes de infecção. Nesse período, a malária foi praticamente eliminada nas regiões Nordeste, Sudeste, Centro-Oeste e Sul. Entretanto, em 1970 o CEM foi suspenso em decorrência da redução dos casos, a preocupação na utilização de DDT. A partir do ano de 1999, as ações contra a malária no Brasil passaram a ser realizadas por meio do Plano Intensificar o Controle da Malária na Amazônia Legal (PIACM) (Miotto; Galhardi; Amarante, 2012; Baia-da-Silva et al., 2019).

Em 2003, o PIACM foi substituído por o Plano Nacional de Controle da Malária (NMCP). O qual desde que entrou em vigor dedica-se em alcançar os objetivos propostos de reduzir a mortalidade e a morbidade por malária, reduzir a incidência, promover a interrupção da transmissão e manutenção da eliminação em áreas onde a meta já foi alcançada (Miotto; Galhardi; Amarante, 2012; Brasil, 2022b). No ano de 2015, o PNCM do Ministério da Saúde lançou o Plano de Eliminação da Malária no Brasil, o qual faz parte dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável lançado pelas Nações Unidas. Tal estratégia possui como metas a redução do número global de casos em 90% até 2030 e a

eliminação da malária em 35 países. O Brasil lançou no mesmo ano o plano de eliminação da malária por *Plasmodium falciparum*, o qual fornece diretrizes aos municípios acerca do diagnóstico, tratamento, controle de vetores e sensibilização e educação da comunidade, possuindo como a proposta de eliminação da malária até 2035, tendo os últimos cinco anos focado apenas na transmissão de malária por *P. vivax* (Lover *et al.*...2018; Brasil, 2022b).

Para que se alcance tais objetivos se faz necessário conhecer a dinâmica epidemiológica da malária no país. Para tal, existe a disposição um sistema de informação em saúde, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), o qual está disponível em todos os municípios e estados brasileiros. O SINAN foi desenvolvido com o objetivo de padronizar a coleta e o processamento dos dados acerca das doenças e agravos de notificação em todo o território nacional, disponibilizando então dados sobre o perfil da infecção, de forma a contribuir com decisão nas esferas do poder: municipal, estadual e federal. A alimentação dos dados no sistema e de responsabilidade dos cidadãos ou de profissionais atuantes nos mais diversos níveis de saúde, desde as unidades básicas de saúde (UBS) até o Ministério público. Na região extra amazônica, a malária é uma doença de notificação compulsória imediata, tendo um período de 24 horas para que os registros sejam inseridos no SINAN, enquanto na região amazônica o padrão das notificações é compulsório regular, a qual possui o prazo de até sete dias para ser inseridas no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária (Sivep-Malária). (Santa Rosa *et al.*, 2020; Rocha *et al.*, 2020; Brasil, 2022b).

5. METODOLOGIA

5.1 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo do tipo epidemiológico, descritivo, documental e quantitativo, o qual analisou os casos de malária na região Nordeste, entre os anos de 2013 a 2022, notificados no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), do Ministério da Saúde, ao qual estão inseridas as informações do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação).

5.2 Coleta e análise de dados

A coleta de dados foi realizada no período de junho a agosto por meio da análise dos casos notificados referentes aos estados: Alagoas, Bahia, Ceará, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte e Sergipe.

Houve a aplicação de diferentes filtros de pesquisa para se recuperar as seguintes variáveis: números de casos notificados por UF, gênero, faixa etária, escolaridade, raça, resultado do exame parasitológico, UF de infecção, se o caso é autóctone do município de residência e a zona de residência.

Foram calculados os percentuais simples e o coeficiente de prevalência: (número de casos da doença $\times 10^n$ / população local do mesmo período) como indicador de morbidade. Para se realizar o cálculo da média do coeficiente de prevalência foram utilizados os dados disponíveis no IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), acerca do último censo, sendo calculada as taxas por ano, obtendo-se a média do período. A associação entre as variáveis foi realizada por meio do Teste de Qui-quadrado de independência, com análise de resíduos ajustados, sendo considerados $p < 0,05$, estatisticamente significativos. As análises foram realizadas no programa SPSS Statistic® v.13.0. Os gráficos no Microsoft Office Excel® 2019 e a distribuição espacial foram feitos no programa QGIS.

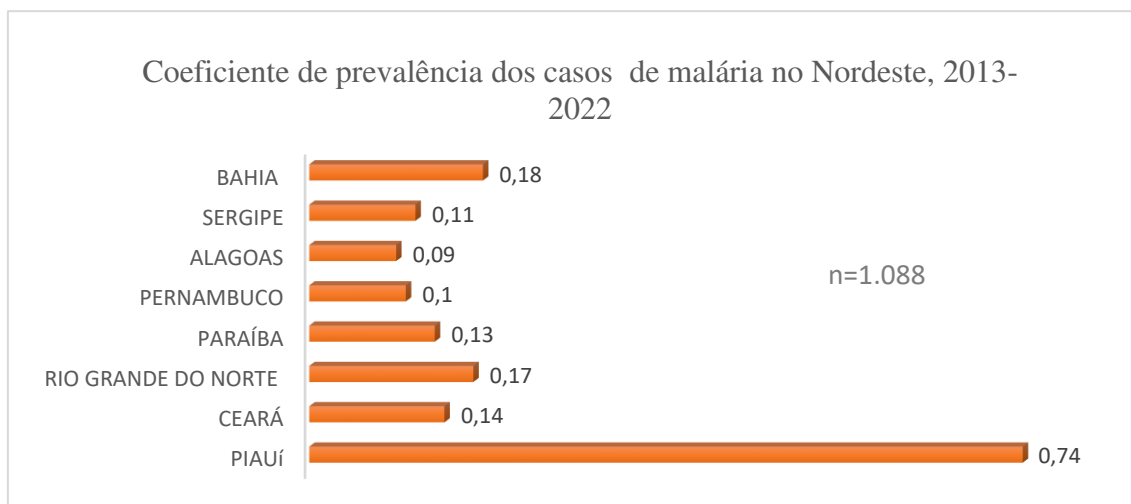
5.5 Aspectos Éticos

Esse estudo segue o que é preconizado na Resolução CNS no 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, a qual estabelece as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Como os dados utilizados para a construção desse trabalho são de livre acesso, não houve a necessidade de submissão ao Comitê de Ética (Brasil, 2012).

6. RESULTADOS

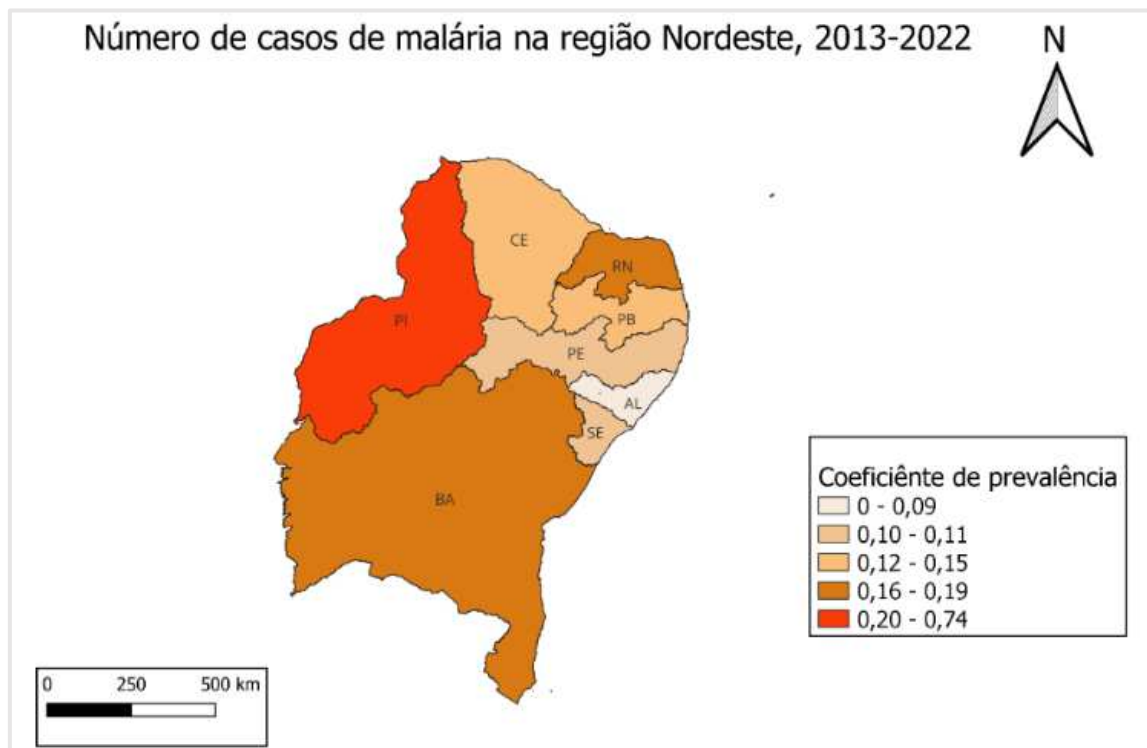
Foram notificados 1.088 casos de malária nos estados nordestinos, na série temporal 2013 a 2022. O estado do Piauí apresentou o maior coeficiente de prevalência, com uma média de 0,74 (307). A figura 2 mostra o coeficiente de prevalência e a figura 3 mostra a distribuição espacial nos estados nordestinos.

Figura 2. Coeficiente de prevalência de casos de malária por 100.000 habitantes na região Nordeste segundo a unidade da federação, 2013-2022.



Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

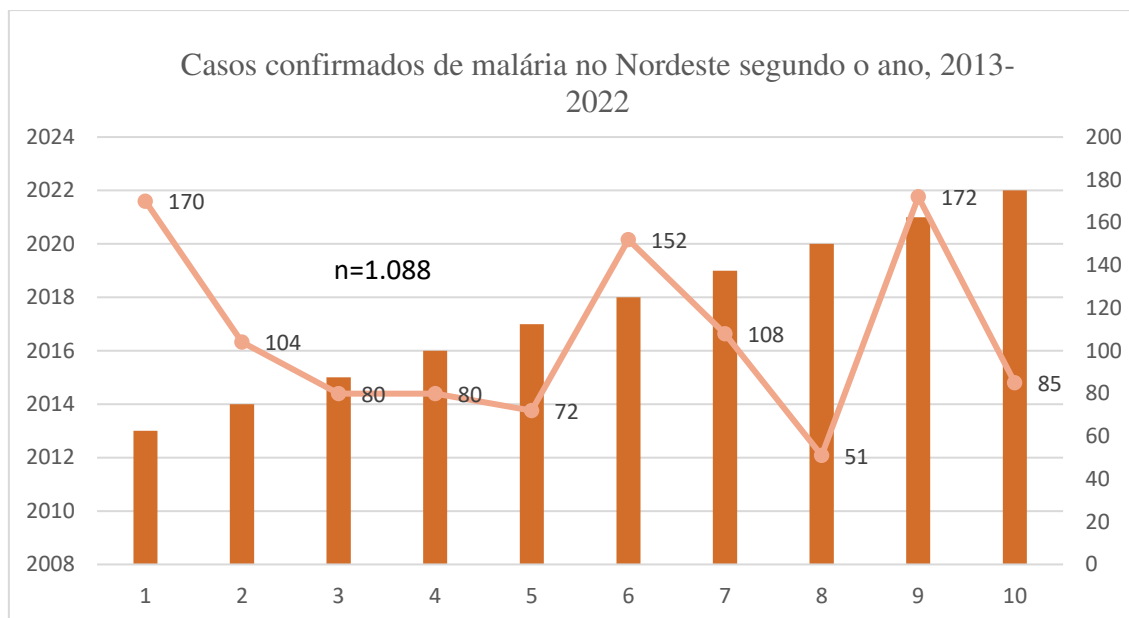
Figura 3. Espacialização dos casos de malária no Nordeste, 2013-2022.



Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Analisando-se os dados por ano, observa-se que o ano de 2021 concentrou o maior número de casos em todo o período estudado, com um total de 172 (16,0%). A figura 4 demonstra o número de casos registrados no período de 2013-2022.

Figura 4. Número de casos de malária confirmados na região Nordeste segundo o ano, 2013-2022.



Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Houve uma predominância de casos de malária em pessoas do sexo masculino, com um percentual de 74,8% (814). Levando em consideração a faixa etária, o maior percentual foi observado em indivíduos com idade entre 20-59 anos 76,7% (684). Observou-se associação positiva entre as faixas 1-9 anos e o sexo feminino e 20-59 com o sexo masculino ($p=0,006$). A distribuição dos casos segundo sexo por faixa etária está descrita na tabela 1.

De acordo com os registros, os adultos infectados, apresentaram as seguintes escolaridades: analfabetos 2,2% (13); baixa escolaridade 45,5% (263); média escolaridade 32,2% (188) e alta escolaridade 19,7% (114). A escolaridade no que se diz respeito aos adultos foi ignorada pela maior parte das notificações 40,2% (388).

Tabela 1. Distribuição de casos de malária no Nordeste brasileiro por sexo e faixa etária, 2013-2022.

Faixa Etária	Masculino		Feminino		Total		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
1-9	29	56,9	22	43,1	51	100	
10-19	49	69,0	22	31,0	71	100	0,006
20-59	684 ⁺	76,7	208	23,3	892	100	
60+	52	74,8	22	29,7	74	100	

+ associação positiva – teste de qui-quadrado de independência

- Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Considerando-se a raça dos infectados, das 1.074 notificações, 80,3% (863) eram pretos/pardos, 11,9% (128) brancos, 1,1% (12) amarelos e 0,6% (7), indígena. 78 registros tiveram a notificação ignorada/em branco, o que representa um percentual de 7,2%. Os casos notificados segundo a raça e a faixa etária infectados estão demonstrados na tabela 2.

Tabela 2. Distribuição dos casos de malária no Nordeste brasileiro segundo a raça por faixa etária, 2013 a 2022.

Faixa etária	Branca		Preta/Parda		Amarela		Indígena		Total	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1-9	4	10,8	42	86,5	1	2,7	-	0,0	47	100
10-19	5	7,4	62	91,2	-	0,0	1,5	14,3	68	100
20-59	112	13,6	700	84,7	10	1,2	4	0,5	826	100
60+	7	10,1	59	85,5	1	1,4	2	2,9	69	100

*78 tiveram a informação ignorada/em branco

Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Analisando-se os casos, 26,3% (292) são casos autóctones, 64,5% (702) não autóctones e 5,5% (60) indeterminados. Com relação a região de notificação de casos autóctones, o estado da Bahia apresentou a maior percentual com 51,3% (153). 34 notificações tiveram a informação ignorada/em branco.

Tabela 3. Distribuição dos casos de malária no Nordeste brasileiro segundo a relação entre Região/UF de notificação por casos autóctones por município de residência, 2013-2022.

UF de notificação	Sim		Não		Indeterminado		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Piauí	73	25,2	207	71,4	10	3,4	290	100
Ceará	21	12,6	142	85,0	4	2,4	167	100
Rio Grande do Norte	6	9,5	46	73,0	11	17,5	63	100
Paraíba	30	46,9	31	48,4	3	4,7	64	100
Pernambuco	5	4,7	83	77,6	19	17,8	107	100
Alagoas	4	11,8	29	85,3	1	2,9	34	100
Sergipe	-	0,0	31	100	-	0,0	31	100
Bahia	153	51,3	133	44,6	12	4,0	298	100

*34 tiveram a informação ignorada/em branco

Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Com relação a zona de residência dos pacientes infectados, ocorreu uma predominância de pacientes residentes na zona urbana, 32,7% (356), seguido pela zona rural, 5,7% (67) e uma pequena parcela 0,1% (2) residiam em áreas periurbanas. O número de notificações com informações ignoradas/branco referentes a zona de residência foi bastante expressivo, representando 60,9% (663) da totalidade de casos.

No que se diz respeito a espécie do parasito, dos 1.088 resultados dos exames parasitológicos ocorreu uma maior prevalência de infecções por *Plasmodium vivax*, (69,0%), seguido do *Plasmodium falciparum* com 22,8%. A prevalência de *P. falciparum* + gametócitos de *P. falciparum* foi 1,4% (16), de *P. falciparum* + *P. vivax* foi 3,5% (39), de *P. vivax* + gametócitos de *P. falciparum* foi 1,01% (11), de gametócitos de *P. falciparum* foi 0,3% (4), de *P. malariae* foi 0,3% (4) e de *P. ovale* foi 1,3% (15). A tabela 4 contém a distribuição dos casos confirmados de malária de acordo com o resultado parasitológico segundo faixa etária.

Tabela 4. Distribuição dos casos de malária no Nordeste brasileiro por resultado parasitológico segundo faixa etária, 2013-2022.

Espécie	<1-9		10-19		20-59		+60		Total	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Falciparum</i>	4	1,6	7	2,8	230	92,4	8	3,2	249	100
F+FG	1	6,2	1	6,2	13	81,2	1	6,2	16	100
<i>Vivax</i>	46	6,1	60	8,0	579	77,4	63	8,4	748	100
F+V	-	0,0	1	2,6	37	94,9	1	2,6	39	100
V+FG	-	0,0	-	0,0	11	100	-	0,0	11	100
FG	-	0,0	1	33,3	3	66,7	-	0,0	4	100
<i>Malariae</i>	-	0,0	-	0,0	3	75,5	1	25,0	4	100
F+M	-	0,0	-	0,0	2	100	-	0,0	2	100
Ovale	-	0,0	1	6,7	14	93,3	-	0,0	15	100

F + FG – *P. falciparum* + gametócitos de *P. falciparum*

F + V – *P. falciparum* + *P. vivax*

V+FG - *P. vivax* + gametócitos de *P. falciparum*

FG - gametócitos de *P. falciparum*

Fonte: Dados da pesquisa,2023.

7. DISCUSSÃO

Mesmo que em baixas concentrações, casos confirmados de malária têm sido notificados na região extra-amazônica. Tendo como base a relação entre o número de notificações registradas e a proporção de habitantes, o Piauí apesar de ser o segundo estado com maior quantidade de casos, foi o que apresentou maior coeficiente de prevalência, com uma média de 0,74 casos a cada 100.000 habitantes. Resultados parecidos também foram encontrados nos estudos de Gonçalves *et al.*, (2020) e Guedes *et al.*, (2022), os quais analisaram a epidemiologia da doença na região do Nordeste entre anos de 2015-2019 e 2010-2019, respectivamente.

Embora não esteja situado em uma área endêmica, o Piauí faz fronteira com os estados do Maranhão e Tocantins, os quais estão dentro do território da Amazônia Legal, região que apresenta transmissão ativa da malária. Além da localização geográfica, o Piauí apresenta um perfil socioeconômico e climático favorável ao surgimento e desenvolvimento da infecção malárica (Sousa *et al.*, 2021).

Além disso, o Piauí foi o segundo estado com a maior incidência de casos autóctones. Embora a região tenha sido considerada livre da malária desde 1985, surtos esporádicos foram relatados a partir de 2000. A maioria dos casos ocorreu nos municípios fronteiriços com o Maranhão. O Piauí possui remanescentes da Mata Atlântica na região Noroeste, área que registra altas notificações da doença, além de uma extensa rede de drenagem, tendo o Rio Parnaíba como principal curso d'água. Os casos autóctones são mais prevalentes em residentes rurais em comparação com os habitantes urbanos, sugerindo uma relação direta entre a infecção por *Plasmodium* e os fatores ambientais. Em algumas regiões do estado, a falta de informações acerca da doença promove atrasos nos diagnósticos e conseqüentemente no início do tratamento, o que pode estar contribuindo para a transmissão e a manutenção das estatísticas de casos positivos (Santos; Valladares; Hassum, 2015; Nascimento *et al.*, 2016).

O estado da Bahia teve a maior ocorrência de casos autóctones entre os estados da região Nordeste. De acordo com o Boletim Epidemiológico da Situação Epidemiológica da Malária no Estado da Bahia, 2018-2019, a região apresenta uma carta anofélica ampla, composta por diversas espécies de anofelinos, evidenciando uma alta receptividade à transmissão vetorial do *Plasmodium*. Além disso, a presença de desequilíbrios ambientais e sociais relacionados à mineração, exploração vegetal e

situações similares torna vários municípios vulneráveis à introdução e reintrodução da malária (Garcia *et al.*, 2022).

A ocorrência de casos autóctones na região extra-amazônica é um alerta para os centros de vigilância epidemiológica, em virtude da possibilidade do estabelecimento de uma transmissão comunitária, representando um alto risco de reintrodução da malária em áreas não endêmicas, mas ainda propensas ao desenvolvimento da doença (Garcia *et al.*, 2022).

A circulação do parasito nos estados da região Nordeste pode estar relacionada com condições favoráveis ao desenvolvimento do vetor, como o desmatamento e a expansão urbana, que gera desequilíbrios ambientais que possibilitam a adaptação do mosquito. A disseminação local do parasita ocorre principalmente devido a um fluxo constante de indivíduos infectados procedentes de áreas endêmicas. A desigualdade socioeconômica no acesso a serviços de saúde e educação também contribui para a vulnerabilidade à transmissão (Neto *et al.*, 2022; Anjos; Silva).

Nas últimas décadas, houve avanços significativos na redução da carga global da malária, em decorrência de medidas como a distribuição de mosquiteiros impregnados com inseticidas (MTI), pulverização interna com inseticidas residuais (IRS), diagnóstico precoce, tratamento com antimaláricos mais eficazes e intervenções específicas, como o tratamento preventivo intermitente durante a gravidez (TIP). No entanto, ao se analisar a história de combate à doença, é possível ressaltar que a redução nos programas de controle pode levar ao ressurgimento da morbidade e mortalidade relacionados à infecção (Aguiar; Batalha; Silva, 2012; Lopes *et al.*, 2013).

O ano de 2019 foi marcado por uma pandemia. Como resultado, os sistemas de saúde em todo o mundo foram sobrecarregados devido aos esforços para controlar e tratar a COVID-19. Essa situação levou à interrupção dos serviços de controle e erradicação da malária, devido às restrições e confinamentos implementados. Isso afetou o fornecimento e o acesso a medidas de prevenção, diagnóstico e tratamento da malária. Então, diante desse contexto pode se explicar o aumento evidente no número de casos em 2021 no Nordeste de uma forma geral, em relação aos outros anos em análise. (Hussein *et al.*, 2020; Rogerson *et al.*, 2020; Zawawi *et al.*, 2020; Garcia *et al.*, 2022). Em um estudo realizado em Altamira, município do estado do Pará, o autor Dorneles *et al.*, (2023) encontrou um aumento no número de casos de malária no período da pandemia de COVID-19, o qual relacionou com a interrupção na prestação de serviços de controle da doença.

Ao se analisar os demais anos do período estudado é possível observar que os anos de 2013 (170); 2014 (104); 2018 (152) e 2019 (108) apresentaram números elevados de casos, apesar dessa questão não estar totalmente elucidado, pode ser resultado de uma diminuição nas ações de combate contra o mosquito vetor, propostas, em sua maioria, pelo Ministério da Saúde, aliada a uma subnotificação dos casos da doença, além de falha na identificação, em decorrência da grande variedade de diagnósticos diferenciais (Neto *et al.*, 2022).

O perfil epidemiológico da malária na região do Nordeste foi predominantemente composto por indivíduos de sexo masculino. A prevalência nesses indivíduos pode ser explicada pelo fato de que a malária é uma doença característica de regiões que possuem a pesca, a agricultura, a atividade garimpeira, e a exploração de madeira como principais fontes de subsistência, que normalmente exige uma mão de obra predominantemente masculina, aumentando assim a exposição ao mosquito *Anopheles*. Dessa forma, a exposição ocupacional a qual os indivíduos são submetidos aumentam o risco de contrair a infecção malárica. Geralmente, as mulheres desenvolvem suas atividades no interior das residências, portanto são menos acometidas, explicando assim, a menor prevalência no sexo feminino (Aguiar; Batalha; Silva, 2012; Braz *et al.*, 2020).

No Nordeste, a faixa etária de 20-59 registrou o maior número de casos. O mesmo resultado foi encontrado nos estudos de Gonçalves *et al.*, (2020) e Guedes *et al.*, (2022) e que também demonstraram a prevalência de indivíduos acometidos com idades entre 20-59 anos. Como evidenciado nas literaturas disponíveis, indivíduos compreendidos neste intervalo são economicamente ativos, então geralmente realizam as atividades ocupacionais para a subsistência na própria área de residência ou também podem se deslocar para outras regiões em busca de melhores condições de trabalho. As principais atividades são aquelas relacionadas à agricultura, garimpo e extrativismo vegetal, as quais podem favorecer a exposição desse trabalhador ao contato direto com o *Anopheles*, tornando-os mais suscetíveis a contrair a infecção. Ademais, não se pode descartar a possibilidade de contaminação advindos de viagens de lazer para regiões na qual a transmissão está ocorrendo de forma ativa. Outro ponto evidente é a ocorrência de casos em pessoas maiores de 60 anos. Tal grupo apresenta uma maior susceptibilidade ao parasito, uma vez que muitos possuem saúde enfraquecida em decorrência da redução na imunidade inerente à própria idade (Wanderley *et al.*, 2006; Lopes *et al.*, 2013; Gonçalves *et al.*, 2020).

A escolaridade desempenha um papel fundamental na compreensão dos riscos associados à transmissão da malária. Observou-se uma predominância significativa da categoria de baixa escolaridade, o que potencialmente aumenta o risco de contaminação. Isso ocorre porque a falta de educação pode resultar em uma compreensão inadequada das orientações sobre prevenção e tratamento da malária, dificultando a adesão a essas medidas. Além disso, a baixa escolaridade muitas vezes limita as oportunidades de emprego formal, levando as pessoas a buscar alternativas econômicas que as expõem diretamente ao mosquito vetor, o que, por sua vez, contribui para a manutenção do ciclo de infecção (Gomes *et al.*, 2020b; Silva *et al.*, 2023). Ademais, é importante destacar que o alto número de notificações em que as informações foram ignoradas/branco representa uma limitação significativa para as ações de educação em saúde. Isso ocorre porque tais práticas de educação são frequentemente adaptadas de acordo com o nível de escolaridade dos residentes da localidade, visando assim garantir uma melhor compreensão das informações. A falta de preenchimento dessa variável já foi observada em estudos anteriores, evidenciando que as informações relacionadas a essa questão nem sempre são registradas no formulário ou, quando o são, não são devidamente encaminhadas e registradas no sistema. Essa ausência de dados prejudica a capacidade de implementar estratégias eficazes de educação em saúde e, conseqüentemente, a prevenção da malária (Macedo *et al.*, 2020).

Apesar de não ser possível afirmar que existe uma correlação direta entre o número de casos confirmados de doenças negligenciadas, como a malária, e a raça dos infectados, contudo, estudos apontam que as desigualdades socioeconômicas e culturais entre as raças são um fator determinante para aumentar a vulnerabilidade de contaminação. Sendo as raças negra e parda as que apresentam maior número de indivíduos em condições de pobreza, que é um fator determinante para a propagação da doença (Macedo *et al.*, 2020).

Com relação à espécie responsável, ocorreu um predomínio do *P. vivax* e em menor concentração o *Plasmodium falciparum*. Essa tendência é consistente com os padrões identificados em várias regiões do Brasil, incluindo o Nordeste, Santa Catarina, São Paulo e a região amazônica, conforme documentado em estudos de Machado *et al.*, (2003); Couto *et al.*, (2010); Andrade *et al.*, (2020); Guedes *et al.*, (2022). Esses achados demonstram a existência de um perfil parasitológico semelhante em todo o território brasileiro.

É importante destacar que, embora o *Plasmodium vivax* cause uma forma mais branda da infecção, a presença desse parasito representa um dos principais obstáculos na era na busca pela eliminação da malária. O primeiro desafio está relacionado ao diagnóstico, uma vez que os testes rápidos para detecção do *Plasmodium* têm uma sensibilidade limitada, uma vez que não conseguem identificar a forma inativa do parasito, os hipnozoítos, que podem estar presentes no fígado ou em mulheres grávidas. Além disso, o parasito normalmente circula em baixas concentrações na corrente sanguínea, mesmo que seja transmissível ao mosquito vetor, sua identificação é desafiadora (Padilha *et al.*, 2019; Aguiar; Picoli; Ananias, 2020).

Outro fator a ser considerado é o desenvolvimento de resistência a Cloroquina, droga eleita como primeira opção de tratamento malárico. Isso resulta em uma alta proporção de indivíduos assintomáticos que se comportam como reservatórios para a perpetuação da transmissão em ambientes onde ocorre a presença de vetores competentes (Padilha *et al.*, 2019). Ademais, biologicamente, o *P. vivax* evoluiu para sobreviver em diversos ambientes ecológicos, em contato com as mais diversas espécies de *Anopheles*. E as ações de intervenções de controle, como a utilização de mosquiteiros, possuem um baixo impacto sobre o controle da contaminação, uma vez que os vetores do parasito possuem hábitos diurnos exofíticos (Price *et al.*, 2020).

A segunda espécie mais prevalente foi *P. falciparum*. A redução na prevalência desse *Plasmodium* pode ser atribuída a pressão exercida pelo PNCM, o qual realizou a implantação de um diagnóstico precoce, identificando assim que formas gametocíticas surgem no sangue periférico, 8 a 10 dias após o início da infecção, permitindo o paciente seja tratado tanto precocemente quanto adequadamente. Em consequência, ocorre a interrupção da transmissão do parasito de forma eficiente. Ademais, também pode-se citar como fator para a diminuição da incidência a implantação de um novo esquema terapêutico, o qual passou a utilizar quinina e doxiciclina para associações com derivados da artemisinina (Oliveira-Ferreira, 2010; Pessoa, 2020).

O registro da ocorrência de casos de malária causada pela espécie *P. ovale* gera preocupação e a necessidade de maiores investigações, uma vez que habitualmente esse parasito não compõe o grupo das espécies causadoras da infecção no território brasileiro (Costa *et al.*, 2010; Kotepui *et al.*, 2020).

A partir de 1970 a população brasileira aumentou significativamente, acarretando em um crescimento acelerado e desordenado de centros urbanos em comparação às zonas rurais (Barbosa, 2008). O censo geral indica que urbanização é um fator que contribui

para a redução da malária, uma vez que fornecerá melhores condições de infraestrutura em saúde, habitações e uma redução de eventuais criadouros para os vetores. Contudo, a transmissão persiste nas cidades, devido ao ambiente urbano configura-se como sendo uma associação entre as condições de vida rurais, periurbanas e suburbanas, através dos jardins e parques, bem como por novos habitats aquáticos, gerados a partir de má drenagem, escavações, acumulação de resíduos sólidos e construções de reservatórios abertos de armazenamento de água, os quais podem contribuir para a ocorrência da malária. À medida que o cenário muda, os mosquitos se adaptam constantemente aos novos nichos, seja picando ao ar livre no início da noite ou se reproduzindo em locais poluídos, sombreados ou subterrâneos (Silva; Marshall, 2012; WHO, 2022).

Geralmente, o padrão de contaminação dos residentes urbanos ocorre quando estes viajam para outras localidades e regressam doentes. Além disso, existem também os casos de pessoas de fora da cidade que procuram atendimento nas instituições de saúde. Logo, é necessário identificar se o infectado contraiu a malária dentro ou fora do centro urbano, uma vez que as ações de controle ao vetor apenas apresentam relevância onde ocorre a transmissão local (Silva; Marshall, 2012 WHO, 2022).

8 CONCLUSÃO

Tendo como base os dados obtidos, conclui-se que no período estudado a região Nordeste apresentou um total de 1.088 casos positivos de malária com oscilação ao longo do período estudado. Com relação ao perfil epidemiológico dos infectados, a análise revelou que a doença afetou principalmente indivíduos homens, com idade entre 20 a 59 anos, escolaridade baixa e raça parda/preta. A espécie prevalente foi o *P.vivax*, responsável por promover a forma mais branda da doença, contudo nos últimos anos também tem sido associado a casos graves. Encontrou-se a presença de *P. falciparum*, a qual promove as formas graves da doença. Contudo, a presença da ocorrência de malária por *Plasmodium ovale* desperta um alerta, tendo em vista que tal espécie não compõe o grupo dos causadores da doença no Brasil.

O Piauí apresentou maior coeficiente de prevalência e a Bahia os maiores índices de casos autóctones. O Piauí apresenta às condições ambientais favoráveis, à presença de vetores competentes e à sua localização fronteiriça com estados da Amazônia Legal, onde a transmissão da doença ainda persiste. Essas informações destacam que, apesar dos esforços do Ministério da Saúde, ainda há um número considerável de casos notificados em determinadas regiões devido à falta de controle na cadeia de transmissão.

As áreas fora da região amazônica exigem atenção especial devido à alta morbidade e mortalidade em indivíduos imunologicamente sensíveis. Portanto, é fundamental realizar o mapeamento das zonas de risco e reavaliar as espécies vetoriais, pois esses dados podem servir como indicadores prioritários para a implementação de estratégias de combate à doença. A escolaridade desempenha um papel importante para as ações de controle e prevenção. Como demonstrado no estudo, ocorreu um alto de número de notificações com variável ignorada/branco, representando um entrave para o entendimento e o desenvolvimento de abordagens. Então, é crucial abordar essa lacuna no registro de informações para melhorar a eficácia das iniciativas de saúde pública relacionadas à malária.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, G. M. S. C.; PICOLI, M. E. F. S.; ANANIAS, F. Comportamento epidemiológico da Malária no período entre 2010 e 2020, no Brasil: Epidemiological behavior of Malaria in the period between 2010 and 2020, in Brazil. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 8, n. 11, p. 73299–73315, 2022. DOI: 10.34117/bjdv8n11-167. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/54204/40149>. Acesso em: 10 setembro de 2023.
- AGUIAR, L. C.; BATALHA, A. D. P.; SILVA, R. B. L. A malária no estado do Maranhão: casos notificados de 2002 a 2012/ Malaria in the state of Maranhão, Brazil: notified cases from 2002 to 2012. **Revista de Pesquisa em Saúde**, [S. l.], v. 15, n. 3, 2015. DOI: 10.18764/. Disponível em: <https://periodicoseletronicos.ufma.br/index.php/revistahuufma/article/view/3657>. Acesso em: 3 setembro de 2023.
- ANJOS, M. H. B.; SILVA, V. S. Environmental changes and malaria in the Brazilian Amazon region. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 12, n. 4, p. e21912441210, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i4.41210. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/41210>. Acesso em: 2 sep. 2023. Acesso em: 10 setembro de 2023.
- ANDRADE, S. M.; CUNHA, M. A.; HOLANDA, E. C.; TAMINATO, R. L.; OLIVEIRA, E. H. Malária na região amazônica: análise dos indicadores epidemiológicos essenciais ao controle. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 10, p. e9279109283-e9279109283, 2020. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i10.9283>. DISPONIVEL EM: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/9283>. Acesso em: 10 setembro de 2023.
- BAIA-DA-SILVA, D. C.; BRITO-SOUZA, J. D.; RODOVALHO, S. R.; PETERKA, C.; MORESCO, G.; LAPOUBLE, O. M. M.; MELO, G. S.; SAMPAIO, V. S.; ALECRIM, M. G. S.; PIMENTA, P.; LIMA, J. B. P.; LACERDA, M. V. G.; MONTEIRO, W. M. Current vector control challenges in the fight against malaria in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0542-2018>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/bc4ffgmyDFXFKjSDMgHKKSp/>. Acesso em: 08 de agosto de 2023.
- BARBOSA, W. B. Levantamento epidemiológico de malária na cidade de Manaus em 2005. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, 7 (2), 156-162. 2008. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/handle/ri/20538>. Acesso em: 1 setembro de 2023
- BASU, S.; SAHI, P. K. Malaria: An update. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 84, n. 7, p. 521–528, 2017. DOI: 10.1007/s12098-017-2332-2. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-017-2332-2>. Acesso em: 18 de março de 2023.
- BUERY, J. C. ALENCAR, F. E. C.; DUARTE, A. M. R.; LOSS, A. C.; VICENTE, C. R.; FERREIRA, L. M; FUX, B.; MEDEIROS, M. M; CRAVO, P.; AREZ, A. N.; JUNIOR, C. C. Atlantic Forest malaria: A review of more than 20 years of

epidemiological investigation. **Microorganisms**, v. 9, n. 1, p. 132, 2021. DOI: 10.3390/microorganisms9010132. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33430150/>. Acesso em: 18 de março de 2023.

BIZARRI, C. H. B.; REZENDE, M. A.; MATTOS, A. E. R.; NÓBREGA, A. B.; VILLAS, B. G. K. Do quinino aos antimaláricos sintéticos: o conhecimento das plantas medicinais como estratégia potencial na terapia da COVID-19. 2021. DOI: <https://doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1086>. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/50043>. Acesso em: 18 de março de 2023.

BONES, U. A.; ROSA, G. M.; FLACK, A. K.; JUNIOR, F. A. C.; MAHNKE, M. R. Malaria: a historical, eminent and persistent problem: Malária: um problema histórico, eminente e persistente. **Concilium**, v. 23, n. 6, p. 100-117, 2023. DOI: <https://doi.org/10.53660/CLM-1153-23D15A>. Disponível em: <http://clium.org/index.php/edicoes/article/view/1153>. Acesso em: 26 de junho de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ens/2013/res0466_12_12_2012.html. Acesso em: 04 de janeiro de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Elimina Malária Brasil: Plano Nacional de Eliminação da Malária / Eliminate Malaria Brazil: National Malaria Elimination Plan**. Brasília, 2022a. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1391228>. Acesso em: 04 de janeiro de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. **Panorama epidemiológico da malária em 2021: buscando o caminho para a eliminação da malária no Brasil**. Brasília, 2022b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/malaria/situacao-epidemiologica-da-malaria-1/boletins-epidemiologicos-de-malaria/boletim-epidemiologico-vol-53-no17-2022-panorama-epidemiologico-da-malaria-em-2021-buscando-o-caminho-para-a-eliminacao-da-malaria-no-brasil/view>. Acesso em: 08 de agosto de 2023

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia prático de tratamento da malária no Brasil**. Brasília, 2021a. 11 p. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-contenido/publicacoes/publicacoes-svs/malaria/guia_tratamento_malaria_2nov21_isbn_site.pdf/view Acesso em: 11 de janeiro de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim epidemiológico**. Brasília, 2021b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021-1/novembro/com-acoes-de-prevencao-e-controle-ministerio-da-saude-celebra-dia-de-combate-a-malaria-nas-americas>. Acesso em: 22 de março de 2023.

BASILIO, G. F. C.; SANTANA, L. F.; MOREIRA, M. Qual o papel do sistema imune nas mortes por malária?. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 6, n. 1, p. 58-62, 2019. DOI: 10.20873/uft.2446-6492.2019v6n1p58. Disponível em:

<https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/6277> Acesso em: 22 de junho de 2023.

BRAGA, E. M.; FONTES, C. J. F. *Plasmodium-malária*. In: NEVES, D. P. Parasitologia humana. 11 ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 143-161.

BRAZ, A. R. P.; RINGEL, K. K. M. C.; OLIVEIRA, L. A. P.; OLIVEIRA FILHO, I. J. C.; TRAJANO, I.; L. O.; COSTA JÚNIOR, A.; L. R.; COSTA, S. S.; OLIVEIRA, B. L. C. A. Caracterização dos casos de malária na região extra-amazônica brasileira entre 2012 a 2017. **JMPHC Journal of Management & Primary Health Care** ISSN 2179-6750, v. 12, p. 1-15, 2020. DOI: 10.14295/jmphc.v12.954. Disponível em: <https://www.jmphc.com.br/jmphc/article/view/954>. Acesso em: 2 set. 2023.

BRUTON, L. L. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12^a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012. p.1405-1439.

CAPUTO, A.; GARAVELLI, P. L. Climate, environment and transmission of malaria. **Infez Med**, v. 2, p. 93-104, 2016. PMID: 27367318 Disponível em: https://www.infezmed.it/index.php/article?Anno=2016&numero=2&ArticoloDaVisualizzare=Vol_24_2_2016_93. Acesso em: 22 de março de 2023.

CARLOS, B.C.; RONA, L. D. P.; CHRISTOPHIDES, G. K.; NETO, J. A. S. A comprehensive analysis of malaria transmission in Brazil. **Pathogens and Global Health**, v. 113, n. 1, p. 1-13, 2019. DOI: 10.1080/20477724.2019.1581463. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20477724.2019.1581463>. Acesso em: 22 de março de 2023.

COSTA, A. P.; DE; BRESSAN, C. S.; DA; PEDRO, R. S.; VALLS-DE-SOUZA, P.; SILVA, S.; SOUZA, P. R.; GERALDO, L.; FERREIRA-DA-CRUZ, M. F.; DANIEL-RIBEIRO, C.T.; BRASIL, P. Diagnóstico tardio de malária em área endêmica de dengue na extra-Amazônia brasileira: experiência recente de uma unidade sentinela no Estado do Rio de Janeiro. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, p. 571-574, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000500020>. DISPONÍVEL EM: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/66FWTjqFKZMqTdMqkhzSBLh/?lang=pt#>. Acesso em: 1 setembro de 2023.

COUTO, R. D'A.; LATORRE, M. R. D. O.; DI SANTI, S. M. NATAL, D. Malária autóctone notificada no Estado de São Paulo: aspectos clínicos e epidemiológicos de 1980 a 2007. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, p. 52-58, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000100012>. DISPONÍVEL EM: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/wDMKsFGbpfnd39tMyYwhhrM/#>. Acesso em: 10 setembro de 2023.

DE AZEVEDO, S. A.; BRAGA, G. M. S.; ABREU, D. C.; BELFORT, M. G. S.; LUCENA, V. B. Prevalência da malária no município de Imperatriz região sudoeste do estado do Maranhão, Brasil. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 10, n. 1, p. 60-72, 2020. Disponível em: <https://periodicos.ufms.br/index.php/sameamb/article/view/9102>. Acesso em: 10 de janeiro de 2023.

DE OLIVEIRA, J. M.; OLIVEIRA, L. C. DA C.; MONTEIRO, D. Caracterização epidemiológica da malária em Roraima no período de 2006 a 2016. **Revista Saúde & Diversidade**, v. 1, n. 2, p. 104–108, 2017. DOI: <https://doi.org/10.18227/hd.v1i2.7477> Disponível em: <https://revista.ufr.br/hd/article/view/7477>. Acesso em: 15 de janeiro de 2023.

Divep-Suvisa. Boletim Epidemiológico da Situação Epidemiológica da Malária no Estado da Bahia, 2018–2019. Secretária Estadual de Saúde–Bahia-Ano 07 N° 01, 2019. Acesso em: 10 setembro de 2023.

DORNELES, J. S. U.; SILVA, P. H. D.; ARAÚJO, B.C. S.; BARRETO, J. R. F.; RUFO, A. L. Z.; COSTAS, P. H. Z. Perfil epidemiológico da malária no município de Altamira. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 3, p. 11921-11938, 2023. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/58364>. Acesso em: 28 de março de 2023.

FLETCHER, T. E.; BEECHING, N. J. **Journal of the Royal Army Medical Corps**, v. 159, n. 3, p. 158–166, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jramc-2013-000112>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24109136/>. Acesso em: 28 de março de 2023.

FERREIRA, M. U.; CASTRO, M. C. Challenges for malaria elimination in Brazil. **Malaria Journal**, v. 15, n. 1, 2016. DOI: 10.1186/s12936-016-1335-1. Disponível em: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-016-1335-1>. Acesso em: 15 de março de 2023.

FRANÇA, T. C. C.; SANTOS, M. G. FIGUEROA-VILLAR, J. D. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. **Revista Química Nova**, v. 31, n. 5, p. 1271–1278, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000500060>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/SMXmZdpnmMxXsGQpztSCpTS/?lang=pt>. Acesso em: 15 de janeiro de 2023.

FREITAS, K.; RABELLO, N. J.; DA PAIXÃO, T. C.; BUSARELLO, T. O.; MORO, E. R.; ROSA, G. R.; MIORANZA, S. L. Casos notificados de malária em um hospital de ensino do oeste do Paraná no primeiro semestre de 2019. **Fag Journal of Health (FJH)**, v. 1, n. 3, p. 222-231, 2019. DOI: <https://doi.org/10.35984/fjh.v1i3.144>. Disponível em: <https://fjh.fag.edu.br/index.php/fjh/article/view/144>. Acesso em: 28 de junho de 2023.

GAMA, J. K. B.; CHALKIDIS, H. Perfil epidemiológico da Malária / Epidemiological profile of Malaria. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 12, p. 120424–120434, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n12-691>. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/41999>. Acesso em: 13 de Janeiro de 2023.

GARCIA, K. K. S.; ABRAHÃO, A. A.; OLIVEIRA, A. F. M.; HENRIQUES, K. M.; D.; PINA-COSTA, A.; SIQUEIRA, A. M.; RAMALHO, W. M. Série temporal da malária na região extraamazônica do Brasil: cenário epidemiológico e modelo de predição de dois anos. **Revista Malária**, v. 21, n. 1, pág. 1-11, 2022. DOI: 10.1186/s12936-022-04162-. DISPONÍVEL EM:

<https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-022-04162-1>. Acesso em: 10 setembro de 2023.

GARRIDO-CARDENAS, J. A.; GONZALEZ-CERÓN, L.; MANZANO-AGUGLIARO, F.; MESA-VALLE, C. Plasmodium genomics: an approach for learning about and ending human malaria. **Parasitology Research**, v. 118, p. 1-27, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00436-018-6127-9>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-018-6127-9>. Acesso em: 18 de março de 2023.

GOMES, A. P.; VITORINO, R. R.; MENDES, T. A.; PEREIRA, S. O.; MIGUEL, P. S. B.; BRAGA, L. M.; MORREIRA, T. R.; SANTANA, L. A. A infecção pelo gênero Plasmodium: epidemiologia, profilaxia e controle no Brasil. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 30, n. 2, p. 47-58, 2018. DOI: <https://doi.org/10.14295/vittalle.v30i2.7472>. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/7472> Acesso em: 24 de janeiro de 2023.

GOMES, E. C. S.; DA CRUZ, D. L.; SANTOS, M. A. V. M.; SOUZA, R. M. C.; DE OLIVEIRA, C. M. F.; AYRES, C. F. J.; DOMINGOS, R. M.; PEDRO, M. G. S.; PIMENTEL, L. M. L. M. Outbreak of autochthonous cases of malaria in coastal regions of Northeast Brazil: the diversity and spatial distribution of species of Anopheles. **Parasites & Vectors**, v. 13, n. 1, p. 1-11, 2020a. DOI: 10.1186/s13071-020-04502-7 Disponível em: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-020-04502-7>. Acesso em: 18 de março de 2023.

GOMES, A. P.; VITORINO, R. R.; COSTA, A. P.; MENDONÇA, E. G.; OLIVEIRA, M. G. A.; SIQUEIRA-BATISTA, R. Malária grave por *Plasmodium falciparum*. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 23, p. 358-369, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2011000300015> Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/ff8CRKZ9TBX6X8MD4WvVTqS/?lang=pt>. Acesso em: 28 de março de 2023.

GOMES, M. S. M.; MENEZES, R. A. O.; VIEIRA, J. L. F.; MENDES, A. M. Malária na fronteira do Brasil com a Guiana Francesa: a influência dos determinantes sociais e ambientais da saúde na permanência da doença. **Saúde e Sociedade**, v. 29, 2020b. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-12902020181046> Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sausoc/a/zStygpGPKwZsG9zZTnqhZ9S/?lang=pt#ModalTutors>. Acesso em: 10 setembro de 2023.

GONÇALVES, C. W. B.; RODRIGUES, R. A.; NETO, A. B. P.; GOMES, D. L. F.; SILVA, M.; SORTE, G.; V.; B. Análise dos Aspectos Epidemiológicos da Malária na região Nordeste do Brasil. **Amazônia Science & Health**, v. 8, n. 2, p. 42–50, 2020. Acesso em: 2 setembro 2023.

GRIFFING, S. M.; TAUILL, P. L.; UDHAYAKUMAR, V.; SILVA-FLANNERY, L. A historical perspective on malaria control in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, p. 701-718, 2015. DOI: 10.1590/0074-02760150041 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4667572/>. Acesso em: 28 de março de 2023.

GUEDES, D. R. S.; SILVA, I. B. N.; SILVA, A. L. N.; SILVA, B. L.; SOUZA, T. M. N.; FERNANDES, G. G.; SOARES, L. E. B.; FIGUEIREDO, L.; M. M. S.; DIAS, J. A. B.; JUNIOR, A. C.; V. A incidência epidemiológica da malária no nordeste brasileiro (2010-2019): controle e desafios para a eliminação. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 11, p. e74111133335-e74111133335, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i11.33335>. DISPONIVEL EM: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUK EwjL8K7lgaiBAxVtJrkGHQwwAkAQFnoECBsQAQ&url=https%3A%2F%2Frsdjournal.org%2Findex.php%2Frsd%2Farticle%2Fdownload%2F30091%2F26187%2F348327&usq=AOvVaw1z0sqwo6xbsoxydhM45I5g&opi=89978449>. Acesso em: 10 setembro de 2023.

HUSSEIN, M.; I.; H.; ALBASHIR, A.; A.; D.; A.; ELAWAD, O.; A.; M.; A.; HOMEIDA, A.; Malária e COVID-19: desmascarando os seus laços. **Revista Malária**, v. 19, n. 1, pág. 1-10, 2020. Disponível em: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-020-03541-w>. Acesso em: 10 setembro de 2023.

KAMALANGA, H. C.; CHAVES, J. J. C.; PALANCA, A. L. A.; PINTO, A. F.; CHIPULI, A. C. Comportamento da Malária em pacientes que apareceram no hospital regional da cela 2022. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar - ISSN 2675-6218**, v. 3, n. 10, p. e3102085, 2022. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/2085>. Acesso em: 08 de agosto de 2023.

KOTEPUI, M. KOTEPUI, K. U. MILANEZ, G. D. MASANGKAY, F. R. Severity and mortality of severe *Plasmodium ovale* infection: A systematic review and meta-analysis. **PloS One**, v. 15, n. 6, p. e0235014, 2020. *PloS one*, 15(6), e0235014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235014>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7304606/>. Acesso em: 08 setembro de 2023.

LOVER, A. A.; BAIRD, J. K.; GOSLING, R.; PRICE, R. N. Malaria elimination: time to target all species. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 99, n. 1, p. 17, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6035869/>. Acesso em: 08 de agosto de 2023.

LOPES, N. F. S.; N.; TODEI, W. P.; BRITO, L. M. O.; BEZERRA, J. M. T.; PINHEIRO, V. C. S. Malária no Maranhão: análise dos fatores relacionados com a transmissão no período de 2005 A 2009/ Malaria in the Maranhão: analysis of factors associated with the transmission in the period 2005 too 2009. 2013. DOI: 10.18764/. Disponível em: <http://periodicoseletronicos.ufma.br/index.php/revistahuufma/article/view/1723>. Acesso em: 10 setembro de 2023.

MACHADO, R. L. D.; COUTO, A. A. R. D'A.; CAVASINI, C. E.; CALVOSA, V. S. P. Malária em região extra-Amazônica: situação no Estado de Santa Catarina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, p. 581-586, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822003000500007>. DISPONIVEL EM:

<https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/Fs9kk8SNMwLmQBGWXvTcP9G/?lang=pt&format=html#>. Acesso em: 10 setembro de 2023.

MACEDO, J. B.; MACEDO, D. B.; FERREIRA, A. F.; MACEDO, G. B.; BORTOLETO, C. S.; SANTOS, L.; RODRIGUES, B. V. M. Análise espacial e determinantes sociais na vigilância das doenças negligenciadas. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e808986261-e808986261, 2020. DOI: DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6261>. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/343221204_Analise_espacial_e_determinantes_sociais_na_vigilancia_das_doencas_negligenciadas. Acesso em: 10 setembro de 2023.

MALTHA, J.; GILLET, P.; JACOBS, J. Malaria rapid diagnostic tests in endemic settings. **Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 19, n. 5, p. 399–407, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12151>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14605085>. Acesso em: 18 de março de 2023.

MEIBALAN, E.; MARTI, M. Biology of malaria transmission. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 7, n. 3, p. a025452, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025452>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27836912/>. Acesso em: 25 de abril de 2023.

MESQUITA, E. M.; MUNIZ, T. F.; SOUZA, A. L. S.; BRITO, C. X. L.; NUNES, S. C. M.; GRISOTTO, M. A. G. Levantamento epidemiológico da malária no estado do Maranhão, Brasil nos anos de 2007 a 2012. 2013. DOI: <https://doi.org/10.18764/Disponível> em: <https://periodicoeletronicos.ufma.br/index.php/rcisaude/article/view/1917>. Acesso em: 28 de março de 2023.

MILNER JUNIOR, D. A. Malaria pathogenesis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 8, n. 1, p. a025569, 2018. DOI: [10.1101/cshperspect.a025569](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025569). Disponível em: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/8/1/a025569.short>. Acesso em: 18 de março de 2023.

MIOTO, L. D.; FACCIN GALHARDI, L. C.; AMARANTE, M. K. Aspectos parasitológicos e imunológicos da malária. **Biosaúde**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 42–55, 2016. Disponível em: <https://ojs.uel.br/revistas/uel/index.php/biosaude/article/view/24324>. Acesso em: 29 agosto 2023.

NETO, F. A. R. S.; OLIVEIRA, L. O.; BARROS, I. R. C.; VILLAFUERTE, L. K. M.; MACHADO, Y. J.; ALCANTARA, Y. F. V.; FARIAS, C. D.; SILVA, J. R. A.; MAGALHÃES, L. S. C.; NASCIMENTO, C. S. G. Perfil epidemiológico das notificações por malária no Nordeste do Brasil, entre 2015-2021. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, p. e58311730091-e58311730091, 2022. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i7.30091>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/30091>. Acesso em: 13 de janeiro de 2023.

NASCIMENTO, J.; A.; GUIMARAES, L. M.; CARVALHO-COSTA, F. A. Malaria epidemiology in the State of Piauí, Northeastern Brazil: a retrospective study with

secondary data. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, p. 99-103, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0153-2015>. DISPONÍVEL EM: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/5PQfYfz8zrzKVGNGYmXtxYy/?lang=en#>. Acesso em: 10 setembro de 2023.

OLIVEIRA-FERREIRA, J.; LACERDA, M. V.; BRASIL, P.; LADISLAU, J. L.B.; DANIEL-RIBEIRO, P. L. T. C.T. Malária no Brasil: um panorama. *Malar J* **9**, 115 (2010). <https://doi.org/10.1186/1475-2875-9-115>. DISPONÍVEL EM: <https://link.springer.com/article/10.1186/1475-2875-9-115>. Acesso em: 10 setembro de 2023.

PAULUK, A. A.; TEJADA, E. C. Estudo patológico da malária por *Plasmodium falciparum*. **Atas de Ciências da Saúde (ISSN 2448-3753)**, v. 1, n. 2, 2013. Disponível em: <https://revistaseletronicas.fmu.br/index.php/ACIS/article/view/555>. Acesso em: 25 de março de 2023.

PARISE, E. V. Malária grave em Palmas, Estado do Tocantins: relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 4, p. 463-468, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000400021>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/wZn3N88wnMKfrXwwkJZ449k/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 10 de janeiro de 2023.

PADILHA, M. A. O.; MELLO, J. O.; ROMANO, G.; LIMA, M. V. M.; ALONSO, W. J.; SALLUM, M. A. M.; LAPORTA, G. Z. Comparison of malaria incidence rates and socioeconomic-environmental factors between the states of Acre and Rondônia: a spatio-temporal modelling study. **Malaria Journal**, v. 18, n. 1, p. 1-13, 2019. DOI: [10.1186/s12936-019-2938-0](https://doi.org/10.1186/s12936-019-2938-0). DISPONÍVEL EM: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6727495/>. Acesso em: 10 setembro de 2023.

PESSOA, D. L. R. Perfil epidemiológico da Malária: uma análise dos casos em Pinheiro – Maranhão de 2008 a 2018. **Revista Saúde e Desenvolvimento, [S. l.]**, v. 14, n. 19, 2020. Disponível em: <https://www.revistasuninter.com/revistasauade/index.php/saudeDesenvolvimento/article/view/1112>. Acesso em: 8 set. 2023. Acesso em: 10 setembro de 2023.

PINA-COSTA, A.; BRASIL, A.; DI SANTI, S. M.; DE ARAUJO, M. P.; SUAREZ-MUTIS, M. C.; SANTELI, A. C. F. S.; OLIVEIRA-FERREIRA, J.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R.; DANIEL-RIBEIRO, C. T. Malaria in Brazil: what happens outside the Amazonian endemic region. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 109, p. 618-633, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-0276140228>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/YgG7dkVH6YHJLcYZr5WcfTR/abstract/?lang=en>. Acesso em: 25 de março de 2023.

PRICE, R. N.; CAMMONS, R. J.; BATTLE, K. E.; THRIEMER, K.; MENDIS, K. *Plasmodium vivax* in the era of the shrinking *Plasmodium falciparum*. map. **Trends in parasitology**, v. 36, n. 6, p. 560-570, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.03.009>. DISPONÍVEL EM:

[https://www.cell.com/trends/parasitology/fulltext/S1471-4922\(20\)30074-X](https://www.cell.com/trends/parasitology/fulltext/S1471-4922(20)30074-X). Acesso em: 10 setembro de 2023.

REDONDO, S. H.; SISFONTES, K. C.; CHAVES, A. C. Atualización de malaria. **Revista Médica Sinergia**, v. 5, n. 12, p. e616, 2020. DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i12.616>. Disponível em: <https://www.revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/616>. Acesso em: 04 de janeiro de 2023.

ROGERSON, S. J.; BEESON, J. G.; LAMAN, M.; POESPOPRODJO, J. R.; WILLIAM, T.; SIMPSON, J. A.; PRICER, R. N. Identifying and combating the impacts of COVID-19 on malaria. **BMC Medicine**, v. 18, n. 1, p. 1-7, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12916-020-01710-x>. Acesso em: 10 setembro de 2023.

ROCHA, E. M.; KATAK, R. M.; DE OLIVEIRA, J. C.; ARAUJO, M. S.; CARLOS, B. C.; GALIZI, R.; TRIPET, F.; MARINOTTI, O.; SAUZA-NETO, J. A. Vector-focused approaches to curb malaria transmission in the Brazilian Amazon: an overview of current and future challenges and strategies. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 5, n. 4, p. 161, 2020a. DOI: 10.3390/tropicalmed5040161 Disponível em: <https://www.mdpi.com/2414-6366/5/4/161>. Acesso em: 18 de março de 2023.

ROCHA, M. S.; BARTHOLOMAY, P.; CALVACANTE, M. V.; DE MEDEIROS, F. C.; CODENOTTI, S. B.; PALISSARI, D. M.; ANDRADE, K. B.; DA SILVA, G. D. M.; ARAKAKI-SANCHEZ, D.; PINHEIRO, R. S. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): principais características da notificação e da análise de dados relacionada à tuberculose. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. e2019017, 2020b. DOI: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000100009>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/K8Bh4JKPmdqySDZBj6JBPxn/?format=html>. Acesso em: 08 de agosto de 2023.

SANTOS, A. C.; VALLADARES, G. S.; HASSUM, I.; C. Distribuição espaço-temporal da malária no Piauí de 2002 a 2013. **Hygeia: Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 11, n. 21, 2015. DISPONÍVEL EM: <https://web.s.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=19801726&AN=112934073&h=G4evPRfjNBzse6yZ2yi9N8o3%2f8ZaEuNAkzzBbFV5nFQC%2bVZ4PYferg5cqFr6aTtYEJQ1hdsvY%2fkXpnU7thRsPA%3d%3d&crl=c&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal=ErrCrlNotAuth&crlhashurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3dehost%26scope%3dsite%26authtype%3dcrawler%26jrnl%3d19801726%26AN%3d112934073>. Acesso em: 1 setembro de 2023.

SANTOS, D. D. O.; GOMES, G. M.; CARDOSO, C. E. Malária em paciente transplantado renal: uma nova ótica para um problema antigo – Relato de caso. **Revista de Saúde**, v. 9, n. 1, p. 22–25, 2018. DOI: <https://doi.org/10.21727/rs.v9i1.1171> Disponível em: <http://editora.universidadedevasouras.edu.br/index.php/RS/article/view/1171>. Acesso em: 28 de março de 2023.

SANTA ROSA, I. M.; TRAJANO, I. L. O.; MOTA E SÁ, A. F. C.; DE MOURA, L. V. M.; CASTRO BARROS, M.; MARQUES JÚNIOR, D. V.; FONSECA, R. N. M.;

CASTRO MARQUES, C. P. Epidemiologia da Malária no Brasil e resultados parasitológicos, de 2010 a 2019 / Malaria epidemiology in Brazil and parasitological results, from 2010 to 2019. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 3, n. 5, p. 11484–11495, 2020, DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n5-010>. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/16034>. Acesso em: 08 de agosto de 2023.

SILVA, P. M.; MARSHALL, J. M. Factors contributing to urban malaria transmission in sub-Saharan Africa: a systematic review. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2012, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/819563>. DISPONÍVEL EM: <https://www.hindawi.com/journals/jtm/2012/819563/>. Acesso em: 3 setembro de 2023.

SILVA, M. F.; SOUZA, W. P.; SANTOS, M. V. F.; NUNES, A. L. S.; COSTA, K.; A. Perfil epidemiológico da malária no sudeste do Pará. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 2, p. e11508, 9 fev. 2023. Doi: <https://doi.org/10.25248/reas.e11508.2023> Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/11508>. Acesso em: 3 setembro de 2023.

SOUSA, F. C. A.; SILVA, E. M. T.; SILVA, M. C. G.; SILVA, W. C.; PEREIRA, M. C. B.; GONÇALVES, P. L.; RODRIGUES, L. A. de S.; SILVA, F. L.; FERREIRA, E. H. B.; MEDEIROS, J. S.; Epidemiological aspects of malaria notifications in Piauí. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 5, p. e47110515180, 2021. DOI: [10.33448/rsd-v10i5.15180](https://doi.org/10.33448/rsd-v10i5.15180). Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/15180>. Acesso em: 1 Acesso em: 3 setembro de 2023.

TALAPKO, J.; SKRLEC, I.; ALEBIC, T.; JUKIC, M.; Vcev, A. Malaria: the past and the present. **Microorganisms**, v. 7, n. 6, p. 179, 2019. DOI: [10.3390/microorganisms7060179](https://doi.org/10.3390/microorganisms7060179) . Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/7/6/179>. Acesso em: 12 de janeiro de 2023.

VARO, R.; CHACCOUR, C.; BASSAT, Q. Update on malaria. **Medicina Clínica**, v. 155, n. 9, p. 395–402, 2020. DOI: [10.1016/j.medcli.2020.05.010](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.010) Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32620355/>. Acesso em: 28 de março de 2023.

VISINONI, M. R.; RIBAS, J. L. C. A imunocromatografia como teste de triagem no diagnóstico da malária no município de Curitiba. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 8, n. 4, p. 174-196, 2015. Disponível em: <https://www.revistasuninter.com/revistasaude/index.php/saudeDesenvolvimento/article/view/499>, Acesso em: 10 de janeiro de 2023.

WHITE, N. J.; PUKRITTAYAKAMEE, S.; HIEN, T. T.; FAIZ, M. A.; MOKUOLO, A. O.; DONDORP, M. A. “Malaria.” *Lancet* (London, England) vol. 383,9918 (2014): 723-35. doi:10.1016/S0140-6736(13)60024-0. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)60024-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)60024-0/fulltext). Acesso em: 28 de março de 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. ICD-10 Version: 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>. Acesso em: 28 de julho de 2023.

World Health Organization. (2022). Global framework for the response to malaria in urban areas. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/363899>. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Acesso em: 3 setembro de 2023.

WANDERLEY, V. D. M.; CIARAVOLO, R. M. C.; BARBOSA, G. L.; SPÍNOLA, R.; MOREIRA LEITE, R. Malária no Estado de São Paulo: Aspectos da Vigilância epidemiológica. **BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, v. 3, n. 32, p. 2–7, 2006. Disponível em: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/BEPA182/article/view/38802>. Acesso em: 3 setembro 2023.

ZAWAWI, A.; ALGHANMI, M.; ALSAADY, I.; GATTAN, A.; ZAKAY, H.; COUPER, K. The impact of COVID-19 pandemic on malaria elimination. **Parasite Epidemiology and Control**, v. 11, p. e00187, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.parepi.2020.e00187>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405673120300568>. Acesso em: 3 setembro de 2023.

ZEKAR, L.; SHARMAN, T. *Plasmodium falciparum* malaria. 2020. Disponível em: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk555962>. Acesso em: 04 de janeiro de 2023.