



BJGH

Brazilian Journal
of Global Health
Revista Brasileira
de Saúde Global

Ocorrência de diferentes espécies de *Plasmodium* em humanos, primatas não-humanos reservatórios e anofelinos vetores no Bioma Atlântico no Estado de São Paulo, Brasil: uma revisão sistemática

Guilherme Galdino de Souza¹, Renata Tonhosolo^{1*}

¹Universidade Santo Amaro, São Paulo, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO

O presente trabalho objetivou verificar a participação de primatas não humanos (PNH), anofelinos vetores e humanos portadores assintomáticos na transmissão da malária no Estado de São Paulo, correlacionando à ocorrência de diferentes espécies de *Plasmodium* circulantes.

MÉTODOS

Realizou-se revisão sistemática da literatura seguindo os critérios PRISMA. A busca dos artigos científicos foi realizada nas bases de dados MEDLINE via PubMed, LILACS via BIREME e Scielo entre 2010 e 2022; foram analisados ensaios clínicos, ensaios pictóricos, revisões de literatura, relatos de casos, entre outros que abordassem o tema, disponíveis *online* em texto completo nos idiomas inglês e/ou português.

RESULTADOS

Estudos mostraram que apesar da predominância do *Plasmodium vivax* nas infecções humanas, também foi observada a presença de *Plasmodium falciparum* em algumas regiões, evidenciando a importância de estratégias de controle abrangentes para ambas as espécies. Diante disso, recomenda-se a detecção de casos assintomáticos para identificar potenciais reservatórios da doença, sendo isso ainda mais necessário em áreas não endêmicas, como o estado de São Paulo, onde pacientes não imunes podem estar vulneráveis. Além disso, os estudos também sugerem a relevância da ecologia na transmissão, sendo o desmatamento associado à manutenção da malária.

CONCLUSÕES

Os achados podem auxiliar pesquisas futuras, bem como direcionar políticas de controle da malária em São Paulo, fornecendo embasamento para estratégias para enfrentar essa doença na região.

DESCRITORES

Plasmodium spp, Malária autóctone, Mata Atlântica, Portador assintomático, Primatas não-humanos, Anofelinos, Epidemiologia.

Autor correspondente:

Renata Tonhosolo.

Docente da Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro_UNISA. R. Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 - Jardim das Imbuías, São Paulo - SP, Brasil.

E-mail: rtonhosolo@prof.unisa.br

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1138-2238>

Copyright: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons

Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.

INTRODUÇÃO

A malária é uma doença milenar que era atribuída aos “maus ares dos pântanos”, sendo tal pensamento modificado apenas no ano de 1880 devido a descoberta da presença de protozoário no sangue periférico de pacientes febris da Argélia realizada pelo médico francês Charles Louis Alphonse Laveran. Esses protozoários encontrados posteriormente foram denominados *Plasmodium*, sendo, atualmente, 4 espécies reconhecidas como agentes etiológicos de malária em humanos (*Plasmodium malarie*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum*); mais recentemente, o parasita símio *Plasmodium knowlesi* assumiu um caráter zoonótico e infecta humanos no Sudeste Asiático. Além desses existem mais de 26 espécies de *Plasmodium* ssp. conhecidas capazes de infectar primatas não humanos^{1,2}.

O ciclo de vida do *Plasmodium* ssp consiste em fases assexuada e sexuada no vetor e fases assexuadas no hospedeiro vertebrado. O vetor exclusivo de transmissão do protozoário em humanos são os mosquitos fêmeas do gênero *Anopheles*. No Brasil, especificamente no Bioma Mata Atlântica, a espécie mais associada à transmissão dos protozoários em humanos e primatas não humanos (PNH) é o *Anopheles cruzii*. O mosquito vetor geralmente se desenvolve em florestas, principalmente em bromélias, tendo pico de reprodução em épocas quentes e chuvosas¹⁻³.

O mosquito fêmea vetor infectado pelo protozoário inocula a forma esporozoíta no hospedeiro vertebrado, a qual infecta os hepatócitos e amadurecem em esquizontes. Quando ocorre a lise das células hepáticas são liberados merozoítos resultantes da esquizogonia hepática na corrente sanguínea, que infectam as hemácias, iniciando, desse modo, o ciclo eritrocitário. Nos glóbulos vermelhos as formas de merozoítos se transformam em trofozoítos e esquizontes, além disso também podem se transformar em gametócitos, sendo esses últimos ingeridos pelo mosquito quando ele pica o hospedeiro vertebrado. No trato gastrointestinal do *Anopheles* ssp ocorre o ciclo esporogônico, que é responsável pela formação de esporozoítos, os quais chegam às glândulas salivares do mosquito e são inoculados em um novo hospedeiro^{1,4}.

No humano as manifestações clínicas estão relacionadas à fase eritrocitária, momento em que o paciente apresenta os acessos maláricos, que consistem na presença de um quadro de febre acompanhada de tremores e sensação de frio por aproximadamente 15 a 60 minutos. Quando a febre atinge um patamar elevado (> 40°C) o paciente passa a relatar sensação de calor, por fim ocorre uma sudorese intensa com remissão da febre. Desse modo, afirma-se que a malária apresenta 3 fases: tremor, calor e suor. Além disso, podem se ter outros achados, tais como anemia e hepatoesplenomegalia e, em casos mais graves há acometimento do sistema nervoso central, pulmões, fígado e rins⁵.

O teste da gota espessa é considerado como padrão-ouro para diagnóstico, sua realização é feita por meio da coleta de sangue por punção digital ou venosa sem anticoagulante, seguido da fixação do sangue colhido em uma lâmina, e por fim a análise do conjunto em um microscópio. A positividade para a doença é confirmada quando o microscopista encontra o *Plasmodium* no campo visual do microscópio, desse modo, nota-se que o tal método é dependente da formação e experiência de quem o realiza. Atualmente existem testes diagnósticos alternativos para malária, podendo-se citar: Testes de diagnóstico rápido (TDRs), Reação de cadeia de polimerase (PCR) e Amplificação isotérmica mediada por alça (LAMP), sendo que esse último apresenta maior sensibilidade e especificidade em relação aos demais citados^{6,7}.

O tratamento contra malária visa comprometer o ciclo evolutivo do *Plasmodium* ssp pelo interrompendo da esquizogonia sanguínea, destruindo hipnozoítos (forma latente do *P. vivax* e

P. ovale), ou parando a transmissão por meio do impedimento da formação dos gametócitos. Os esquemas terapêuticos variam de acordo com a espécie do parasito e com as comorbidades que os pacientes apresentam⁸.

Segundo estimativas, no mundo ocorreram 228 milhões de casos de malária até o ano de 2018, e no mesmo período foram registrados 405 mil óbitos, estima-se que em 2020, junto a pandemia de COVID-19, o número de casos tenha passado para 241 milhões^{9,10}.

No Brasil, um dos principais países afetados pela parasitose nas Américas, 99,7% dos casos de malária se concentram na região Norte, nos estados da Amazônia Legal. Em 2019, foram notificados mais de 150 mil casos, dos quais a maioria foram resultantes da infecção por *P. vivax*⁹. Nas áreas fora da região Amazônica existe transmissão residual de malária em estados com áreas remanescentes de Mata Atlântica (SP, MG, RJ e ES). Mesmo sendo poucas as notificações em regiões extra-amazônicas, a parasitose não pode ser negligenciada, pois se observa letalidade, de até 128 vezes mais elevada que aquela observada na região Amazônica¹¹. É importante ressaltar que em áreas não endêmicas ou de baixa endemicidade há maior risco de agravamento e morte do paciente por conta da demora do diagnóstico^{9, 10}.

O Estado de São Paulo é a região extra-amazônica com maior número de casos no território brasileiro; em que quatro áreas de transmissão da malária se destacam: Litoral Norte, Litoral Sul, Vale do Ribeira e áreas metropolitanas de São Paulo rodeadas pela Serra do Mar¹¹⁻¹³. Os casos autóctones também são predominantemente causados por *P. vivax*, transmitidos em municípios do litoral e também em Juquitiba, Pedro de Toledo, Tapiraí e, no próprio município de São Paulo, no extremo da zona Sul (Engenheiro Marcilac)¹⁴. Sérios problemas sociais e econômicos surgiram nessas áreas como resultado da ocupação humana e desmatamento, que em algumas áreas pode ser um fator crítico para o aumento do número de casos.

A situação epidemiológica peculiar em relação à malária na Mata Atlântica nas regiões sul e sudeste do Brasil é caracterizada por casos atípicos envolvendo indivíduos assintomáticos ou oligossintomáticos, a maioria dos quais estão infectados com *P. vivax*, os quais podem atuar como fonte de transmissão. O padrão, nessas regiões, caracteriza-se por uma malária com quadro clínico pobre, não colocando em risco a vida do paciente e não havendo necessidade de urgência no tratamento; crianças e gestantes podem apresentar quadros mais graves. Cabe salientar que ainda faltam mais estudos sobre a prevalência/ocorrência de indivíduos portadores assintomáticos para as demais espécies de *Plasmodium* circulantes na região.

Os agentes etiológicos da malária, podem infectar outros primatas além dos humanos, principalmente macacos das famílias Cebidae e Atelidae, que quando infectados pelo protozoário tornam-se reservatórios e propiciam a continuidade do ciclo, inclusive entre humanos. Os *P. brasilianum* e *P. simium* são os agentes responsáveis pela infecção desses primatas, os quais, respectivamente, apresentam semelhanças morfológica, genética e imunológica com *P. malariae* e *P. vivax*¹⁵.

Em um estudo realizado na Mata Atlântica foram coletadas amostras de símios e anofelinos. Na pesquisa em *Alouatta guariba clamitans* encontrou-se a presença de *Plasmodium* em 36% dos primatas analisados, sendo as espécies achadas *P. vivax* e *P. malariae*. Para a realização da pesquisa foi coletada 9.416 exemplares de anofelinos fêmeas, das quais 0,2% positivaram para a presença de *Plasmodium* sendo as espécies encontradas: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. chabaudi*, *P. Berghei* e *P. malária*. Nesse estudo também foram encontrados *P. falciparum* em fígado de roedores da espécie *Oligoryzomys cf. flavescens*, fato que coloca em questionamento a afirmativa de que não há a presença da espécie *P. falciparum* em circulação na Mata Atlântica¹⁶.

Trabalhos anteriores iniciaram a descrição do contexto epi-

demiológico da região de Mata Atlântica com transmissão autóctone de malária, em que vetores anofelinos infectados por espécies de *Plasmodium* spp. foram encontrados. Estudo em PNH apontou para a possibilidade de estes serem reservatórios naturais para a malária símia e também humana, esta evidência implica no contexto epidemiológico devido à ocorrência simultânea de diferentes situações de transmissão comprometendo o controle da malária humana nestas áreas¹⁷. Além dos estudos conduzidos nos vetores e nos reservatórios PNH, dados recentes, indicam que a região concentra o maior número de casos notificados da doença humana no Atlântico Florestal no estado de São Paulo; a identificação/caracterização dos aspectos entomológicos e epidemiológicos propiciará a compreensão da malária nesta região^{12,18-21} e a ampliação desse estudo se faz necessário à população humana.

Estudos preliminares indicaram entre um e três quartos da população desses focos apresentam evidência sorológica de exposição recente a diversas variantes de *P. vivax* ou *P. malariae*, apesar do pequeno número de casos clínicos de malária, sugerindo uma alta prevalência de infecção assintomática, de difícil detecção pelos métodos parasitológicos tradicionais. Os portadores assintomáticos, como citado anteriormente, podem servir como fonte de infecção para os vetores, permitindo a disseminação da endemia^{22,23}. Desse modo o reconhecimento das diferentes espécies de *Plasmodium* circulando entre humanos, outros primatas e em anofelinos vetores, no estado de São Paulo, contribuirá para determinar as medidas de controle, assim como a possível terapêutica mais apropriada, já que o tratamento varia de acordo com a espécie de protozoário que infecta o indivíduo^{5,8}. Além disso a determinação das espécies do parasito apresenta importância epidemiológica e ambiental, já que o conhecimento dos animais reservatórios permite que sejam tomadas estratégias profiláticas^{1-3,4,9}.

O presente estudo objetivou realizar revisão sistemática da literatura, sobre a participação de PNH, anofelinos vetores e humanos portadores assintomáticos na transmissão residual da malária no Estado de São Paulo, sobretudo nas regiões, que em anos recentes, foram notificados casos autóctones de malária humana, e apontar para a ocorrência de diferentes espécies de *Plasmodium* circulantes em áreas remanescentes de Mata Atlântica do município de São Paulo. Previu-se correlacionar as infecções por *Plasmodium* spp entre humanos que também circulam entre anofelinos vetores e PNH, demonstrando a presença de outras espécies além de *P. vivax* na região. Acredita-se que os PNH e os anofelinos, assim como humanos assintomáticos, possam contribuir para a dinâmica de transmissão da malária humana no estado de São Paulo.

MÉTODOS

Protocolo, registro, critérios de elegibilidade, fontes de informação e busca

Trata-se de revisão sistemática que seguiu os critérios PRISMA sobre a prevalência/ocorrência de diferentes espécies de *Plasmodium* circulando entre humanos portadores assintomáticos, símios e insetos vetores no Estado de São Paulo, Brasil. A busca dos artigos científicos foi realizada nas bases de dados MEDLINE via PubMed, LILACS via BIREME e Scielo com data de publicação entre os anos de 2010 e 2022, foram analisados ensaios clínicos, ensaios pictóricos, revisões de literatura, relatos de casos, entre outros que abordassem o tema de acordo com o objetivo da pesquisa e que estavam disponíveis *online* em texto completo de forma gratuita nos idiomas inglês e/ou português.

Seleção dos estudos, processo de coleta e lista de dados

Para todas as bases de dados referidas os descritores utiliza-

dos para a identificação dos artigos foram: “Malária”, “Brasil”, “*Plasmodium*”, “Primatas” e “*Anopheles*” com o operador booleano “AND” e “OR” em inglês e português, com a seguinte disposição: “(Malária OR Malaria) AND (Brasil OR Brazil) AND Plasmodium AND (Primata OR Primates OR Anopheles OR Portador Assintomático)”, sendo filtrados apenas os que foram publicados entre os anos de 2010 e 2022 que estivessem disponíveis nos idiomas inglês e/ou português com texto completo e gratuito. Na plataforma PubMed foram filtrados apenas os publicados pela MEDLINE, e pela BIREME somente aqueles publicados via LILACS.

Os artigos resultantes das três bases de dados foram tabulados em documento Excel, os artigos foram agrupados em planilhas de acordo com a plataforma de pesquisa a medida em que foram encontrados, as informações dos artigos foram disponibilizadas pela plataforma no formato CVS. Posteriormente, em uma outra planilha, os artigos foram organizados em ordem alfabética de acordo com o título, para que dessa forma fosse possível a retirada de duplicatas, a qual foi realizada manualmente.

Entre os artigos restantes foram escolhidos aqueles que se referirem em seu título ou resumo às áreas remanescentes da Mata Atlântica brasileira e também aqueles que fizerem referência ao estado de São Paulo. Em sequência foram selecionados, por meio da leitura do resumo e métodos, os artigos que apresentassem como população de pesquisa humanos portadores assintomáticos, símios ou insetos vetores localizados no estado de São Paulo, e a intervenção fosse a identificação de *Plasmodium* spp na população pesquisada, sendo excluídos quaisquer outros artigos que não apresentassem os critérios elencados. A última busca foi realizada no dia 18 de janeiro de 2023.

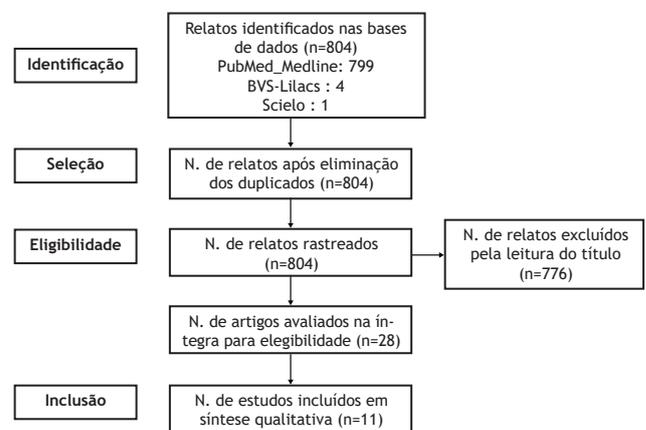
Risco de viés em cada estudo, Medidas de sumarização e Risco de viés entre estudos

A sumarização dos resultados foi qualitativa nominal, na qual as pesquisas foram agrupadas de acordo com a população pesquisada: humanos portadores assintomáticos, símios ou insetos vetores. Como um mesmo artigo pode ter mais de uma população, ele pode se encaixar em mais de um grupo.

RESULTADOS

Após busca nas bases de dados, no dia 18 de janeiro de 2023, o processo de seleção dos artigos foi realizado conforme o fluxograma PRISMA, apresentado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos, formato PRISMA.



Depois da seleção dos artigos, foram levantados alguns estudos importantes a serem analisados, de acordo com o apresentado no Quadro 1.

Quadro 1. Artigos selecionados no presente estudo.

Nº.	Autores	Título	Tipo de estudo	População Pesquisada
1	Farinas MLRN, Aschar M, Costa-Nascimento MJ, Di Santi SM.	An algorithm based on molecular protocols to improve the detection of <i>Plasmodium</i> in autochthonous malarial areas in the Atlantic Forest biome.	Estudo Transversal retrospectivo.	955 amostras de sangue coletadas na detecção ativa de casos.
2	Medeiros-Sousa AR, de Oliveira Christe R, de Castro Duarte AMR, Mucci LF, Ceretti-Junior W, Marrelli MT.	Effects of anthropogenic landscape changes on the abundance and acrodendrophily of <i>Anopheles (Kerteszia) cruzii</i> , the main vector of malaria parasites in the Atlantic Forest in Brazil.	Estudo epidemiológico.	15.764 mosquitos pertencentes a 80 espécies/táxons em 15 gêneros.
3	de Rezende Dias G, Fujii TTS, Fogel BF, Lourenço-de-Oliveira R, Silva-do-Nascimento TF, Pitaluga AN, Carvalho-Pinto CJ, Carvalho AB, Peixoto AA, Rona LDP.	Cryptic diversity in an Atlantic Forest malaria vector from the mountains of South-East Brazil.	Estudo epidemiológico.	52 sequências (dois alelos de cada indivíduo) foram analisadas para o gene Clock.
4	Laporta GZ, Burattini MN, Levy D, Fukuya LA, de Oliveira TM, Maselli LM, Conn JE, Massad E, Bydlowski SP, Sallum MA.	<i>Plasmodium falciparum</i> in the southeastern Atlantic forest: a challenge to the bromeliad-malaria paradigm?	Estudo epidemiológico.	921 espécimes de <i>Anopheles</i> .
5	Kirchgatter K, Tubaki RM, Malafronte Rdos S, Alves IC, Lima GF, Guimaraes Lde O, Zampaulo Rde A, Wunderlich G.	<i>Anopheles (Kerteszia) cruzii</i> (Diptera: Culicidae) in peridomestic area during asymptomatic malaria transmission in the Atlantic Forest: molecular identification of blood-meal sources indicates humans as primary intermediate hosts.	Estudo epidemiológico.	13.462 fêmeas de <i>Anopheles</i> .
6	Sallum MA, Daniel-Ribeiro CT, Laporta GZ, Ferreira-da-Cruz Mde F, Maselli LM, Levy D, Bydlowski SP.	Finding connections in the unexpected detection of <i>Plasmodium vivax</i> and <i>Plasmodium falciparum</i> DNA in asymptomatic blood donors: a fact in the Atlantic Forest.	Revisão narrativa.	Indivíduos expostos à transmissão do <i>Plasmodium</i> .
7	Dos-Santos JC, Angerami RN, Castiñeiras CM, Lopes SC, Albrecht L, Garcia MT, Levy CE, Moretti ML, Lacerda MV, Costa FT.	Imported malaria in a non-endemic area: the experience of the university of Campinas hospital in the Brazilian Southeast.	Série de casos retrospectivos.	224 pacientes diagnóstico parasitológico confirmado de malária.
8	Bacci MR, Santos JA, Zing NC, Bragatto FB.	Fever of unknown origin and the role of <i>Plasmodium vivax</i> in Sao Paulo.	Relato de caso.	Paciente de 58 anos, de origem asiática, com febre persistente, deu entrada no pronto-socorro do Complexo Hospitalar São Bernardo do Campo da Faculdade de Medicina do ABC, Brasil, no mês de janeiro de 2013.
9	Duarte AM, Pereira DM, de Paula MB, Fernandes A, Urbinatti PR, Ribeiro AF, Mello MH, Matos MO Jr, Mucci LF, Fernandes LN, Natal D, Malafronte RS.	Natural infection in anopheline species and its implications for autochthonous malaria in the Atlantic Forest in Brazil.	Estudo epidemiológico.	6.703 fêmeas de anofelinos.
10	Laporta GZ, Ramos DG, Ribeiro MC, Sallum MA.	Habitat suitability of <i>Anopheles</i> vector species and association with human malaria in the Atlantic Forest in south-eastern Brazil.	Estudo epidemiológico.	8.288 fêmeas de <i>An. bellator</i> , <i>An. cruzii</i> e <i>An. Marajoara</i> .
11	Couto RD, Latorre Mdo R, Di Santi SM, Natal D.	Autochthonous malaria notified in the State of São Paulo: clinical and epidemiological characteristics from 1980 to 2007.	Estudo epidemiológico.	18 variáveis da ficha de notificação da malária no Estado de São Paulo.

DISCUSSÃO

Os estudos analisados nesta revisão sistemática²⁴⁻³⁴ oferecem uma visão abrangente da epidemiologia da malária no Estado de São Paulo. A predominância do *Plasmodium vivax* nas infecções humanas foi evidenciada na maioria dos estudos, com taxas variando em diferentes regiões do estado. Por exemplo, Bacco et al.²⁶ relataram que 85% dos casos na região de Ribeirão Preto foram devido ao *P. vivax*. Essa tendência foi consistente em várias regiões do estado^{24,29,30,33}. Entretanto, o estudo de Laporta et al.³³ na região do Vale do Ribeira mostrou que cerca de 30% das infecções foram causadas pelo *Plasmodium falciparum*, que cursa com casos de maior gravidade. Isso reforça a importância de estratégias de controle que considerem ambas as espécies de *Plasmodium*. Além disso, Santos et al.³⁰ e Couto et al.³⁴ destacaram a presença de casos assintomáticos, evidenciando a necessidade de uma vigilância ativa para identificar e tratar esses indivíduos, que podem atuar como reservatórios na transmissão da malária.

Algumas das pesquisas convergem na importância da vigilância e medidas preventivas em áreas não endêmicas para malária no Brasil^{24,29,30}. O estudo de Costa et al.¹⁸ destaca que pacientes não imunes em áreas não endêmicas são mais vulneráveis, evidenciando a necessidade de estabelecer serviços de referência para diagnóstico e tratamento eficazes. Esse achado é corroborado pelo estudo de Santos et al.³⁰, que destaca a alta taxa de letalidade fora da região amazônica em comparação com a região endêmica.

Apesar disso, os dados dos estudos apresentam limitações importantes pela natureza retrospectiva de muitos deles, a qual pode ter levado à subnotificação de casos e à falta de dados sobre comorbidades ou coinfeções que poderiam in-

fluenciar os resultados^{24,26,29,30}. Ademais, a maioria dos estudos foi conduzida em áreas geográficas específicas, limitando a generalização dos resultados para todo o estado de São Paulo^{31,32}.

Em relação aos primatas, o estudo de Duarte et al.³² detectou *Plasmodium* em diferentes espécies de *Anopheles*, sugerindo uma possível transmissão zoonótica. A detecção de *Plasmodium malariae* em mosquitos promove a hipótese de ciclos de transmissão envolvendo primatas não humanos, sendo assim necessário investigação adicional. Deste modo é preciso entender as interações entre os primatas não humanos, os mosquitos vetores e os seres humanos para uma compreensão completa da dinâmica de transmissão da malária nessas regiões.

Os estudos de Laporta et al.³³ e Duarte et al.³² enfatizam a importância da ecologia na transmissão da malária, o primeiro destaca como diferentes espécies de *Anopheles* estão associadas às áreas geográficas e condições ambientais, sendo que regiões geográficas distintas apresentam diferentes espécies de mosquitos vetores, cada uma com suas características próprias de transmissão, isto ressalta a complexidade da dinâmica do ciclo. Por outro lado, o segundo constata que o desmatamento na Mata Atlântica pode estar contribuindo para o aumento de casos de malária na área, pois as mudanças ambientais podem afetar o habitat dos mosquitos vetores e dos hospedeiros (humanos e outros primatas), criando condições favoráveis para a transmissão da malária.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a análise dos estudos mostra que apesar da predominância do *Plasmodium vivax* nas infecções humanas, também foi observada a presença de *Plasmodium falciparum* em algumas regiões, evidenciando a importância de estratégias

de controle abrangentes para ambas as espécies. Diante disso, recomenda-se a detecção de casos assintomáticos para identificar potenciais reservatórios da doença, sendo isso ainda mais necessário em áreas não endêmicas, como o estado de São Paulo, onde pacientes não imunes podem estar vulneráveis. Além disso, os estudos também sugerem a relevância da ecologia na transmissão, sendo o desmatamento associado a manutenção da malária. Assim, esses achados podem auxiliar pesquisas futuras, bem como direcionar políticas de controle da malária em São Paulo, fornecendo embasamento para estratégias para enfrentar essa doença na região.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira MU, Scopel KKG, Pinto J. Os Plasmódios e a Malária. In: Ferreira, MU. Parasitologia Contemporânea. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2021.
2. Ameri M. Laboratory diagnosis of malaria in nonhuman primates. *Vet Clin Pathol.* 2010;39(1):5-19.
3. Medeiros-Sousa AR, de Oliveira Christie R, de Castro Duarte AMR, Mucci LF, Ceretti-Junior W, Marrelli MT. Effects of anthropogenic landscape changes on the abundance and acrodendrophily of *Anopheles (Kerteszia) cruzii*, the main vector of malaria parasites in the Atlantic Forest in Brazil. *Malar J.* 2019 Apr 2;18(1):110.
4. Centers for Disease Control and Prevention. [internet]. 2020. [acesso em 2022 mai 07]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>.
5. Segurado AC, Di Santi SM. Malária. In: Salomão R. Infecologia - Bases Clínicas e Tratamento. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
6. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da malária. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 116 p.
7. Feleke DG, Alemu Y, Yemanebirhane N. Performance of rapid diagnostic tests, microscopy, loop-mediated isothermal amplification (LAMP) and PCR for malaria diagnosis in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Malar J.* 2021 Sep 27;20(1):384.
8. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Guia de tratamento da malária no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 76 p.
9. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico Malária - 2020. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 118 p.
10. World Health Organization. World malaria report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. 322 p.
11. Lorenz C, Virginio F, Aguiar BS, Suesdek L, Chiaravallotti-Neto F. Spatial and temporal epidemiology of malaria in extra-Amazonian regions of Brazil. *Malar J.* 2015 Oct 15;14:408.
12. Buery JC, Rodrigues PT, Natal L, Salla LC, Loss AC, Vicente CR, Rezende HR, Duarte AMRC, Fux B, Malafronte RDS, Falqueto A, Cerutti C Jr. Mitochondrial genome of *Plasmodium vivax/simum* detected in an endemic region for malaria in the Atlantic Forest of Espírito Santo state, Brazil: do mosquitoes, simians and humans harbour the same parasite? *Malar J.* 2017 Oct 30;16(1):437.
13. de Alencar FEC, Malafronte RDS, Cerutti Junior C, Natal Fernandes L, Buery JC, Fux B, Rezende HR, Duarte AMRC, Medeiros-Sousa AR, Miranda AE. Assessment of asymptomatic *Plasmodium* spp. infection by detection of parasite DNA in residents of an extra-Amazonian region of Brazil. *Malar J.* 2018 Mar 14;17(1):113.
14. Maselli LM, Levy D, Laporta GZ, Monteiro AM, Fukuya LA, Ferreira-da-Cruz MF, Daniel-Ribeiro CT, Dorlhiac-Llacer PE, Sallum MA, Bydlowski SP. Detection of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* subclinical infection in non-endemic region: implications for blood transfusion and malaria epidemiology. *Malar J.* 2014 Jun 6;13:224.
15. Duarte AM, Malafronte Rdos S, Cerutti C Jr, Curado I, de Paiva BR, Maeda AY, Yamasaki T, Summa ME, Neves Ddo V, de Oliveira SG, Gomes Ade C. Natural *Plasmodium* infections in Brazilian wild monkeys: reservoirs for human infections? *Acta Trop.* 2008 Aug;107(2):179-85.
16. Ribeiro de Castro Duarte AM, Fernandes LN, Silva FS, Sicchi IL, Mucci LF, Curado I, Fernandes A, Medeiros-Sousa AR, Ceretti-Junior W, Marrelli MT, Evangelista E, Teixeira R, Summa JL, Nardi MS, Garnica MR, Loss AC, Buery JC, Cerutti C Jr, Pacheco MA, Escalante AA, Mureb Sallum MA, Laporta GZ. Complexity of malaria transmission dynamics in the Brazilian Atlantic Forest. *Curr Res Parasitol Vector Borne Dis.* 2021 May 31;1:100032.
17. Duarte AM, Porto MA, Curado I, Malafronte RS, Hoffmann EH, de Oliveira SG, da Silva AM, Kloetzel JK, Gomes Ade C. Widespread occurrence of antibodies against circumsporozoite protein and against blood forms of *Plasmodium vivax*, *P. falciparum* and *P. malariae* in Brazilian wild monkeys. *J Med Primatol.* 2006 Apr;35(2):87-96.
18. Costa DC, da Cunha VP, de Assis GM, de Souza Junior JC, Hirano ZM, de Arruda ME, Kano FS, Carvalho LH, de Brito CF. *Plasmodium simium/Plasmodium vivax* infections in southern brown howler monkeys from the Atlantic Forest. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014 Aug;109(5):641-53.
19. de Alvarenga DA, de Pina-Costa A, de Sousa TN, Pissinatti A, Zalis MG, Suárez Mutis MC, Lourenço-de-Oliveira R, Brasil P, Daniel-Ribeiro CT, de Brito CF. Simian malaria in the Brazilian Atlantic forest: first description of natural infection of capuchin monkeys (*Cebinae* subfamily) by *Plasmodium simium*. *Malar J.* 2015 Feb 18;14:81.
20. de Alvarenga DAM, Culleton R, de Pina-Costa A, Rodrigues DF, Bianco C Jr, Silva S, Nunes AJD, de Souza JC Jr, Hirano ZMB, Moreira SB, Pissinatti A, de Abreu FVS, Lisboa Areas AL, Lourenço-de-Oliveira R, Zalis MG, Ferreira-da-Cruz MF, Brasil P, Daniel-Ribeiro CT, de Brito CFA. An assay for the identification of *Plasmodium simium* infection for diagnosis of zoonotic malaria in the Brazilian Atlantic Forest. *Sci Rep.* 2018 Jan 8;8(1):86.
21. Duarte AM, Pereira DM, de Paula MB, Fernandes A, Urbinatti PR, Ribeiro AF, Mello MH, Matos MO Jr, Mucci LF, Fernandes LN, Natal D, Malafronte RS. Natural infection in anopheline species and its implications for autochthonous malaria in the Atlantic Forest in Brazil. *Parasit Vectors.* 2013 Mar 7;6:58.
22. Curado I, Dos Santos Malafronte R, de Castro Duarte AM, Kirchgatter K, Branquinho MS, Bianchi Galati EA. Malaria epidemiology in low-endemicity areas of the Atlantic Forest in the Vale do Ribeira, São Paulo, Brazil. *Acta Trop.* 2006 Nov;100(1-2):54-62.
23. Cerutti C Jr, Boulos M, Coutinho AF, Hatab Mdo C, Falqueto A, Rezende HR, Duarte AM, Collins W, Malafronte RS. Epidemiologic aspects of the malaria transmission cycle in an area of very low incidence in Brazil. *Malar J.* 2007 Mar 19;6:33.
24. Farinas MLRN, Aschar M, Costa-Nascimento MJ, Di Santi SM. An algorithm based on molecular protocols to improve the detection of *Plasmodium* in autochthonous malarial areas in the Atlantic Forest biome. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2022 Feb 25;64:e18.
25. Medeiros-Sousa AR, de Oliveira Christie R, de Castro Duarte AMR, Mucci LF, Ceretti-Junior W, Marrelli MT. Effects of anthropogenic landscape changes on the abundance and acrodendrophily of *Anopheles (Kerteszia) cruzii*, the main

- vector of malaria parasites in the Atlantic Forest in Brazil. *Malar J.* 2019 Apr 2;18(1):110.
26. de Rezende Dias G, Fujii TTS, Fogel BF, Lourenço-de-Oliveira R, Silva-do-Nascimento TF, Pitaluga AN, Carvalho-Pinto CJ, Carvalho AB, Peixoto AA, Rona LDP. Cryptic diversity in an Atlantic Forest malaria vector from the mountains of South-East Brazil. *Parasit Vectors.* 2018 Jan 15;11(1):36.
 27. Laporta GZ, Burattini MN, Levy D, Fukuya LA, de Oliveira TM, Maselli LM, Conn JE, Massad E, Bydlowski SP, Sallum MA. *Plasmodium falciparum* in the southeastern Atlantic forest: a challenge to the bromeliad-malaria paradigm? *Malar J.* 2015 Apr 25;14:181.
 28. Kirchgatter K, Tubaki RM, Malafronte Rdos S, Alves IC, Lima GF, Guimarães Lde O, Zampaulo Rde A, Wunderlich G. *Anopheles (Kerteszia) cruzii* (Diptera: Culicidae) in peridomestic area during asymptomatic malaria transmission in the Atlantic Forest: molecular identification of blood-meal sources indicates humans as primary intermediate hosts. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2014 Sep-Oct;56(5):403-9.
 29. Sallum MA, Daniel-Ribeiro CT, Laporta GZ, Ferreira-da-Cruz Mde F, Maselli LM, Levy D, Bydlowski SP. Finding connections in the unexpected detection of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* DNA in asymptomatic blood donors: a fact in the Atlantic Forest. *Malar J.* 2014 Aug 28;13:337.
 30. Dos-Santos JC, Angerami RN, Castiñeiras CM, Lopes SC, Albrecht L, Garcia MT, Levy CE, Moretti ML, Lacerda MV, Costa FT. Imported malaria in a non-endemic area: the experience of the university of Campinas hospital in the Brazilian Southeast. *Malar J.* 2014 Jul 22;13:280.
 31. Bacci MR, Santos JA, Zing NC, Bragatto FB. Fever of unknown origin and the role of *Plasmodium vivax* in Sao Paulo. *BMJ Case Rep.* 2013 Jul 5;2013:bcr2013200189.
 32. Duarte AM, Pereira DM, de Paula MB, Fernandes A, Urbinatti PR, Ribeiro AF, Mello MH, Matos MO Jr, Mucci LF, Fernandes LN, Natal D, Malafronte RS. Natural infection in anopheline species and its implications for autochthonous malaria in the Atlantic Forest in Brazil. *Parasit Vectors.* 2013 Mar 7;6:58.
 33. Laporta GZ, Ramos DG, Ribeiro MC, Sallum MA. Habitat suitability of *Anopheles* vector species and association with human malaria in the Atlantic Forest in south-eastern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2011 Aug;106 Suppl 1:239-45.
 34. Couto RD, Latorre Mdo R, Di Santi SM, Natal D. Malária autóctone notificada no Estado de São Paulo: aspectos clínicos e epidemiológicos de 1980 a 2007 [Autochthonous malaria notified in the State of São Paulo: clinical and epidemiological characteristics from 1980 to 2007]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010 Jan-Feb;43(1):52-8.