



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Imunidade à malária em imigrantes de países endémicos

Tomás Reis da Costa

Orientado por:

Prof.^a Doutora Emília Valadas

Co-Orientado por:

Dr.^a Joana Fernandes

Julho'2021

Abstract

It is well known that in endemic areas with high malaria transmission, people develop naturally acquired immunity to the disease. In non-endemic countries, malaria is a traveler-imported disease. Growing immigrant communities from endemic areas now make up a major portion of travelers to endemic destinations when travelling to visit friends and relatives (VFR). Conflicting views exist regarding susceptibility of these travelers to disease. This question was addressed through a review of literature on natural malaria immunity in endemic populations and epidemiological data on imported malaria cases.

Immunity is acquired only in high transmission settings in an exposure and age-dependent manner. Clinical immunity to severe disease is firstly acquired in children through anti-disease mechanisms. The ability to control parasitemia (anti-parasite immunity), largely dependent on antibody responses to the erythrocytic stage of infection, protects adults from clinical malaria, while still rendering them susceptible to asymptomatic parasitemia. In the absence of maintained exposure, immunity is partially lost, and individuals become susceptible to disease when reinfected, as is the case with VFR immigrants. Additionally, VFRs travel for longer periods to high risk settings and adhere poorly to prophylaxis, rendering them at higher risk of infection. Nonetheless, while severe disease and death can occur in this group, they are significantly less frequent than in other travelers, indicating persistence of some degree of protection in at least some of these immigrants.

Future research should focus on addressing protective factors among different immigrant travelers to attempt to identify protected subgroups. Developing robust biomarkers and molecular signatures of immunity which are absent would also allow for personalized assessment of risk and prophylaxis recommendations.

Despite lower risk of severity and death as group, immigrant travelers cannot be considered immune, and preventive measures including chemoprophylaxis should be recommended to immigrant and non-immigrant travelers alike.

Keywords: Malaria; Naturally Acquired Immunity; Immigrants; Visiting Friends and Relatives (VFR)

This dissertation is the sole responsibility of its author, and FMUL is not responsible for the content presented therein.

Resumo

Em áreas endémicas com alta transmissão de malária as populações desenvolvem imunidade natural à doença. Em países não endémicos, a malária é uma doença importada por viajantes. Crescentes comunidades de imigrantes de áreas endémicas que viajam para visitar amigos e familiares (VFR) constituem agora a maioria dos viajantes para destinos endémicos. Existem visões contraditórias sobre a suscetibilidade destes viajantes à doença. Assim, foi realizada uma revisão da literatura sobre imunidade natural à malária em populações endémicas e epidemiologia da malária importada em países não endémicos.

A imunidade é adquirida apenas em contexto de alta transmissão e depende da exposição e da idade. A imunidade clínica a doença grave é adquirida precocemente em crianças por meio de mecanismos anti-doença. A capacidade de controlar a parasitemia (imunidade anti-parasita), amplamente dependente de anticorpos contra a fase eritrocítica da infeção, protege os adultos de infeção sintomática, permanecendo suscetíveis a parasitemia assintomática. Na ausência de exposição mantida, a imunidade é parcialmente perdida e os indivíduos tornam-se suscetíveis a reinfeção sintomática, como acontece com os imigrantes VFR. Estes indivíduos viajam por períodos mais longos para ambientes de alto risco e têm pior adesão a profilaxia, apresentando maior risco de infeção que os outros viajantes. No entanto, embora doença grave e morte possam ocorrer, são significativamente menos frequentes, indicando a persistência de algum grau de proteção em pelo menos alguns desses imigrantes.

Investigação futura deve procurar fatores protetores entre diferentes imigrantes para tentar identificar subgrupos mais protegidos. O desenvolvimento de biomarcadores robustos e assinaturas moleculares de imunidade também poderá permitir uma avaliação personalizada do risco e recomendações de profilaxia.

Em conclusão, apesar de terem menor risco de gravidade e morte enquanto grupo, os imigrantes de áreas endémicas não podem ser considerados imunes, e medidas preventivas, incluindo quimioprofilaxia, devem ser recomendadas a estes viajantes tal como aos restantes.

Palavras-chave: Malária; Imunidade Natural Adquirida; Imigrantes; VFR

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Índice

Índice de figuras	5
Lista de Abreviaturas	6
1. Introdução	7
2. Metodologia	8
3. Epidemiologia da malária à escala global.....	9
4. Endemicidade	13
6. Influência da genética.....	17
7. Imunidade natural adquirida.....	19
7.1. Malária em regiões de alta endemicidade	19
7.2. Imunidade anti doença	22
7.3. Imunidade anti-parasita.....	23
8. Fatores que influenciam a aquisição de imunidade.....	26
9. Longevidade da imunidade	29
10. Malária importada em imigrantes de países endémicos	34
10.1. VFR como grupo de risco para infeção	35
10.2. Imunidade parcial em VFR	38
10.3. Profilaxia da malária em VFR	40
11. Conclusão.....	43
12. Bibliografia.....	45
Anexo I – Análise Urkund	58

Índice de figuras

Figura 1. Incidência de casos de malária por <i>P. falciparum</i> em 2019	10
Figura 2. Origem, destino e fluxos de casos importados de malária.	12
Figura 3 Endemicidade da malária por <i>P. falciparum</i> expressa em taxa de parasitemia dos 2-10 anos.....	15
Figura 4 Frequência estimada do alelo HbS a nível mundial.....	17
Figura 5. Índices de imunidade à malária numa população de Kilifi, Kenya	21
Figura 6. Imunidade mediada por anticorpos	25

Lista de Abreviaturas

ECDC – *European Centers for Disease Control and Prevention* / Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças

EIR – *Entomological Inoculation Rate* / Taxa de Inoculação Entomológica

GPI - Glicofosfatidilinositol

INA – Imunidade Natural Adquirida

OMS – Organização Mundial de Saúde

PR – *Parasite Rate* / Taxa de parasitemia

SR – *Spleen Rate* / Taxa de esplenomegália

TLR – *Toll-like Receptor*

VFR – *Visiting Friends and Relatives* / Visitantes de amigos e familiares

VSA – *Variable Surface Antigens* / Antígenos de superfície variável

1. Introdução

A malária é uma doença infecciosa de grande impacto a nível global, mas a sua distribuição é assimétrica, com transmissão a ocorrer em apenas algumas regiões tropicais designadas endémicas. A prevalência da infeção nessas regiões é acompanhada de aquisição progressiva de imunidade que condiciona a incidência da doença (Doolan et al., 2009; Schofield & Mueller, 2006).

Por outro lado, nas regiões onde não ocorre transmissão, como a generalidade dos países desenvolvidos, a malária é essencialmente uma doença do viajante. Nestes países, o crescimento de comunidades de imigrantes de países endémicos, nomeadamente de África Ocidental e Central, levou a uma alteração do perfil dos viajantes para países endémicos, que são agora maioritariamente constituídos por imigrantes que viajam ao seu país natal para visitar amigos e familiares (Behrens et al., 2008; Odolini et al., 2012; Tatem et al., 2017).

Devido à sua experiência prévia em áreas endémicas, muitos destes indivíduos creem-se imunes à malária (Pavli & Maltezos, 2010; Smith et al., 2008). Além disso, existem visões diferentes entre clínicos sobre a suscetibilidade destes viajantes à infeção (Bacaner et al., 2004).

Este trabalho visa rever o conhecimento sobre a imunidade à malária nos países endémicos, nomeadamente os mecanismos de imunidade e a sua eficácia, o modo como é adquirida e a sua longevidade na ausência de exposição continuada à infeção. Será também revista a epidemiologia da malária importada nos países não endémicos, com destaque para os casos que ocorrem em imigrantes que viajam ao seu país natal, com o objetivo de determinar se a imunidade previamente adquirida em contexto endémico oferece suficiente proteção contra a malária nesta população.

2. Metodologia

Foi realizada pesquisa bibliográfica na base de dados MEDLINE através da plataforma PubMed, utilizando as palavras-chave "Malaria" e "Naturally acquired immunity". Foi realizada uma pesquisa adicional com os termos "Malaria" e "Visiting Friends and Relatives", "VFR", "immigra*" e "imported". Relativamente ao termo "Malaria", foram incluídos termos alternativos ("*Plasmodium*", "*Falciparum*"). Foram selecionados os artigos relevantes para a questão em estudo através da análise do título e/ou *abstract*. A pesquisa inicial foi complementada com artigos adicionais identificados através da revisão das referências bibliográficas das publicações selecionadas.

3. Epidemiologia da malária à escala global

No ano de 2019, estima-se uma incidência mundial de 229 milhões de novos casos de malária (World Health Organization, 2020). Apesar da taxa de incidência ter vindo a diminuir (80 casos por 1000 pessoas em risco no ano 2000 para 57 casos por 1000 no ano 2019), parece estar a ser atingido um *plateau*, já que a incidência entre 2015 e 2019 reduziu menos de 2% (World Health Organization, 2020).

A grande maioria dos casos a nível global são de doença não complicada, muitas vezes auto-limitada, mas cerca de 1% dos casos resulta em doença grave e potencialmente fatal (Crompton et al., 2014). Em 2019, verificaram-se cerca de 409 mil óbitos por malária (World Health Organization, 2020). Ainda assim, a mortalidade tem vindo a diminuir de forma expressiva, reduzindo para menos de metade no período de 2000 a 2019 (World Health Organization, 2020).

A transmissão da malária faz-se por intermédio de um inseto vetor (género *Anopheles*) cuja sobrevivência depende largamente das condições climáticas, altitude e vegetação (Ashley et al., 2018; Drakeley et al., 2005), facto que determina que esta seja uma doença de incidência tropical. Assim, as áreas onde o mosquito prolifera e ocorre transmissão ativa de malária (áreas endémicas) incluem a África Subsariana, o Médio Oriente, o Sudeste Asiático e América do Sul (World Health Organization, 2020).

A implementação de programas globais e locais de controlo e eliminação da malária molda também a sua distribuição, tendo permitido uma redução progressiva da incidência, levando mesmo à erradicação da transmissão em alguns países (Snow et al., 2017; World Health Organization, 2020). Intervenções com eficácia demonstrada incluem a utilização de redes mosquiteiras impregnadas com inseticida (Nevill et al., 1996), a pulverização residual de interiores com inseticida (Gunasekaran et al., 2005), a quimioprofilaxia intermitente em grupos de risco (Cissé et al., 2016) e a utilização de antimaláricos derivados da artemisina no tratamento (White et al., 2014). Contudo, os progressos neste sentido decorrem forma bastante assimétrica (Ashley et al., 2018).

Com efeito, em 2019, 94% de todos os casos e 95% das mortes registaram-se na Região Africana da OMS, seguida da Região do Sudeste Asiático da OMS, com apenas

3% dos casos (Figura 1). Esta diferença verifica-se não só em valores absolutos, mas também nas taxas de incidência, que são cerca de uma a duas ordens de grandeza superiores na Região Africana. Esta tendência tem vindo a agravar-se nos últimos 20 anos, ainda que a taxa de incidência de casos em África tenha também diminuído de forma significativa, embora a um ritmo mais lento (World Health Organization, 2020).

Mesmo considerando apenas África Subsariana, a incidência é heterogênea, com a Nigéria, a República Democrática do Congo, o Uganda e Moçambique somando quase metade dos casos em África e no mundo (World Health Organization, 2020). Acresce que as principais reduções de incidência se têm verificado na periferia do mapa de incidência da malária e não no seu núcleo, onde se encontram as regiões mais fustigadas pela doença, da África Ocidental a Moçambique, passando pela África Central (Snow et al., 2017).

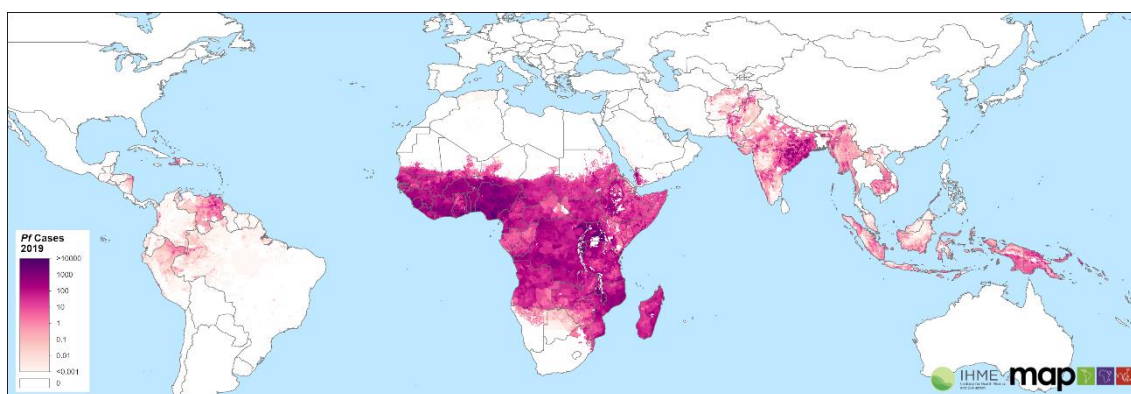


Figura 1. Incidência de casos de malária por *P. falciparum* em 2019. Fonte: The Malaria Atlas Project <https://malariaatlas.org/explorer/#/> (consultado em 5/6/2021)

Importa referir também que, nas regiões endêmicas, a grande maioria das mortes por malária ocorre em crianças com menos de cinco anos (World Health Organization, 2020). No final do século XX, esta era responsável por cerca de um terço das mortes até aos quatro anos de idade nos países endêmicos (Snow et al., 2001). Devido à importante redução da mortalidade nas últimas décadas, que se verificou sobretudo nesta faixa etária (Fowkes et al., 2016), a malária representa atualmente cerca de 10% das mortes em crianças até aos cinco anos na África Subsariana (World Health Organization, 2015). Porém, a gravidade e mortalidade da malária diminui drasticamente com o avanço da idade, o que *per si* torna evidente que os indivíduos destas comunidades desenvolvem algum tipo de imunidade (Marsh & Kinyanjui, 2006),

como será explorado neste trabalho. As grávidas, sobretudo primigestas, constituem um outro reconhecido grupo de risco de infeção e morbidade por malária nos países endémicos (White et al., 2014).

Nos países onde não existe transmissão ativa, designados países não endémicos, a malária é uma doença importada, isto é, os casos diagnosticados correspondem a infeções em viajantes adquiridas em países endémicos (Monge-Maillo & López-Vélez, 2012). A Região Europeia da OMS é um exemplo disto mesmo, uma vez que não se registam casos autóctones de malária desde 2015 (World Health Organization, 2020). Em Portugal, não existe transmissão de malária desde 1973 (Fonseca et al., 2014). Todavia, é na Europa que se regista a maior taxa de incidência de casos de malária importada, reunindo cerca de 70% dos casos (Tatem et al., 2017). Em 2019, foram reportados 8641 casos de malária importada no Espaço Económico Europeu (European Centre for Disease Prevention and Control, 2021). França regista o maior número de casos, seguida do Reino Unido, Alemanha e Itália (Tatem et al., 2017). Em Portugal, uma análise dos registos de internamento hospitalar de 2003 a 2012 revelou entre 130 e 240 casos por ano e demonstrou que existe subnotificação da doença (Fonseca et al., 2014).

A distribuição dos casos na Europa é heterogénea e largamente determinada pelas rotas de viagem e fluxos migratórios entre países europeus e países africanos de alta endemicidade, que variam de país para país e são influenciados por laços históricos, culturais, económicos e linguísticos. (Tatem et al., 2017). Com efeito, a grande maioria dos casos na Europa são importados de África (Jelinek et al., 2002) e, em Portugal, a maioria tem origem em Angola e Moçambique (Fonseca et al., 2014). Em contraste, na Austrália, a maioria dos casos são adquiridos no Sudeste Asiático e Papua Nova Guiné (Robinson et al., 2001), refletindo diferentes padrões migratórios (Figura 2).

O número de casos na Europa diminuiu progressivamente desde o ano 2000, o que pode ser parcialmente explicado pela redução recíproca de prevalência observada nos países endémicos de onde é importada (Monge-Maillo & López-Vélez, 2012), mas os dados do Centro Europeu de Controlo de Doenças (ECDC) não mostram uma redução

significativa de notificações desde 2010 (European Centre for Disease Prevention and Control, 2021).

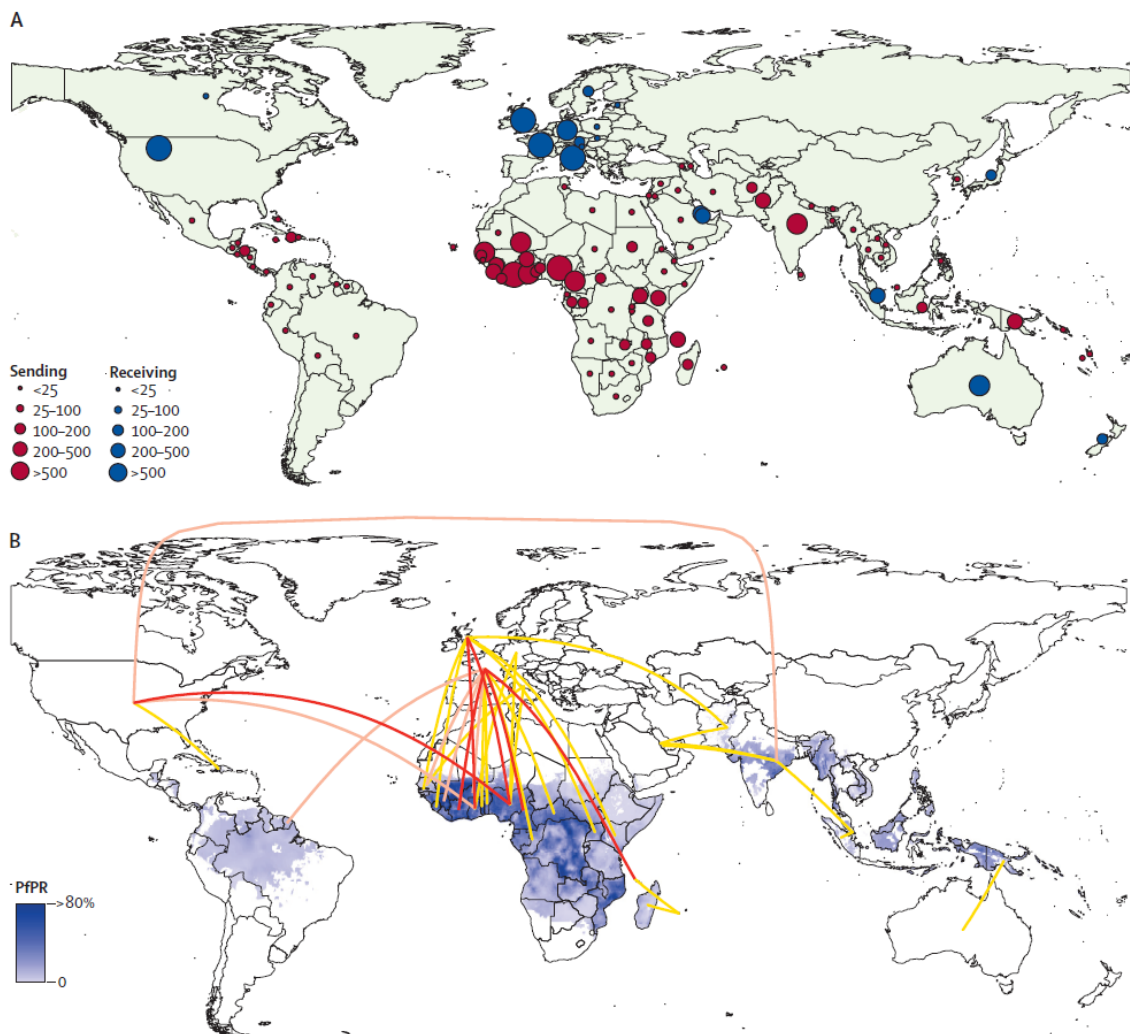


Figura 2. Origem, destino e fluxos de casos importados de malária. (A) Casos anuais de malária de 2005 a 2015 exportados (vermelho) e importados (azul). (B) Fluxos de casos (>200 - vermelho, 100-200 - rosa, 50-100 - amarelo). Reproduzido de Tatem et al. 2017.

Diferentes espécies de *Plasmodium* infetam os humanos e a sua distribuição não é ubíqua. *P. falciparum* é responsável pela grande maioria das infeções, não surpreendentemente, por ser predominante em África (Ashley et al., 2018). Esta espécie está também associada às formas mais graves de malária, o que justifica que seja a espécie mais estudada (Doolan et al., 2009). *P. vivax* é a segunda espécie mais prevalente e é pouco frequente em África, representando menos de 1% das infeções neste continente (World Health Organization, 2020), mas é co-endémico com *P. falciparum* na Ásia e na América (Ashley & White, 2014; Fowkes et al., 2016). *P. malariae* e *P. ovale* são causa pouco frequente de infeção e raramente causam doença

grave. Têm uma distribuição global, sendo *P. ovale* encontrado predominantemente em África (Doolan et al., 2009). Nos países não endêmicos, a distribuição das espécies nos casos importados reflete as suas ligações aos países endêmicos, mimetizando a prevalência das espécies nessas regiões. Deste modo, na Europa a maioria dos casos registados são causados por *P. falciparum*, sendo a região onde a proporção de casos importados provocados por esta espécie é maior (Tatem et al., 2017).

4. Endemicidade

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define “endémica” como uma área onde existe incidência mensurável de infeção e transmissão por mosquito ao longo de uma sucessão de anos (World Health Organization, 2019). A prevalência de malária é altamente variável, mesmo em áreas endémicas como a África Subsariana, pelo que importa distinguir regiões com diferentes níveis de endemicidade. Neste sentido, várias medidas têm sido utilizadas ao longo do tempo, embora nenhuma delas seja consensualmente adotada (World Health Organization, 2019). A endemicidade está intimamente relacionada com transmissão, cuja intensidade pode ser alta ou baixa e o padrão pode ser contínuo, se ocorre ao longo de todo o ano, sazonal, se ocorre apenas na estação húmida, ou esporádico (Crompton et al., 2014).

Nas crianças que residem em regiões endémicas, as infeções recorrentes causam anemia crónica e esplenomegalia (White et al., 2014), refletindo o sequestro esplénico de eritrócitos infetados e a sua eliminação (L. H. Miller et al., 2013). Tradicionalmente, a taxa de esplenomegalia (*spleen rate* - SR), ou seja, a proporção de crianças com um baço aumentado numa amostra de população (De et al., 1990), era utilizada para descrever a endemicidade da malária numa comunidade. Desta forma, foi possível definir áreas holoendémicas (SR >75%), onde ocorre transmissão contínua, e hiperendémicas (SR 50-75%), onde ocorre transmissão sazonal intensa, por oposição a áreas mesoendémicas e hipoendémicas, onde a transmissão é menos intensa (Hay et al., 2008).

De forma análoga, embora de determinação mais invasiva e sujeita a variação sazonal, utiliza-se a taxa de parasitemia (*parasite rate* – PR), isto é, a proporção de crianças com parasitemia detetável numa amostra de população (Autino et al., 2012; Hay et al., 2008).

Por outro lado, também podem ser utilizadas medidas baseadas no vetor, como a taxa de inoculação entomológica (*Entomologic Inoculation Rate* - EIR), definida como o número de picadas de mosquito infetado por pessoa por ano (Autino et al., 2012). Este método tem sido favorecido (Doolan et al., 2009), mas o seu uso é limitado pela complexidade logística associada à determinação desta e outras medidas de base vetorial (Hay et al., 2008). Em África, a EIR pode variar de menos de um a mais de mil (Beier et al., 1999), mas na Ásia, América do Sul e América Central é tipicamente inferior a um (Fowkes et al., 2016). A relação entre a prevalência de infeção e a EIR é logarítmica e, com valores de EIR acima de 15, a prevalência é consistentemente superior a 50% (Beier et al., 1999), aproximando-se dos conceitos de hiper e holoendemicidade. Contudo, não existem valores de referência consensuais na literatura para definir alta e baixa transmissão ou correlação direta entre as várias medidas de endemicidade.

Em áreas de holo ou hiperendemicidade, onde existe alta transmissão, a prevalência de malária é constante e pouco variável de ano para ano, aplicando-se a designação de transmissão estável (World Health Organization, 2019). É neste contexto de alta endemicidade que as populações adquirem imunidade e a doença segue um padrão epidemiológico distinto (Struik & Riley, 2004), uma vez que, como será posteriormente explicado, a aquisição de imunidade está intimamente relacionada com exposição intensa e mantida ao agente de infeção. Por outro lado, nas populações onde a transmissão é baixa e instável, geralmente não é adquirida imunidade (Doolan et al., 2009; Struik & Riley, 2004).

Assim, é essencial ter em conta a existência de diferentes níveis de endemicidade e distinguir regiões ditas endémicas de regiões de alta endemicidade. As observações feitas sobre a imunidade em regiões de alta endemicidade não podem ser diretamente extrapoladas para populações onde a transmissão é menos intensa e instável.

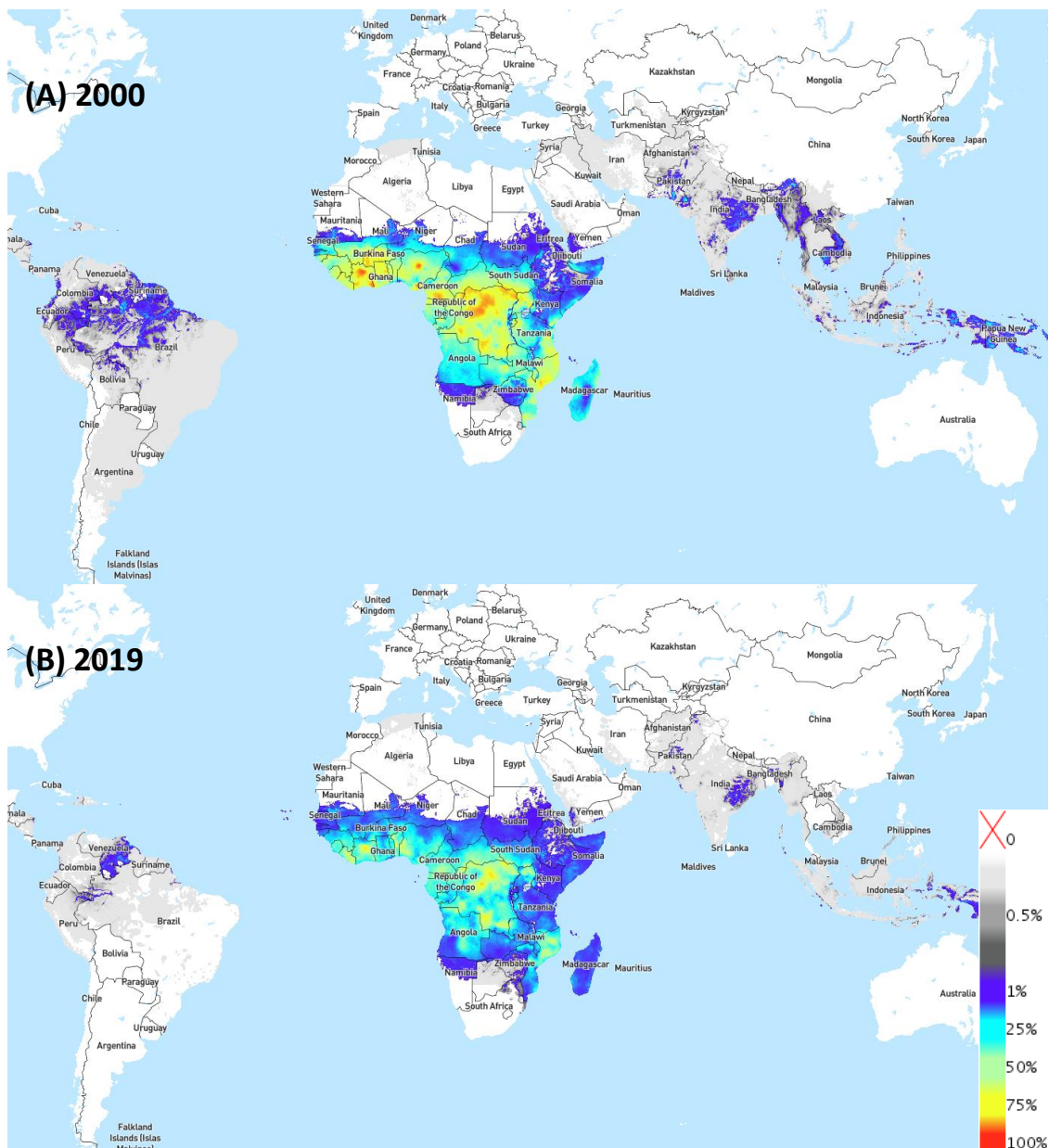


Figura 3 Endemicidade da malária por *P. falciparum* expressa em taxa de parasitemia dos 2-10 anos. (A) 2000. (B) 2019. Fonte: The Malaria Atlas Project <https://malariaatlas.org/explorer/#/> (consultado em 5/6/2021)

Este aspeto é particularmente relevante tendo em conta a grande redução da prevalência de malária a que assistimos com a intensificação dos programas de controlo. Se é verdade que a alta transmissão era a regra na África Central e Ocidental no início do século, está agora restrita a uma área geográfica mais limitada (World Health Organization, 2015) (Figura 3). Efetivamente, a transição de áreas de alta para baixa transmissão já levou ao ressurgimento de malária em faixas de população previamente imunes, face à destabilização da imunidade adquirida (Fowkes et al., 2016; O’Meara et al., 2008).

5. Imunidade à malária

A resposta imunitária a *Plasmodium* e os mecanismos que regem a imunidade à malária têm sido alvo de grande investigação ao longo dos anos. O interesse científico nesta área pode ser explicado pelos esforços para o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra esta doença. Contudo, apesar de extensa investigação, muito sobre este tema permanece ainda desconhecido, atendendo à complexidade do parasita e das suas interações com o hospedeiro (Crompton et al., 2014; Langhorne et al., 2008; Loiseau et al., 2020; Rodriguez-Barraquer et al., 2018).

As primeiras observações de imunidade à malária podem ser atribuídas à Era dos Descobrimentos, quando os colonizadores constataram a sua grande suscetibilidade a esta doença face às populações indígenas dos trópicos. Era óbvio que algo nessas populações lhes conferia algum grau de proteção, ainda que não fosse claro se esta era atribuível a aspetos genéticos ou ambientais (Doolan et al., 2009). Hoje sabemos que a imunidade observada nas populações de regiões endémicas é adquirida, fenómeno que tem sido designado na literatura como Imunidade Natural Adquirida (INA), cuja exploração é de particular interesse neste trabalho. Porém, não pode ser descartado o papel de traços genéticos que conferem maior resistência à doença, evolutivamente selecionados face ao grande impacto da doença na comunidade, como será também detalhado adiante. A imunidade também pode ser artificialmente induzida por exposição controlada do indivíduo a parasitas ou aos antigénios por processos de vacinação. É importante distinguir esta última de INA, porque os mecanismos e longevidade de ambas não são necessariamente sobreponíveis.

A primeira evidência experimental de imunidade adquirida à malária em humanos provém de observações no contexto da malarioterapia, uma forma de tratamento da neurosífilis antes do desenvolvimento da penicilina, desenvolvida no início do século XX, que consistia na inoculação dos doentes com *Plasmodium* com o objetivo de tirar partido da febre induzida pela malária (Langhorne et al., 2008). Observou-se que os doentes se tornavam refratários à indução febril ao fim de poucas inoculações seriadas com parasitas da mesma estirpe (Ciuca et al., 1934) e que, quando infetados com outras estirpes, a duração de sintomas e a parasitemia eram menores, ainda que com

alguma variabilidade entre os vários estudos (Jeffery, 1966). Porém, não foi consistentemente demonstrada imunidade entre espécies diferentes de *Plasmodium* (Doolan et al., 2009; Jeffery, 1966).

6. Influência da genética

O impacto da malária, nos países onde a sua transmissão é endêmica, é de tal forma significativo que a pressão seletiva determinou, ao longo de séculos, o aumento da prevalência de doenças genéticas do eritrócito que secundariamente conferem proteção contra a malária. Esta hipótese, inicialmente proposta por Haldane, tem vindo a ser sustentada por diversos estudos observacionais (Taylor et al., 2012).

O exemplo paradigmático e melhor compreendido é a drepanocitose. Esta doença autossômica recessiva é potencialmente devastadora em homozigotia mas relativamente bem tolerada no estado de portador heterozigótico (traço falciforme), que confere uma redução de 60 a 90% de incidência de malária grave e de mortalidade (Aidoo et al., 2002; Hill et al., 1991; Williams et al., 2005). A suportar o acima referido, verifica-se que a prevalência do traço falciforme atinge 30% em África (Tsaras et al., 2009), enquanto nos Estados Unidos é cerca de 9% em Afro-Americanos e 0,2% em Causasianos (Gibson & Rees, 2016) (Figura 4).

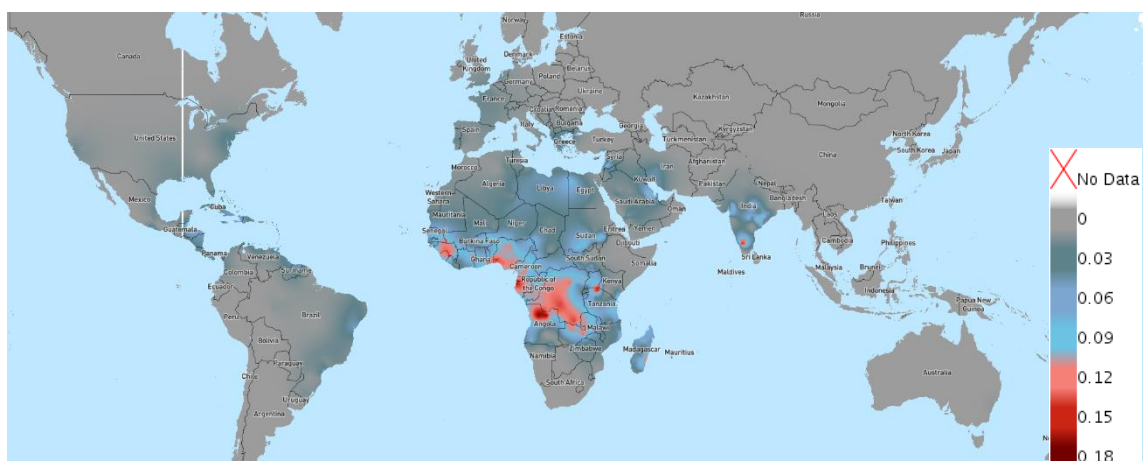


Figura 4 Frequência estimada do alelo HbS a nível mundial. Fonte: The Malaria Atlas Project <https://malariaatlas.org/explorer/#/> (consultado em 5/6/2021)

Porém, um *genome wide association study* demonstrou que o traço falciforme explica apenas 8 a 10% da resistência inata à malária (Jallow et al., 2009). Uma meta-análise de estudos caso-controlo demonstrou também um efeito protetor da Hemoglobina C e da alfa-talassémia em homo e heterozigotia contra malária grave por *P. falciparum*, embora menos significativo que o traço falciforme (Taylor et al., 2012). Estudos semelhantes conduzidos no norte da Libéria suportam um efeito protetor modesto conferido pela beta-talassémia (Willcox et al., 1983). Também o déficit de Glicose-6-fosfato desidrogenase em homens heterozigóticos parece reduzir o risco de malária grave (Guindo et al., 2007). Estas doenças provavelmente interferem com aspetos da fisiologia do eritrócito que dificultam a invasão pelo parasita, a sua replicação e o sequestro de eritrócitos infetados, não envolvendo mecanismos imunitários *per se* (Crompton et al., 2014). De uma forma análoga, indivíduos negativos para o antigénio Duffy, uma proteína de superfície do eritrócito, são intrinsecamente resistentes à infeção por *P. vivax*, facto que tem sido proposto para explicar a raridade desta espécie em África, onde a população é Duffy-negativa (Ashley et al., 2018).

No entanto, a influência genética na imunidade natural à malária vai além das doenças eritrocitárias. Um estudo caso-controlo que incluiu mais de dois mil indivíduos da Gâmbia identificou polimorfismos de HLA tipo I e II associados a proteção contra malária grave por *P. falciparum* em magnitude semelhante ao traço falciforme. Estas variantes são particularmente prevalentes em populações africanas, atingindo 40% na Nigéria, mas raras em populações caucasianas (Hill et al., 1991).

Todavia, os fatores genéticos não permitem explicar por completo a imunidade observada nas regiões endémicas. O estudo de duas coortes no Quênia permitiu estimar em 25% a influência de fatores hereditários na incidência de malária (Mackinnon et al., 2005). No entanto, uma vez que os fatores genéticos são inatos e não dependem da exposição ao parasita (dependem apenas da prevalência da doença nas gerações anteriores), é provável que tenham mais impacto em áreas de menor endemicidade, onde a menor exposição à infeção impossibilita o desenvolvimento de imunidade natural adquirida.

7. Imunidade natural adquirida

7.1. Malária em regiões de alta endemicidade

Em áreas de alta endemicidade, a imunidade é o principal determinante do padrão de incidência da malária e das manifestações clínicas nas diferentes faixas etárias (Schofield & Mueller, 2006). O risco de malária grave nestas áreas está limitado a crianças pequenas, grávidas e visitantes de outras regiões (Doolan et al., 2009).

A suscetibilidade das grávidas à malária determina não só maior incidência de malária sintomática e grave nesta população, mas também maior risco de anomalias fetais, tendo sido associada a restrição de crescimento intrauterino, sofrimento fetal, baixo peso ao nascer e prematuridade (White et al., 2014). O risco diminui com a paridade, sendo maior nas primeiras gestações (White et al., 2014). Esta é uma área de investigação que não será explorada nesta revisão, mas tem sido explicada pelo sequestro de eritrócitos infetados na placenta e o desenvolvimento de anticorpos específicos contra estes eritrócitos, que estão ausentes na primeira gestação (Rogerson et al., 2007).

No que diz respeito às crianças, a epidemiologia mostra que são o grupo mais vulnerável à doença. As principais síndromes clínicas associadas à malária grave e mortalidade na criança são a malária cerebral, a acidose e a anemia (L. H. Miller et al., 2013). Outras manifestações clínicas graves observadas no adulto, como a lesão renal aguda e lesão pulmonar aguda, são menos frequentes nas crianças (Ashley & White, 2014).

As crianças de regiões de alta endemicidade começam a adquirir proteção a partir dos dois a cinco anos de idade, a partir de quando a mortalidade drasticamente diminui. No entanto, permanecem suscetíveis a episódios de malária febril não complicada (Crompton et al., 2014), cuja frequência diminui gradualmente pela infância e adolescência, tornando-se praticamente inexistentes na idade adulta (Figura 5) (Gupta et al., 1999). Este padrão de incidência das manifestações clínicas da malária mostra que primeiro é adquirida imunidade à mortalidade por malária e às formas graves de doença, e só mais tarde é atingida a imunidade clínica contra as manifestações ligeiras,

como a febre. Esta observação sugere que múltiplos mecanismos de proteção estão em jogo, adquiridos a diferente ritmo ou dependentes de diferentes fatores, ilustrando a complexidade da imunidade natural adquirida à malária.

A relação entre a imunidade clínica e a parasitemia é também complexa. Ao contrário do que acontece em indivíduos malária-*naïve*, em que a presença de parasitemia inevitavelmente significa doença, os habitantes de regiões de alta endemicidade, cronicamente expostos a infecção frequente, exibem parasitemia independentemente do contexto clínico (Owusu-Agyei et al., 2001; Trape et al., 1985), e nos adultos a parasitemia assintomática é a regra (Galatas et al., 2016). Adicionalmente, as crianças infetadas exibem parasitemias mais elevadas (Drakeley et al., 2005), evidenciando uma dificuldade no controlo dos níveis de parasitas. Estudos em populações do Gana mostraram uma proporção de infeções com parasitemia elevada (>20,000/microL) de 32% nas crianças (J. Kevin Baird et al., 2002) contra apenas 2% nos adultos (Owusu-Agyei et al., 2001). Foi também demonstrada uma clara tendência de redução dos níveis de parasitemia observados com o avanço da idade, tanto em contexto sintomático como assintomático (Rodriguez-Barraquer et al., 2018), em linha com a instalação progressiva de mecanismos imunes que reduzem os níveis de parasitemia.

Contudo, as crianças apresentam-se também frequentemente assintomáticas com parasitemias que desencadeariam doença grave em adultos, quer imunes quer *naïve* (M. J. Miller, 1958). O limiar pirogénico, isto é, o nível de parasitemia necessário para desencadear febre, parece ser muito mais alto nas crianças (Galatas et al., 2016; Schofield & Mueller, 2006). Em contraste, os adultos exibem um limiar pirogénico mais baixo, mas apresentam também parasitemias mais baixas (J. Kevin Baird et al., 2002; Owusu-Agyei et al., 2001).

Em síntese, em populações onde a transmissão é elevada, as infeções sintomáticas são frequentes na infância, mas a proteção contra as formas graves e mortalidade é adquirida precocemente e precede a capacidade de controlar os níveis de parasitemia. A frequência de episódios de doença e a densidade de parasitas diminuem progressivamente com a idade de tal modo que a imunidade clínica é atingida, com alguma variabilidade, entre o adolescente e o adulto jovem, e os adultos são

assintomáticos, exibindo com frequência parasitemia crónica de baixa densidade (Figura 5).

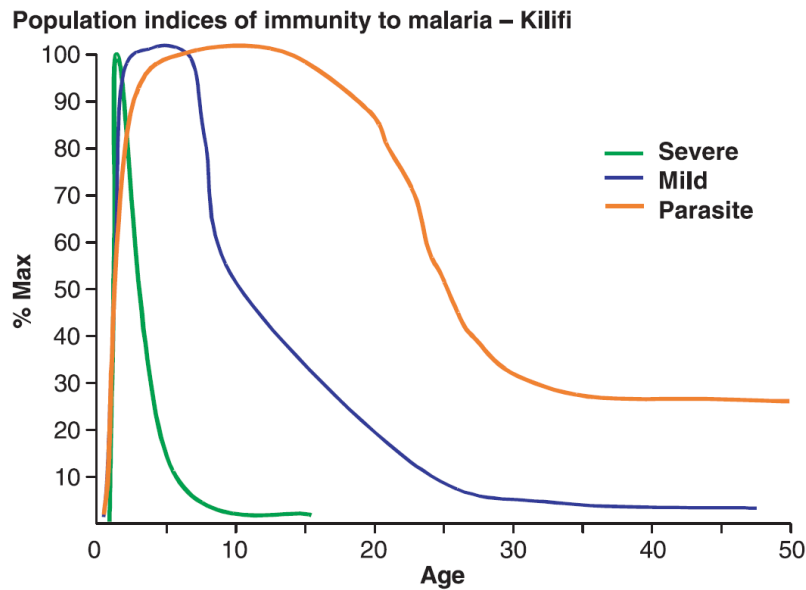


Figura 5. Índices de imunidade à malária numa população de Kilifi, Kenya. Reproduzido de Marsh K. et al. 2006

Através da análise dos padrões de prevalência de parasitemia e malária em função da idade e da endemicidade em populações da Tanzânia e da Gâmbia, Filipe *et al* (2007) desenvolveram um modelo matemático de transmissão que conseguiu reproduzir o padrão epidemiológico empiricamente observado apenas quando duas funções imunitárias diferentes eram consideradas. De facto, a evidência atual sugere que existem dois tipos de mecanismos de imunidade consensualmente reconhecidos que se complementam e contribuem para imunidade natural adquirida.

Por um lado, a **imunidade anti-doença** que corresponde a um conjunto de processos que conferem ao indivíduo proteção contra os efeitos do parasita, ou seja, reduz os sintomas e a mortalidade associada a um determinado nível de parasitemia (Doolan et al., 2009).

Por outro lado, a **imunidade anti-parasita** consiste num conjunto de respostas imunológicas que eliminam parasitas ou impedem o seu crescimento ou replicação, limitando os níveis de parasitemia perante uma infeção, e protegendo o hospedeiro contra as formas graves de doença associadas a densidade elevada de parasitas (Doolan et al., 2009; Schofield & Mueller, 2006).

7.2. Imunidade anti doença

A patofisiologia da malária é complexa, mas pensa-se que seja em grande parte mediada pelo sequestro de eritrócitos infetados, pela produção de toxinas e por uma resposta inflamatória exagerada e disfuncional (Schofield & Mueller, 2006).

De facto, o balanço de citocinas pró e anti-inflamatórias parece ser crítico na determinação da gravidade (Langhorne et al., 2008). Foi demonstrado que no decurso da infeção, IL-10 e TGF-beta reduzem os níveis de inflamação, mesmo antes da redução da parasitemia, e as células T de crianças previamente expostas e que mantêm parasitemia assintomática produzem mais IL-10 (Crompton et al., 2014), demonstrando que a imunorregulação mediada por células T é um importante mecanismo de imunidade anti-doença.

O estado inflamatório induzido pela malária depende largamente da atividade de endotoxinas como o glicofosfatidilinositol (GPI) que, quando libertadas na lise de eritrócitos infetados, são reconhecidas por *Toll-like receptors* (TLR) e induzem a expressão de citocinas pró-inflamatórias e adesinas endoteliais envolvidas no sequestro de eritrócitos infetados (L. H. Miller et al., 2013). A regulação das vias de sinalização dos TLR resulta em tolerância aos efeitos da GPI, o que pode contribuir para a tolerância a parasitemia contínua (Schofield & Mueller, 2006). A presença de anticorpos anti-GPI foi associada a menor risco de malária sintomática em crianças expostas a *Plasmodium* (Hudson Keenihan et al., 2003), sugerindo que a neutralização de GPI é também importante na imunidade anti-doença.

Adicionalmente, as proteínas da família PfEMP1, expressas à superfície dos eritrócitos infetados por *P. falciparum*, constituem um importante fator de virulência, mediando a adesão dos eritrócitos ao endotélio e a sua aglutinação com eritrócitos saudáveis e plaquetas (Marsh & Kinyanjui, 2006). Variantes específicas destas proteínas promovem o sequestro dos eritrócitos infetados em órgãos vitais, implicado na patogenia de várias síndromes de malária grave, nomeadamente na malária cerebral (L. H. Miller et al., 2013; Turner et al., 2013). Não surpreendentemente, respostas imunológicas anti PfEMP1 e outras proteínas de superfície são também um importante mecanismo

protetor anti-doença por bloquearem estes processos fisiopatológicos (Bull & Abdi, 2016; Schofield & Mueller, 2006).

Este tipo de imunidade é responsável pela resistência às formas graves de malária a partir dos cinco anos de idade, sendo precocemente adquirido. De facto, foi proposto que apenas uma a duas infeções nas crianças poderiam ser suficientes para adquirir proteção contra formas graves de malária (Gupta et al., 1999). Outros mecanismos anti-doença são adquiridos na infância e são responsáveis pela tolerância a parasitemias elevadas nas crianças, explicando a redução de episódios febris que precede a capacidade de controlar a parasitemia (Struik & Riley, 2004). Efetivamente, o limiar pirogénico em indivíduos não imunes aumenta aquando da reinfeção (Gatton & Cheng, 2002), como observado nas crianças de áreas de alta endemicidade. Estes mecanismos parecem, porém, ser mais eficazes nas crianças e depois esbater-se com a idade, fazendo com que os adultos tenham um limiar pirogénico mais baixo e, por isso, menor tolerância a parasitemia (Galatas et al., 2016). Contudo, estes são clinicamente imunes por conseguirem controlar e manter níveis baixos de parasitemia perante infeção, sublinhando a existência de outros mecanismos – imunidade anti-parasita.

7.3. Imunidade anti-parasita

O controlo da infeção em indivíduos naturalmente imunes parece ser largamente dependente da resposta imunológica contra a fase eritrocítica, em detrimento da fase pré-eritrocítica/hepática. De facto, os parasitas assexuados da fase eritrocítica apresentam maior diversidade antigénica, sugerindo uma pressão evolutiva (Struik & Riley, 2004). Acresce que indivíduos naturalmente imunes que são artificialmente inoculados com merozoítos, fazendo um *bypass* à fase hepática da infeção, conseguem controlar eficazmente a parasitemia e manter-se assintomáticos (Langhorne et al., 2008). A fraca imunogenicidade da fase hepática pode parcialmente explicar ou ser explicada por esta ser clinicamente silenciosa (Crompton et al., 2014; Struik & Riley, 2004). Não obstante, robustas respostas imunitárias citotóxicas contra hepatócitos infetados e humorais contra os esporozoítos podem ser induzidas artificialmente e parecem ser mais eficazes que as respostas contra a fase eritrocítica (Doolan et al., 2009), constituindo a base de algumas estratégias de vacinação (Alonso et al., 2005).

No entanto, a magnitude dessas respostas é menor em indivíduos naturalmente expostos (Fowkes et al., 2016), pelo que não parece ser importante na imunidade natural adquirida (Crompton et al., 2014; Marsh & Kinyanjui, 2006).

Uma vez que os eritrócitos são desprovidos de MHC e, por isso, resistentes à ação citotóxica clássica das células T CD8+, a resposta humoral tem um papel central na imunidade contra fase eritrocítica e, conseqüentemente, na imunidade natural adquirida (Langhorne et al., 2008; Loiseau et al., 2020). A importância dos anticorpos é evidente em estudos clássicos de transferência passiva de imunoglobulinas de adultos imunes para crianças infetadas, observando-se uma rápida e profunda redução dos níveis de parasitemia (Cohen et al., 1961). Estudos longitudinais também demonstraram que crianças com níveis basais mais elevados de anticorpos contra uma variedade de antígenos de *P. falciparum* também têm menor risco de desenvolver infecção sintomática (Crompton et al., 2010; Stanicic et al., 2015).

A resposta humoral na imunidade natural adquirida contra *P. falciparum* foi recentemente revista (Gonzales et al., 2020). Os anticorpos contribuem para limitar a parasitemia através de vários mecanismos. A ligação a diferentes proteínas dos merozoítos bloqueia a invasão dos eritrócitos, impede a replicação intra-eritrocitária e induz citotoxicidade dependente de anticorpos (Langhorne et al., 2008; Marsh & Kinyanjui, 2006; Teo et al., 2016), por mecanismos de neutralização, opsonização e ativação do complemento (Gonzales et al., 2020). Outros anticorpos reconhecem proteínas expressas à superfície dos eritrócitos infetados, como as PfEMP1 (Bull & Abdi, 2016), já mencionadas, e outras como as RIFIN e STEVOR (Gonzales et al., 2020; Marsh & Kinyanjui, 2006) (Figura 6). Além de bloquearem o sequestro dos eritrócitos, estes anticorpos também facilitam a sua eliminação no baço (Galatas et al., 2016; Gonzales et al., 2020), ilustrando a existência de interação e sobreposição entre os dois tipos de imunidade, determinada pela pluralidade de mecanismos provavelmente envolvidos. Como tal, o binómio imunidade anti-parasita e imunidade anti-doença reflete provavelmente uma visão demasiado simplista da imunidade natural adquirida.

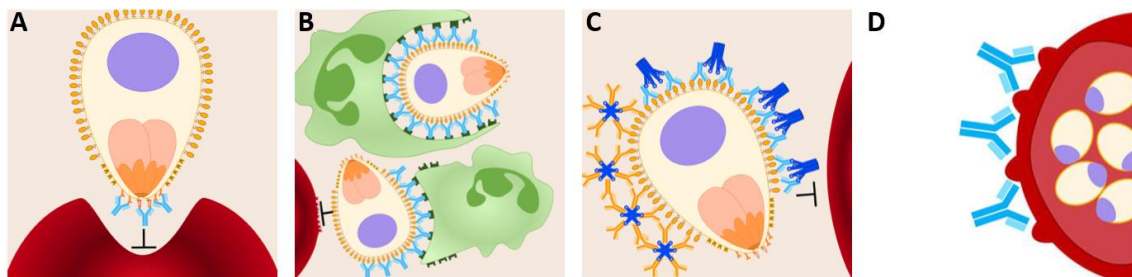


Figura 6. Imunidade mediada por anticorpos. (A) Bloqueio da invasão de eritrócitos por neutralização de merozoítos, (B) Opsonização e fagocitose de merozoítos, (C) Ativação do sistema de complemento mediada por anticorpos. (D) Anticorpos contra proteínas de superfície de eritrócitos infectados. Adaptado de Gonzales et al., 2020

Torna-se claro que a resposta humoral contra os merozoítos e eritrócitos infectados é central na imunidade natural adquirida, e várias atividades foram identificadas *in vitro*, quer na limitação da parasitemia (imunidade anti-parasita), quer por mecanismos funcionais (imunidade anti-doença). Contudo, permanece desconhecido quais os anticorpos e os mecanismos efetores mais importantes na proteção *in vivo* (Teo et al., 2016).

Como previamente mencionado, a capacidade de controlar a parasitemia demora mais tempo a ser adquirida, mas parece representar a base da proteção nos adultos (Doolan et al., 2009; Schofield & Mueller, 2006). A evidência sugere que os anticorpos contra variantes patogênicas de PfEMP1 são mais precocemente adquiridos e importantes na proteção das crianças contra doença grave, mas a redução da parasitemia requer níveis elevados de anticorpos contra as proteínas dos merozoítos, uma resposta imune que é adquirida mais tarde (Gonzales et al., 2020). Efetivamente, os níveis de anticorpos contra *P. falciparum* nas crianças aumentam a cada ano até atingirem os níveis de adulto (Crompton et al., 2010; Weiss et al., 2010). O aumento progressivo dos níveis de anticorpos, desde a infância, em paralelo com a redução progressiva das parasitemias observadas (Rodriguez-Barraquer et al., 2018), sugere que a imunidade anti-parasita começa a desenvolver-se precocemente na infância, em simultâneo com a imunidade anti-doença, ainda que só atinja a sua efetividade anos mais tarde.

A imunidade anti-parasita, porém, é apenas parcialmente eficaz, uma vez que a imunidade completa esterilizante nunca é naturalmente atingida e, apesar de clinicamente imunes, estes indivíduos são portadores assintomáticos de parasitemias crônicas baixas e continuam a transmitir a doença (Galatas et al., 2016; Struik & Riley,

2004). Assim, pode dizer-se que a imunidade natural adquirida protege contra as manifestações clínicas associadas a parasitemia elevada, ou seja, protege contra a malária, mas não protege contra a infecção por *Plasmodium*. O termo semi-imunidade é com frequência empregue na literatura por este motivo. Este fenómeno tem sido atribuído a estratégias de evasão imunitária do parasita, como a grande variabilidade antigénica das proteínas de superfície dos eritrócitos infetados (como as PfEMP1), coletivamente designadas antigénios variáveis de superfície (VSA), porque exibem variação antigénica clonal (Marsh & Kinyanjui, 2006). Além de apresentarem diversidade genética inter-estirpe, os genes que codificam estas proteínas têm várias cópias no genoma do parasita, cuja expressão variam por mecanismos de regulação genética, permitindo-lhes evadir respostas imunes previamente eficazes (Achtman et al., 2005; Marsh & Kinyanjui, 2006). A proteína PfEMP1, por exemplo, é codificada por cerca de 60 genes expressos de forma mutuamente exclusiva (L. H. Miller et al., 2013). Outros mecanismos de evasão propostos incluem a supressão de epítomos, a redundância de estratégias de invasão e citoadesão e a desregulação ativa do sistema imunitário (Crompton et al., 2014; Ly & Hansen, 2019; Schofield & Mueller, 2006).

É provável, no entanto, que a persistência de parasitemia seja em si mesmo importante para a proteção contra a doença, refletindo não uma falência do sistema imunitário, mas o resultado evolutivo de uma cooperação entre o hospedeiro e o parasita (Crompton et al., 2014). Este estado de imunidade clínica na presença de uma parasitemia baixa e crónica, mantida por infeções frequentes repetidas, é designado de premunição (Doolan et al., 2009).

8. Fatores que influenciam a aquisição de imunidade

O padrão de incidência de malária associado à imunidade natural adquirida é observado em regiões de alta transmissão, mas não nas áreas de baixa transmissão (Doolan et al., 2009; Fowkes et al., 2016; Langhorne et al., 2008). De igual modo, as diferenças nos níveis de parasitemia entre crianças e adultos, como resultado da imunidade adquirida, são observadas em áreas alta transmissão, mas não em contexto

de baixa transmissão, observando-se aí níveis de parasitemia mais uniformemente distribuídos entre os grupos etários (Drakeley et al., 2005). Torna-se claro que a intensidade de transmissão (e conseqüente infecção e exposição ao parasita) é determinante no desenvolvimento da imunidade, parecendo existir um limiar de endemicidade necessário para adquirir imunidade à malária numa população.

Adicionalmente, quanto maior a intensidade da transmissão, mais estreita é a faixa etária de maior suscetibilidade à doença. Num estudo que avaliou mais de 2500 casos de malária em hospitais da Tanzânia em regiões com diferentes níveis de endemicidade, a idade média dos doentes era menor nas populações de áreas de maior transmissão (um ano), face às populações menos expostas (cinco anos), indicando nas últimas um atraso na aquisição de imunidade (Reyburn et al., 2005). Resultados semelhantes foram obtidos num estudo longitudinal numa população queniana à medida que a transmissibilidade diminuía (O'Meara et al., 2008).

A sùmula destas observações sugere que um nível significativo de transmissão numa população é necessário para que, resultado da exposição cumulativa e contínua a infecções, seja desenvolvida imunidade, sendo a rapidez com que tal acontece influenciada pela intensidade da transmissão.

Foi sugerido que a base imunológica deste processo é a exposição antigénica cumulativa a múltiplas estirpes de parasita permitindo, ao fim de algum tempo, adquirir um repertório suficientemente vasto de respostas imunes específicas contra antigénios muito variáveis que conduza a imunidade trans-estirpe (Ly & Hansen, 2019). Esta visão contextualiza as observações de imunidade estirpe-específica feitas no decurso da malarioterapia (Jeffery, 1966). Com efeito, a presença de parasitemia assintomática policlonal foi associada em estudos longitudinais a menor risco de desenvolver malária, face a parasitemia por apenas uma estirpe (Bereczky et al., 2007).

Contudo, a quantificação precisa da exposição cumulativa necessária para o desenvolvimento de imunidade na população, em termos de nível de endemicidade ou intensidade de transmissão, não está estabelecida (Fowkes et al., 2016). A imunidade geralmente não é adquirida em contexto de transmissão instável (Struik & Riley, 2004). Perante níveis intermédios ou baixos de transmissão, a incidência de malária pode

diminuir na idade adulta, sugerindo a aquisição de algum grau de proteção, no entanto a imunidade clínica na população não é atingida e continuam a ocorrer episódios de malária, incluindo doença grave, em todas as idades (Kleinschmidt & Sharp, 2001).

Não obstante, o desenvolvimento da INA não é totalmente explicado pelo número total de infeções ou pela exposição cumulativa a parasitemia e é provavelmente multifatorial (Fowkes et al., 2016),

Um importante estudo observacional na Indonésia põe este facto em evidência quando um conjunto de transmigrantes javaneses não imunes emigram para uma zona de elevada endemicidade na Indonésia (Papua) e, após um a dois anos de residência, a frequência de episódios sintomáticos e graves de malária era menor nos adultos do que nas crianças da população (J. K. Baird, 1998). Adicionalmente, estes adultos pareciam adquirir imunidade após quatro infeções, com um OR de 3,2 para ausência de febre à quarta infeção, intimamente associado a níveis mais baixos de parasitemia (J. K. Baird et al., 2003). Estas observações sugerem que, perante as mesmas condições de exposição, os adultos adquirem imunidade anti-parasita mais rapidamente do que as crianças e o número de infeções necessário para atingir imunidade pode ser mais reduzido do que inicialmente sugerido pelo período de tempo necessário para o desenvolvimento da INA nas crianças. Desta forma, a idade parece influenciar também a aquisição de imunidade, atuando como fator limitante nas crianças, o que pode refletir a maturação incompleta do sistema imunitário ou outras alterações fisiológicas (Rodriguez-Barraquer et al., 2018). Os migrantes javaneses adultos desenvolveram respostas humorais anti-GPI mais altas, rápidas e duradouras do que crianças (Hudson Keenihan et al., 2003). O facto de a endotoxina GPI ser um carboidrato e as crianças pequenas serem intrinsecamente ineficientes a desenvolver respostas contra carboidratos pode explicar em parte esta observação (Schofield & Mueller, 2006). O desenvolvimento pubertário, por exemplo, pode ser importante na aquisição de imunidade, já que os níveis de testosterona e DHEAS foram associados a resistência a *P. falciparum*, mesmo quando corrigidos para a idade (Kurtis et al., 2001).

Foi demonstrado que a idade e o nível de exposição influenciam independentemente a apresentação de malária grave (Reyburn et al., 2005) e a aquisição de imunidade, tanto anti-doença como anti-parasita (Rodriguez-Barraquer et al., 2018). O modelo

matemático de transmissão de Filipe *et al* (2007), previamente mencionado, corrobora esta visão, mas sugere que o desenvolvimento da imunidade anti-doença parece estar mais dependente da exposição e a imunidade anti-parasita mais dependente da idade (Filipe et al., 2007). Esta observação está em linha com a visão de que o longo período necessário para desenvolver imunidade natural anti-parasita nas crianças é explicado por limitações fisiológicas da idade, relacionadas com a maturação do sistema imunitário, e não por necessidade de uma exposição cumulativa de vários anos.

Além da idade e da exposição cumulativa, outros fatores intrínsecos do parasita e do hospedeiro, a nível populacional e individual, provavelmente influenciam a aquisição de imunidade, explicando diferenças no ritmo de aquisição de imunidade em diferentes populações (Fowkes et al., 2016).

9. Longevidade da imunidade

Apesar de altamente eficaz na proteção contra malária nos habitantes de regiões de alta endemicidade, é amplamente reconhecido que a INA se perde quando o indivíduo abandona uma área endémica ou quando a intensidade de transmissão na população diminui (Ashley & White, 2014; Doolan et al., 2009), ou seja, na ausência de exposição continuada à infeção pelo parasita.

Um exemplo paradigmático decorreu nas montanhas de Madagáscar, área de alta endemicidade até aos anos 50 e 60, quando um programa de controlo permitiu interromper a transmissão de malária. No entanto, com o alívio das medidas, a malária ressurgiu numa epidemia com mortalidade significativa (Romi et al., 2006). De facto, vários estudos posteriores comprovam que a redução da transmissão numa população, por via de medidas de controlo, perturba a imunidade natural adquirida e conduz ao reaparecimento e predomínio de malária em idades mais avançadas (Fowkes et al., 2016; Galatas et al., 2016; O’Meara et al., 2008), deslocando o risco de morbimortalidade para o período imediatamente após a interrupção das medidas (Schofield & Mueller, 2006). Também foi documentado o aumento dos níveis de parasitemia e da suscetibilidade a doença grave em crianças no contexto de redução

da transmissão (Snow & Marsh, 2002). Estas observações sugerem a existência de um limiar de exposição necessário para manter imunidade à malária em termos populacionais, que pode ser cruzado com a diminuição dos níveis de transmissão, resultando paradoxalmente no aumento de casos e de mortalidade por perda da imunidade natural adquirida. Tal efeito pode resultar de intervenções de Saúde Pública, sendo iminentemente relevante quando se consideram e planeiam programas de controlo da malária em áreas de alta endemicidade.

À luz destas observações epidemiológicas, a INA é classicamente descrita como sendo de curta duração na ausência de contacto mantido com o parasita (Langhorne et al., 2008; Struik & Riley, 2004). Alguns autores sugeriram uma longevidade de um ou dois anos, com base no tempo de persistência de parasitemia na evolução natural da infeção por *Plasmodium*, porém este modelo está fracamente documentado (Deloron & Chougnnet, 1992) e assente sobretudo em dados de malarioterapia (Ashley & White, 2014). Sama *et al* (2004) estimaram entre dois a quatro anos a duração de parasitemia após interrupção da transmissão em áreas endémicas, e séries de casos esporádicos de malária revelam persistência de parasitemia até dez anos (Ashley & White, 2014).

Na realidade, a rapidez com que a imunidade se dissipa na ausência de exposição permanece desconhecida, com estudos que apontam para que a imunidade a doença sintomática seja rapidamente perdida e outros que sugerem a presença de imunidade duradoura, particularmente contra as formas graves da doença (Galatas et al., 2016). Nesse sentido, uma análise mais detalhada da epidemia do ressurgimento de malária em Madagáscar, revela que, perante igual nível de exposição e incidência de parasitemia, os indivíduos com mais de 40 anos, isto é, que viveram durante o período em que ainda havia alta transmissão, foram muito mais resistentes ao desenvolvimento de malária, demonstrando um risco de febre cerca de 50% menor que os indivíduos mais jovens. Considerando apenas os indivíduos com menos de 40 anos, não houve diferenças estatisticamente significativas na frequência de episódios febris, efetivamente demonstrando que este efeito não era mediado pela idade, mas sim por exposição prévia à infeção (Deloron & Chougnnet, 1992). Estes resultados sugerem que, apesar de a imunidade a nível populacional ter sido perdida, uma percentagem significativa de indivíduos manteve proteção apesar de 30 anos sem

exposição a novas infeções, largamente contrariando uma visão de perda rápida e completa de imunidade.

O modelo matemático de transmissão, previamente mencionado, que reproduziu com sucesso os padrões epidemiológicos de infeção nas regiões de alta endemicidade, permitiu também estimar a longevidade da imunidade. De acordo com este modelo, a imunidade anti-doença deve durar no mínimo cinco anos, e a imunidade anti-parasita parece mais duradoura, persistindo pelo menos 20 após a sua aquisição (Filipe et al., 2007).

Dada a importância dos anticorpos contra a fase eritrocítica na imunidade natural adquirida, particularmente na imunidade anti-parasita, vários trabalhos procuram avaliar a longevidade da seropositividade de diferentes anticorpos. Extensa evidência sugere que os anticorpos são de curta-duração, diminuindo drasticamente ao fim de três a nove meses após eliminação da parasitemia (Achtman et al., 2005; Kinyanjui et al., 2007; Weiss et al., 2010). Também foi demonstrado que a prevalência de anticorpos diminui significativamente aquando da redução da transmissão numa população, particularmente nas crianças (Diop et al., 2014). De facto, a resposta humoral na malária parece ser menos duradoura que noutras infeções (Achtman et al., 2005; Ly & Hansen, 2019). Por outro lado, existem estudos que demonstram a persistência de alguns anticorpos após vários anos sem exposição à infeção (Deloron & Chougnnet, 1992; Fowkes et al., 2016; Wipasa et al., 2010).

Os resultados heterogéneos sobre a longevidade das respostas humorais refletem provavelmente a complexidade e diversidade de mecanismos responsáveis pela imunidade natural adquirida. É provável que a presença de mecanismos e respostas de curta duração coexista com outros de maior longevidade, explicando a observação epidemiológica de que, apesar da imunidade completa se perder na ausência de exposição e parasitemia, algum grau de imunidade é mantido. Como exemplo, um estudo numa população de crianças quenianas demonstrou que anticorpos anti-merozoíto opsonizantes se perdem rapidamente (semi-vida de um a dois meses), mas anticorpos fixadores de complemento e anticorpos contra variantes patogénicas de PfEMP1 persistem pelo menos três anos (Mugenyi et al., 2017). Não obstante, mais

investigação nesta área é necessária até compreender quais os mecanismos que se perdem, quando se perdem e que fatores influenciam a persistência de imunidade (Langhorne et al., 2008).

Note-se também que a identificação de anticorpos de longa duração não se correlaciona necessariamente com imunidade, uma vez que o significado clínico desses anticorpos carece de demonstração. Tal necessita de estudos prospectivos que associem anticorpos específicos a imunidade, já que estudos seccionais podem apenas refletir infecção atual ou recente e anticorpos de curta duração, produzindo resultados confundidores (Achtman et al., 2005; Schofield & Mueller, 2006). Adicionalmente, além da prevalência de anticorpos, também o seu título merece consideração, e estudos recentes suportam a hipótese de que existe um limiar acima do qual níveis de anticorpos se tornam protetores (King et al., 2015; Stanisic et al., 2015). Anticorpos neutralizantes contra merozoítos, por exemplo, só se tornam eficazes em grande concentração (Gonzales et al., 2020).

A infecção por *P. falciparum* e *P. vivax* em humanos é capaz de induzir células B de memória (Ndungu et al., 2013; Weiss et al., 2010; Wipasa et al., 2010) que parecem persistir mais tempo detetáveis que os anticorpos (Ndungu et al., 2013; Wipasa et al., 2010). Porém, alguns estudos sugerem que a prevalência destas células em indivíduos expostos é baixa (Galatas et al., 2016), e a capacidade da malária para induzir células de memória de longa duração tem sido disputada (Fowkes et al., 2016; Langhorne et al., 2008; Struik & Riley, 2004). Está bem documentado que a infecção por *Plasmodium* promove desregulação dos linfócitos T e B como meio de evadir o sistema imunitário (Crompton et al., 2014) e a extensa interação dos parasitas e dos eritrócitos infetados com linfócitos T provavelmente suprime ativamente ou indiretamente mecanismos de memória (Langhorne et al., 2008). Crescente evidência mostra que a exposição repetida à infecção induz a expansão de populações de células B de memória fenotipicamente “atípicas” (Fowkes et al., 2016), funcionalmente menos responsivas (Portugal et al., 2015), que exibem recetores inibitórios e podem competir com as células B clássicas (Gonzales et al., 2020). Estas células podem interferir com a aquisição de memória imunitária na infecção por *Plasmodium*, porém o seu papel é ainda incerto (Ly & Hansen, 2019). Crescente evidência parece, assim, suportar que o

desenvolvimento e manutenção de memória humoral na malária está comprometido, sendo ainda necessária mais investigação neste campo (Ly & Hansen, 2019).

Estudos longitudinais suportam a utilidade de anticorpos contra antígenos de *Plasmodium*, particularmente proteínas dos merozoítos, como biomarcadores de imunidade (Cutts et al., 2014; Dent et al., 2015; Fowkes et al., 2010). Não obstante, não existem atualmente anticorpos ou outro tipo de biomarcadores validados e consensualmente aceites como correlativos de imunidade (Fowkes et al., 2016; Galatas et al., 2016; Proietti et al., 2020; Teo et al., 2016), o que dificulta aferir a real longevidade da imunidade natural adquirida ou a suscetibilidade de um indivíduo ou população a contrair malária.

Dada a atual compreensão da imunidade natural adquirida, é improvável que o título de um único anticorpo seja suficiente para prever o grau de proteção, pelo que estudos mais complexos e abrangentes têm sido desenvolvidos (Valletta & Recker, 2017). Proietti *et al* (2020) utilizaram um *microarray* com mais de mil de antígenos de *P. falciparum* e métodos de *machine learning* para procurar uma assinatura molecular de imunidade em crianças do Gana, e identificaram um conjunto de 15 anticorpos que coletivamente permitiram prever imunidade à malária com boa sensibilidade e especificidade. Este estudo, apesar de carecer de validação noutras populações com diferente endemicidade, idade e origem geográfica, ilustra o potencial da era da biologia “ômica” e do *big-data*, proporcionada pelos avanços tecnológicos da última década, no estudo de sistemas complexos como a imunidade à malária (Loiseau et al., 2020). Investigação nesta área poderá abrir caminho ao desenvolvimento de testes *point-of-care* baseados numa assinatura de imunidade, que poderão ser úteis também em países não endémicos para avaliar o risco de malária em indivíduos previamente expostos.

Até lá, o único sólido ponto de partida para determinar a longevidade da imunidade natural adquirida e a real suscetibilidade à malária nos imigrantes de regiões de alta endemicidade é a observação epidemiológica.

10. Malária importada em imigrantes de países endémicos

A malária nos países não endémicos é uma doença do viajante. Como previamente mencionado, a incidência de malária nestes países está relacionada com as ligações que estabelecem com países endémicos e com a prevalência da infeção nesses países. De facto, é na Europa que a malária importada tem maior impacto (Tatem et al., 2017), sendo a principal causa de mortalidade associada a doenças do viajante (Grobusch et al., 2021).

A mortalidade da malária importada é cerca de 0,3-0,6% (Herrador et al., 2019; Jelinek et al., 2002; Kendjo et al., 2019; Mace et al., 2021). O aumento progressivo do risco de mortalidade e doença grave com a idade está bem demonstrado (Checkley et al., 2012; Fonseca et al., 2014; Herrador et al., 2019; Mascarello et al., 2008; Phillips et al., 2009; Romi et al., 2006; Wångdahl et al., 2019). Paralelamente, alguns estudos também identificam risco aumentado de doença grave em crianças, particularmente abaixo dos cinco anos de idade (Angelo et al., 2017; Ladhani et al., 2007; Wångdahl et al., 2019), e grávidas (Käser et al., 2015).

Entre os viajantes para países endémicos, duas populações com diferentes características merecem ser distinguidas. Por um lado, indivíduos naturais dos países não endémicos, que viajam habitualmente em turismo, trabalho ou voluntariado (Jelinek et al., 2002; Romi et al., 2006). Por outro lado, imigrantes de países endémicos que vivem em países não endémicos e viajam ao seu país natal para visitar amigos e familiares, comumente designados na literatura por *Visiting Friends and Relatives* (VFR) (Pavli & Maltezou, 2010). A sua residência prévia em países endémicos faz desta última uma população de particular interesse, uma vez que podem, teoricamente, usufruir de um estado de maior proteção contra a doença por imunidade previamente adquirida. Procuraremos responder a esta questão com dados epidemiológicos, interpretados à luz do conhecimento atual da imunidade natural adquirida nos países endémicos.

10.1. VFR como grupo de risco para infeção

Os imigrantes VFR representam cerca de metade dos casos de malária importada a nível global, de acordo com dados do programa de vigilância *GeoSentinel* (Angelo et al., 2017) e a nível europeu, de acordo com dados do programa de vigilância EuroTravNet (Grobusch et al., 2021; Warne et al., 2014). Existe variação considerável entre trabalhos, mas dados de alguns países sugerem proporções superiores, com VFR a representar cerca de 60-70% dos casos em Itália (Mascarello et al., 2008; Romi et al., 2006), 65-80% no Reino Unido (Smith et al., 2008; Wagner et al., 2014), 72% em França (Kendjo et al., 2019), 70% em Espanha (Herrador et al., 2019) e 73% nos Estados Unidos da América (Mace et al., 2021).

Um ponto importante sobre estes estudos é que analisam apenas os viajantes diagnosticados com malária, e não a totalidade dos viajantes. Assim, ainda que comparações entre as populações possam ser feitas, não pode ser inferida a incidência de malária nesta população, comparativamente com os restantes viajantes, porque o denominador é desconhecido. Um estudo cruzou dados de vigilância da malária no Reino Unido com estatísticas de viajantes para África Ocidental e estimou uma incidência substancialmente superior de casos de malária em VFR comparativamente com outros viajantes (Behrens et al., 2008). Porém, estão em falta mais estudos desta natureza para melhor caracterizar a real incidência relativa de malária nestas populações.

A proporção de casos em VFR aumentou substancialmente a partir da década de 90 (Baas et al., 2006; Kendjo et al., 2019; Monge-Maillo & López-Vélez, 2012; Romi et al., 2006; Schlagenhauf et al., 2003), o que pode ser relacionado com maior acessibilidade de viagens internacionais (Angell & Cetron, 2005) associado a um considerável influxo de imigrantes de países endémicos (Odolini et al., 2012; Pavli & Maltezou, 2010). De facto, entre 1993 e 2006, o número de viagens do Reino Unido para África Ocidental aumentou 2,3 vezes, com um aumento de cinco vezes em VFR (Behrens et al., 2008). A proporção de casos causados por *P. falciparum* também aumentou (Smith et al., 2008).

O peso dos VFR na medicina do viajante não é específico da malária, já que outras doenças do viajante são também mais frequentemente observadas em VFR,

nomeadamente outras doenças febris, parasitoses intestinais, infeções sexualmente transmitidas, tuberculose e outras doenças respiratórias (Leder et al., 2006). De facto, entre os doentes que se apresentam com patologia do viajante, a proporção de VFR tem aumentado continuamente desde 1998, enquanto a proporção de turistas diminuiu (Grobusch et al., 2021). Deste modo, esta tem sido considerada por muitos uma população de risco e várias explicações têm sido avançadas (Bacaner et al., 2004; Leder et al., 2006, 2013).

No que respeita à malária, os imigrantes VFR têm padrões de viagem que aumentam a sua exposição à infeção. Viajam mais frequentemente para países onde a malária é endémica (os seus países de origem), nomeadamente para África subsariana (LaRocque et al., 2013; Leder et al., 2006; Smith et al., 2008), onde são adquiridas a maioria das infeções (Angelo et al., 2017; Grobusch et al., 2021).

Adicionalmente, quando comparados com outros viajantes que se deslocam a esses países, viajam para zonas de maior transmissão (Bacaner et al., 2004; Valerio et al., 2003), particularmente zonas rurais, frequentam espaços com piores condições de proteção e sem ar condicionado (Angell & Cetron, 2005; Pavli & Maltezos, 2010; Schlagenhauf et al., 2003), ficam geralmente em casas dos locais (Pavli et al., 2009) e têm maior proximidade com a população nativa (Angell & Cetron, 2005; Bacaner et al., 2004). Estes indivíduos têm também estadias significativamente mais longas (Angell & Cetron, 2005; Leder et al., 2006; Pavli et al., 2009), aumentando assim a sua exposição ao risco de infeção. De facto, em várias séries de malária importada na Europa, a duração média da viagem em VFR foi de cinco a seis semanas, enquanto a de turistas foi de duas a quatro semanas (Bouchaud et al., 2005; Kendjo et al., 2019; Valerio et al., 2003). Num conjunto de indivíduos que se apresentaram em consulta do viajante nos Estados Unidos, entre 2009 e 2011, a duração prevista da viagem foi de 25 dias em VFR e 14 dias em não-VFR (LaRocque et al., 2013).

Acresce ao exposto que os imigrantes VFR também procuram menos frequentemente aconselhamento pré viagem, representando uma pequena fração dos indivíduos observados em consulta do viajante (Ferrara et al., 2019; Pavli et al., 2009). Entre 1997 e 2004, dados do GeoSentinel mostram que apenas 16% dos VFR doentes tinham

recorrido à consulta do viajante, comparativamente com 62% dos turistas, valor que subiu para 18% entre 2007 e 2011 (Leder et al., 2006, 2013). Também os estudos na Europa corroboram esta diferença, com a proporção de doentes que não procuraram aconselhamento pré-viagem a ser quatro vezes superior em VFR (Siikamäki et al., 2013; Warne et al., 2014).

A população de VFR tem também pior adesão a medidas preventivas de qualquer tipo (Bouchaud et al., 2005), como o uso de redes mosquiteiras (Pistone et al., 2014; Volkman et al., 2020) e a quimioprofilaxia. Inquéritos em aeroportos estimaram a taxa de utilização de quimioprofilaxia em VFR em 53-61% (Behrens & Alexander, 2013; Wieten et al., 2013). Diferentes séries de casos de malária importada revelaram que o número de doentes que reportam ter tomado alguma quimioprofilaxia é significativamente menor nos imigrantes VFR que nos outros viajantes (Jelinek et al., 2002; Robinson et al., 2001; Smith et al., 2008; Vliegthart-Jongbloed et al., 2013), ainda mais quando considerada a toma regular e o cumprimento do esquema na sua totalidade (Pistone et al., 2014; Romi et al., 2006; Siikamäki et al., 2013; Valerio et al., 2003; Volkman et al., 2020), evidenciando problemas de *compliance* nesta população. Algumas séries avaliaram também a qualidade da prescrição de quimioprofilaxia efetuada, tendo concluído que em 30 a 76% dos doentes tinha sido prescrito um fármaco inadequado ao perfil de resistências do destino (Odolini et al., 2012; Robinson et al., 2001; Siikamäki et al., 2013). A eficácia da quimioprofilaxia, quando apropriada e cumprida, está bem documentada na prevenção de malária grave, sobretudo por *P. falciparum* (Vliegthart-Jongbloed et al., 2013).

A falta de aconselhamento pré-viagem e de adesão a medidas preventivas nos imigrantes tem sido explicada pela menor acessibilidade aos cuidados de saúde e medicação, pela preocupação com efeitos adversos esperados ou previamente experienciados, pelas barreiras de comunicação/linguísticas e pela perceção errada do risco (Ahluwalia et al., 2020; Angell & Cetron, 2005; Bacaner et al., 2004; Pavli & Maltezou, 2010). De facto, crenças de imunidade contra a malária são comuns entre viajantes nascidos em África (Bacaner et al., 2004; Pavli & Maltezou, 2010; Smith et al., 2008), que tendem a desvalorizar as consequências clínicas da infeção, provavelmente em função da sua experiência prévia em áreas endémicas (Angell & Cetron, 2005;

Smith et al., 2008). Aqueles que viajam para zonas rurais, os que têm estadias mais longas e os mais jovens também demonstram pior adesão a quimioprofilaxia (Ahluwalia et al., 2020).

Torna-se claro que os imigrantes VFR têm padrões de viagem e comportamentos que lhes conferem um risco aumentado de infeção e, pelo facto de representarem uma porção significativa dos casos de malária importada, têm sido considerados um grupo de risco.

10.2. Imunidade parcial em VFR

Apesar do risco aumentado de infeção, vários estudos mostram que a taxa de letalidade da malária nos VFR é significativamente menor, sendo pelo menos oito vezes superior nos não-VFR (Checkley et al., 2012; Jelinek et al., 2002; Matteelli et al., 1999; Phillips et al., 2009; Romi et al., 2006; Smith et al., 2008). Paralelamente, também foi demonstrado que a proporção de casos de malária com doença grave é significativamente menor nos imigrantes VFR (Bouchaud et al., 2005; Jelinek et al., 2002; Matteelli et al., 1999; Phillips et al., 2009; Pistone et al., 2014; Vliegenthart-Jongbloed et al., 2013). O grau de trombocitopenia e anemia, associados a maior gravidade de doença (Phillips et al., 2009), são também menores nos VFR infetados (Pistone et al., 2014), tal como a duração da febre (Bouchaud et al., 2005; Mascarello et al., 2008) e o tempo de internamento (Phillips et al., 2009).

Assim, apesar de suscetível à doença, esta população parece apresentar maior proteção contra manifestações graves de malária, o que sugere a persistência de algum grau de imunidade previamente adquirida. Estes dados estão em linha com as observações anteriormente descritas no contexto do ressurgimento de malária em regiões onde esta tinha sido controlada, como nas montanhas de Madagáscar (Deloron & Chougnnet, 1992). Para mais, os traços genéticos protetores, prevalentes nas regiões historicamente endémicas, contribuem provavelmente para a proteção em imigrantes VFR (Bouchaud et al., 2005).

Adicionalmente, alguns estudos avaliaram os níveis de parasitemia à admissão que se revelaram também significativamente mais baixos em imigrantes VFR (Bouchaud et al.,

2005; Mascarello et al., 2008; Pistone et al., 2014), sugerindo que este efeito protetor seja mediado por imunidade anti-parasita. Os imigrantes africanos, comparativamente aos viajantes europeus, demonstraram também níveis de anticorpos contra *P. falciparum* após infecção significativamente superiores (Bouchaud et al., 2005; Yman et al., 2019), indiciando a persistência de memória imunitária residual intensificada pela reexposição. Os níveis de anticorpos diminuíram rapidamente após duas semanas em todos os viajantes, mas permaneceram duas a nove vezes mais elevados nos imigrantes após um ano de seguimento (Yman et al., 2019).

É interessante verificar que este efeito protetor poderá ser influenciado pelo tempo de residência dos imigrantes nos países não endêmicos. Um estudo em Itália comparou os casos em dois grupos de VFR, um que residia em Itália em média há 5,7 anos e outro 8,3 anos. Verificou-se que os casos no segundo grupo apresentaram níveis médios de parasitemia mais elevados, bem como níveis de plaquetas e hemoglobina mais baixos (Mascarello et al., 2009), sugerindo que a proteção é menor nos indivíduos que imigraram há mais tempo, isto é, que estão há mais tempo sem exposição. Não obstante, os dois grupos foram registados em períodos diferentes (1990-1994 vs 2000-2004), pelo que a presença de fatores confundidores é possível. Estudos adicionais que avaliem o impacto desta variável estão em falta e constituem uma importante linha de investigação.

Outro aspeto que merece consideração são as crianças desta população. Cerca de 15-20% dos casos de malária importada ocorrem em crianças (Ladhani et al., 2007). Estas demonstram maior incidência de doença grave, particularmente abaixo dos cinco anos de idade (Angelo et al., 2017; Ladhani et al., 2007; Wångdahl et al., 2019), bem como pior adesão a quimioprofilaxia (Ahluwalia et al., 2020). É sabido que os VFR viajam mais frequentemente com crianças comparativamente a outros grupos de viajantes (Bacaner et al., 2004; Kendjo et al., 2019; Leder et al., 2006; Pavli & Maltezos, 2010). Com efeito, 80% das crianças infetadas são VFR (Angelo et al., 2017). As crianças VFR representam um subgrupo de risco porque partilham os padrões e comportamentos de risco das populações VFR mas podem não beneficiar dos efeitos protetores deste grupo, uma vez que podem ter nascido nos países não endêmicos e não ter sido previamente expostas à infecção. No entanto, dados do GeoSentinel de 2003 a 2016

mostram que 65% das crianças VFR com malária tinham nascido no país dos pais (Angelo et al., 2017). Estas crianças podem permanecer vulneráveis porque, mesmo as que nasceram em países endémicos, provavelmente abandonaram o seu país antes de conseguirem concluir a aquisição de imunidade, já que, como previamente referido, a idade é um fator determinante para aquisição de imunidade, particularmente dos mecanismos anti-parasita.

10.3. Profilaxia da malária em VFR

A profilaxia da malária envolve geralmente medidas pessoais de controlo de vetor e quimioprofilaxia. As medidas de controlo de vetor, como os repelentes, as roupas impregnadas com permetrina e as redes impregnadas com inseticida, são eficazes na prevenção da picada do mosquito (Bacaner et al., 2004) e devem ser recomendadas a todos os viajantes para áreas endémicas (Delaigue et al., 2020). Os fármacos mais utilizados em quimioprofilaxia são atovaquona-proguanilo, mefloquina e doxiciclina (Calleri, 2014). A decisão de iniciar quimioprofilaxia pressupõe que o benefício da prevenção das complicações graves da doença se sobrepõe ao risco de efeitos adversos graves, estimado em 1/10,000 (Delaigue et al., 2020). Prever o risco de infeção nos viajantes é complexo e influenciado pela endemicidade do destino, sazonalidade e duração da estadia (Calleri, 2014). No entanto, entre viajantes para África Subsariana, onde transmissão é mais elevada e *P. falciparum* mais prevalente, a generalidade das orientações é consensual na recomendação de quimioprofilaxia (Calleri, 2014), como indicado pelas recém publicadas *guidelines* francesas (Delaigue et al., 2020), país europeu onde se registam mais casos de malária importada.

Os imigrantes africanos que visitam os seus países de origem são uma população dominante e crescente no volume de viagens para África subsariana (Behrens et al., 2008) e uma proporção significativa dos casos de malária importada. Apesar de beneficiarem de maior proteção contra doença grave enquanto grupo, casos de malária grave e fatalidades em VFR continuam a ocorrer e, uma vez que têm comportamentos e padrões de viagem que aumentam o risco de infeção, a prescrição de quimioprofilaxia na maioria das situações provavelmente é adequada. Não obstante, são necessários mais estudos para determinar a real incidência de malária

grave nos viajantes VFR e o balanço entre o maior risco de infecção e a menor suscetibilidade a doença grave.

É importante ressaltar que o grupo VFR é, na verdade, uma população heterogênea, que compreende indivíduos oriundos de países com diferentes graus de endemicidade, imigrantes recém-chegados e de longa data e muitas vezes os seus filhos. Deste modo, com base no atual entendimento da aquisição e longevidade da imunidade natural, é provável que existam indivíduos com diferentes graus de imunidade e, conseqüentemente, subgrupos suficientemente protegidos em que a quimioprofilaxia possa ser dispensada. Contudo, estão em falta estudos que analisem o impacto de variáveis dentro das populações de viajantes VFR.

Em primeiro lugar, a população VFR é geralmente caracterizada por indivíduos oriundos de países endêmicos como um todo. Porém, a aquisição de imunidade está largamente dependente da endemicidade, e não ocorre em áreas endêmicas onde a transmissão é baixa e instável. Assim, é plausível que a estratificação dos imigrantes com base na endemicidade da sua região de origem possa ter utilidade. Note-se que, no mesmo país, podem existir regiões com diferentes intensidades de transmissão, e que esta pode variar ao longo do tempo, acrescentando complexidade a esta análise. A epidemiologia da malária nas regiões endêmicas tem-se modificado, com redução significativa da transmissão em muitas áreas previamente consideradas de alta transmissão (World Health Organization, 2015), o que reduz o risco de infecção para os viajantes, mas também pode, por outro lado, comprometer a aquisição de imunidade nas populações locais e potenciais futuros emigrantes.

Em segundo lugar, a idade é também um importante fator na aquisição de imunidade e, ainda que as crianças com mais de cinco anos em áreas de alta endemicidade estejam relativamente protegidas de doença grave, a imunidade anti-parasita protetora dos adultos só é adquirida na adolescência, pelo que é provável que a idade de imigração possa influenciar também a proteção. De facto, as crianças parecem ser um grupo de risco para malária, mesmo entre VFR.

Em terceiro lugar, existe alguma evidência que indivíduos que emigraram há mais tempo podem estar menos protegidos (Mascarello et al., 2009), pelo que é possível

que o tempo de residência nos países não endêmicos possa ser uma variável importante. Simultaneamente, como a manutenção de imunidade parece estar relacionada com a continuidade de exposição ao parasita, talvez a frequência com que viajam possa ter influência no grau de proteção. Estas são hipóteses de estudo que merecem ser alvo de investigação.

Por fim, a identificação de biomarcadores de imunidade poderá, no futuro, vir a ser uma ferramenta útil na estratificação de risco de malária grave em viajantes com exposição prévia à infecção.

Até que exista mais evidência que permita validar fatores de proteção e estratificar o risco nos viajantes VFR, será prudente reconhecê-los como um grupo de risco para infecção e continuar a recomendar quimioprofilaxia independente da sua naturalidade. Simultaneamente, a baixa adesão às consultas de aconselhamento pré-viagem e *compliance* de medidas profiláticas deve ser encarada como preocupante e combatida com intervenções direcionadas às comunidades de imigrantes, sensibilizando-os para os riscos associados à infecção e para a adoção de medidas preventivas. Deve ser reforçada a importância da toma correta da quimioprofilaxia, e pode ser útil preferir moléculas mais baratas, como a mefloquina e doxiciclina, com vista a aumentar a adesão (Angell & Cetron, 2005; Bacaner et al., 2004; Pavli & Maltezos, 2010; Smith et al., 2008).

11. Conclusão

Os indivíduos que nascem em regiões onde a transmissão de malária é alta e estável adquirem progressivamente imunidade à doença, de tal forma que o risco de mortalidade é limitado às crianças pequenas e os episódios sintomáticos diminuem ao longo da infância e da adolescência. Os adultos usufruem de imunidade clínica à doença, largamente determinada por respostas humorais contra a fase eritrocítica da infecção, que limitam os níveis de parasitemia, apesar de permanecerem suscetíveis a infecção assintomática.

A manutenção desta imunidade depende da exposição frequente a infecção, ainda que o nível de exposição necessário seja desconhecido. Assim, quando estes indivíduos imigram para países não endêmicos, têm risco de adquirir malária quando regressam ao seu país natal para visitar amigos e familiares. No entanto, algum grau de imunidade persiste, na medida em que a taxa de letalidade e de doença grave são significativamente menores nesta população de viajantes imigrantes, comparativamente aos viajantes naturais de países não endêmicos, ainda que casos graves e fatalidades também ocorram nesta população. Paralelamente, estes indivíduos parecem ter maior risco de infecção em virtude dos seus padrões de viagem e pior adesão a medidas preventivas, representando uma proporção crescente e maioritária dos casos de malária importada em muitos países desenvolvidos. Deste modo, enquanto população e por sistema, os imigrantes de países endêmicos não podem ser considerados imunes, e devem ser alvo das mesmas medidas de profilaxia que os restantes viajantes, em especial os grupos de reconhecida vulnerabilidade, como as crianças, as grávidas e os mais velhos.

Não obstante, tem de ser reconhecido menor risco de doença grave nesta população, decorrente provavelmente de memória imunitária residual e de fatores genéticos. A investigação futura deve utilizar o conhecimento sobre a aquisição e a manutenção de imunidade natural em áreas endêmicas para identificar variáveis que podem influenciar o grau de imunidade neste grupo heterogéneo de indivíduos e definir as subpopulações mais protegidas. A endemicidade da região de origem, a idade de

imigração, o tempo desde a imigração e a frequência de viagens ao país de origem são potenciais variáveis a investigar.

Adicionalmente, estão em falta biomarcadores robustos de imunidade que poderiam ajudar a esclarecer o risco individual e abrir caminho a recomendações personalizadas de profilaxia.

Apesar da extensa investigação, muito sobre os mecanismos de imunidade natural adquirida contra o parasita e a doença, nomeadamente no que respeita à sua longevidade e manutenção, permanece ainda desconhecido.

12. Bibliografia

- Achtman, A. H., Bull, P. C., Stephens, R., & Langhorne, J. (2005). Longevity of the immune response and memory to blood-stage malaria infection. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 297, 71–102. https://doi.org/10.1007/3-540-29967-x_3
- Ahluwalia, J., Brooks, S. K., Weinman, J., & Rubin, G. J. (2020). A systematic review of factors affecting adherence to malaria chemoprophylaxis amongst travellers from non-endemic countries. *Malaria Journal*, 19(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s12936-020-3104-4>
- Aidoo, M., Terlouw, D. J., Kolczak, M. S., McElroy, P. D., ter Kuile, F. O., Kariuki, S., Nahlen, B. L., Lal, A. A., & Udhayakumar, V. (2002). Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. *Lancet*, 359(9314), 1311–1312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08273-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08273-9)
- Alonso, P. L., Sacarlal, J., Aponte, J. J., Leach, A., Macete, E., Aide, P., Sigauque, B., Milman, J., Mandomando, I., Bassat, Q., Guinovart, C., Espasa, M., Corachan, S., Lievens, M., Navia, M. M., Dubois, M. C., Menendez, C., Dubovsky, F., Cohen, J., ... Ballou, W. R. (2005). Duration of protection with RTS,S/AS02A malaria vaccine in prevention of Plasmodium falciparum disease in Mozambican children: Single-blind extended follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*, 366(9502), 2012–2018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67669-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67669-6)
- Angell, S. Y., & Cetron, M. S. (2005). Health disparities among travelers visiting friends and abroad. *Annals of Internal Medicine*, 142(1), 67–72. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00013>
- Angelo, K. M., Libman, M., Caumes, E., Hamer, D. H., Kain, K. C., Leder, K., Grobusch, M. P., Hagmann, S. H., Kozarsky, P., Laloo, D. G., Lim, P. L., Patimeteeporn, C., Gautret, P., Odolini, S., Chappuis, F., Esposito, D. H., Javelle, E., Castelli, F., Matteelli, A., ... Borwein, S. (2017). Malaria after international travel: A GeoSentinel analysis, 2003-2016. *Malaria Journal*, 16(1), 293. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-1936-3>
- Ashley, E. A., Pyae Phyo, A., & Woodrow, C. J. (2018). Malaria. *Lancet*, 391(10130), 1608–1621. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30324-6)
- Ashley, E. A., & White, N. J. (2014). The duration of Plasmodium falciparum infections. *Malaria Journal*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-500>
- Autino, B., Noris, A., Russo, R., & Castelli, F. (2012). Epidemiology of malaria in endemic areas. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 4(1). <https://doi.org/10.4084/MJHID.2012.060>
- Baas, M. C., Wetsteyn, J. C. F. M., & van Gool, T. (2006). Patterns of imported malaria at the Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. *Journal of Travel Medicine*, 13(1), 2–7. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2006.00003.x>

- Bacaner, N., Stauffer, B., Boulware, D. R., Walker, P. F., & Keystone, J. S. (2004). Travel medicine considerations for North American immigrants visiting friends and relatives. *Journal of the American Medical Association*, *291*(23), 2856–2864. <https://doi.org/10.1001/jama.291.23.2856>
- Baird, J. K. (1998). Age-dependent characteristics of protection v. susceptibility to *Plasmodium falciparum*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, *92*(4), 367–390. <https://doi.org/10.1080/00034989859366>
- Baird, J. K., Krisin, Barcus, M. J., Elyazar, I. R. F., Bangs, M. J., Maguire, J. D., Fryauff, D. J., Richie, T. L., Sekartuti, & Kalalo, W. (2003). Onset of clinical immunity to *Plasmodium falciparum* among Javanese migrants to Indonesian Papua. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, *97*(6), 557–564. <https://doi.org/10.1179/000349803225001472>
- Baird, J. Kevin, Agyei, S. O., Utz, G. C., Koram, K., Barcus, M. J., Jones, T. R., Fryauff, D. J., Binka, F. N., Hoffman, S. L., & Nkrumah, F. N. (2002). Seasonal malaria attack rates in infants and young children in northern Ghana. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *66*(3), 280–286. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2002.66.280>
- Behrens, R. H., & Alexander, N. (2013). Malaria knowledge and utilization of chemoprophylaxis in the UK population and in UK passengers departing to malaria-endemic areas. *Malaria Journal*, *12*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-461>
- Behrens, R. H., Carroll, B., Smith, V., & Alexander, N. (2008). Declining incidence of malaria imported into the UK from West Africa. *Malaria Journal*, *7*. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-7-235>
- Beier, J. C., Killeen, G. F., & Githure, J. I. (1999). Short report: Entomologic inoculation rates and *Plasmodium falciparum* malaria prevalence in Africa. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *61*(1), 109–113. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1999.61.109>
- Bereczky, S., Liljander, A., Rooth, I., Faraja, L., Granath, F., Montgomery, S. M., & Färnert, A. (2007). Multiclonal asymptomatic *Plasmodium falciparum* infections predict a reduced risk of malaria disease in a Tanzanian population. *Microbes and Infection*, *9*(1), 103–110. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2006.10.014>
- Bouchaud, O., Cot, M., Kony, S., Durand, R., Schiemann, R., Ralaimazava, P., Coulaud, J.-P., le Bras, J., & Deloron, P. (2005). *Do African immigrants living in France have long-term malarial immunity?*
- Bull, P. C., & Abdi, A. I. (2016). The role of PfEMP1 as targets of naturally acquired immunity to childhood malaria: Prospects for a vaccine. *Parasitology*, *143*(2), 171–186. <https://doi.org/10.1017/S0031182015001274>
- Calleri, G. (2014). Malaria prophylaxis and guidelines. *Infection*, *42*(5), 913–916. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0658-5>
- Checkley, A. M., Smith, A., Smith, V., Blaze, M., Bradley, D., Chiodini, P. L., & Whitty, C. J. M. (2012). Risk factors for mortality from imported falciparum malaria in the United

- Kingdom over 20 years: An observational study. *BMJ*, 344(7854).
<https://doi.org/10.1136/bmj.e2116>
- Cissé, B., Ba, E. H., Sokhna, C., NDiaye, J. L., Gomis, J. F., Dial, Y., Pitt, C., NDiaye, M., Cairns, M., Faye, E., NDiaye, M., Lo, A., Tine, R., Faye, S., Faye, B., Sy, O., Konate, L., Kouevijdin, E., Flach, C., ... Milligan, P. (2016). Effectiveness of Seasonal Malaria Chemoprevention in Children under Ten Years of Age in Senegal: A Stepped-Wedge Cluster-Randomised Trial. *PLoS Medicine*, 13(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002175>
- Ciucu, M., Ballif, L., & Chelarescu-Vieru, M. (1934). Immunity in malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 27(6), 619–622.
[https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(34\)90111-5](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(34)90111-5)
- Cohen, S., McGregor, I. A., & Carrington, S. (1961). Gamma-globulin and acquired immunity to human malaria. *Nature*, 192(4804), 733–737. <https://doi.org/10.1038/192733a0>
- Crompton, P. D., Kayala, M. A., Traore, B., Kayentao, K., Ongoiba, A., Weiss, G. E., Molina, D. M., Burk, C. R., Waisberg, M., Jasinskas, A., Tan, X., Doumbo, S., Doumtabe, D., Kone, Y., Narum, D. L., Liang, X., Doumbo, O. K., Miller, L. H., Doolan, D. L., ... Pierce, S. K. (2010). A prospective analysis of the Ab response to Plasmodium falciparum before and after a malaria season by protein microarray. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(15), 6958–6963.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1001323107>
- Crompton, P. D., Moebius, J., Portugal, S., Waisberg, M., Hart, G., Garver, L. S., Miller, L. H., Barillas, C., & Pierce, S. K. (2014). Malaria immunity in man and mosquito: Insights into unsolved mysteries of a deadly infectious disease. *Annual Review of Immunology*, 32, 157–187. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120220>
- Cutts, J. C., Powell, R., Agius, P. A., Beeson, J. G., Simpson, J. A., & Fowkes, F. J. I. (2014). Immunological markers of Plasmodium vivax exposure and immunity: A systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 12(1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0150-1>
- De, M. K., Chandra, G., Chatterjee, K. K., & Hati, A. K. (1990). Role of splenomegaly in diagnosis and epidemiology of malaria. *Indian Journal of Malariology*, 27(1), 45–46.
- Delaigue, S., Signolet, I., Consigny, P. H., de Gentile, L., D’Ortenzio, E., Gautret, P., Sorge, F., Strady, C., & Bouchaud, O. (2020). New guidelines for the prevention of imported malaria in France. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 50(2), 113–126.
<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.07.004>
- Deloron, P., & Chougnet, C. (1992). Is Immunity to malaria really short-lived? *Parasitology Today*, 8(11), 375–378. [https://doi.org/10.1016/0169-4758\(92\)90174-Z](https://doi.org/10.1016/0169-4758(92)90174-Z)
- Dent, A. E., Nakajima, R., Liang, L., Baum, E., Moormann, A. M., Sumba, P. O., Vulule, J., Babineau, D., Randall, A., Davies, D. H., Felgner, P. L., & Kazura, J. W. (2015). Plasmodium falciparum Protein Microarray Antibody Profiles Correlate With Protection From

- Symptomatic Malaria in Kenya. *Journal of Infectious Diseases*, 212(9), 1429–1438.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiv224>
- Diop, F., Richard, V., Diouf, B., Sokhna, C., Diagne, N., Trape, J. F., Faye, M. M., Tall, A., Diop, G., & Balde, A. T. (2014). Dramatic declines in seropositivity as determined with crude extracts of *Plasmodium falciparum* schizonts between 2000 and 2010 in Dielmo and Ndiop, Senegal. *Malaria Journal*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-83>
- Doolan, D. L., Dobaño, C., & Baird, J. K. (2009). Acquired immunity to Malaria. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(1), 13–36. <https://doi.org/10.1128/CMR.00025-08>
- Drakeley, C. J., Carneiro, I., Reyburn, H., Malima, R., Lusingu, J. P. A., Cox, J., Theander, T. G., Nkya, W. M. M. M., Lemnge, M. M., & Riley, E. M. (2005). Altitude-dependent and -independent variations in *Plasmodium falciparum* prevalence in Northeastern Tanzania. *Journal of Infectious Diseases*, 191(10), 1589–1598. <https://doi.org/10.1086/429669>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2021). Malaria. In *ECDC. Annual epidemiological report for 2019*.
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-malaria-2019.pdf>
- Ferrara, P., Masuet-Aumatell, C., & Ramon-Torrell, J. M. (2019). Pre-travel health care attendance among migrant travellers visiting friends and relatives (VFR): A 10-year retrospective analysis. *BMC Public Health*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7722-0>
- Filipe, J. A. N., Riley, E. M., Drakeley, C. J., Sutherland, C. J., & Ghani, A. C. (2007). Determination of the Processes Driving the Acquisition of Immunity to Malaria Using a Mathematical Transmission Model. *PLoS Computational Biology*, 3(12), e255.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0030255>
- Fonseca, A. G., Dias, S. S., Baptista, J. L., & Torgal, J. (2014). The burden of imported malaria in Portugal 2003 to 2012. *Journal of Travel Medicine*, 21(5), 354–356.
<https://doi.org/10.1111/jtm.12141>
- Fowkes, F. J. I., Boeuf, P., & Beeson, J. G. (2016). Immunity to malaria in an era of declining malaria transmission. *Parasitology*, 143(2), 139–153.
<https://doi.org/10.1017/S0031182015001249>
- Fowkes, F. J. I., Richards, J. S., Simpson, J. A., & Beeson, J. G. (2010). The Relationship between Anti-merozoite Antibodies and Incidence of *Plasmodium falciparum* Malaria: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Medicine*, 7(1), e1000218.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000218>
- Galatas, B., Bassat, Q., & Mayor, A. (2016). Malaria Parasites in the Asymptomatic: Looking for the Hay in the Haystack. *Trends in Parasitology*, 32(4), 296–308.
<https://doi.org/10.1016/j.pt.2015.11.015>

- Gatton, M. L., & Cheng, Q. (2002). Evaluation of the pyrogenic threshold for *Plasmodium falciparum* malaria in naive individuals. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *66*(5), 467–473. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2002.66.467>
- Gibson, J. S., & Rees, D. C. (2016). How benign is sickle cell trait? *EBioMedicine*, *11*, 21–22. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.08.023>
- Gonzales, S. J., Reyes, R. A., Braddom, A. E., Batugedara, G., Bol, S., & Bunnik, E. M. (2020). Naturally Acquired Humoral Immunity Against *Plasmodium falciparum* Malaria. *Frontiers in Immunology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.594653>
- Grobusch, M. P., Weld, L., Goorhuis, A., Hamer, D. H., Schunk, M., Jordan, S., Mockenhaupt, F. P., Chappuis, F., Asgeirsson, H., Caumes, E., Jensenius, M., van Genderen, P. J. J., Castelli, F., López-Velez, R., Field, V., Bottieau, E., Molina, I., Rapp, C., Ménendez, M. D., ... Schlagenhauf, P. (2021). Travel-related infections presenting in Europe: A 20-year analysis of EuroTravNet surveillance data. *The Lancet Regional Health - Europe*, *1*, 100001. <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2020.100001>
- Guindo, A., Fairhurst, R. M., Doumbo, O. K., Wellems, T. E., & Diallo, D. A. (2007). X-linked G6PD deficiency protects hemizygous males but not heterozygous females against severe malaria. *PLoS Medicine*, *4*(3), 516–522. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040066>
- Gunasekaran, K., Sahu, S. S., Jambulingam, P., & Das, P. K. (2005). DDT indoor residual spray, still an effective tool to control *Anopheles fluviatilis*-transmitted *Plasmodium falciparum* malaria in India. *Tropical Medicine and International Health*, *10*(2), 160–168. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2004.01369.x>
- Gupta, S., Snow, R. W., Donnelly, C. A., Marsh, K., & Newbold, C. (1999). Immunity to non-cerebral severe malaria is acquired after one or two infections. *Nature Medicine*, *5*(3), 340–343. <https://doi.org/10.1038/6560>
- Hay, S. I., Smith, D. L., & Snow, R. W. (2008). Measuring malaria endemicity from intense to interrupted transmission. *Lancet Infectious Diseases*, *8*(6), 369–378. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70069-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70069-0)
- Herrador, Z., Fernández-Martínez, B., Quesada-Cubo, V., Díaz-García, O., Cano, R., Benito, A., & Gómez-Barroso, D. (2019). Imported cases of malaria in Spain: Observational study using nationally reported statistics and surveillance data, 2002-2015. *Malaria Journal*, *18*(1). <https://doi.org/10.1186/s12936-019-2863-2>
- Hill, A. V. S., Allsopp, C. E. M., Kwiatkowski, D., Anstey, N. M., Twumasi, P., Rowe, P. A., Bennett, S., Brewster, D., McMichael, A. J., & Greenwood, B. M. (1991). Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature*, *352*(6336), 595–600. <https://doi.org/10.1038/352595a0>
- Hudson Keenihan, S. N., Ratiwayanto, S., Soebianto, S., Krisin, Marwoto, H., Krishnegowda, G., Gowda, D. C., Bangs, M. J., Fryauff, D. J., Richie, T. L., Kumar, S., & Baird, J. K. (2003). Age-dependent impairment of IgG responses to glycosylphosphatidylinositol with equal

- exposure to *Plasmodium falciparum* among Javanese migrants to Papua, Indonesia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 69(1), 36–41. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2003.69.1.0690036>
- Jallow, M., Teo, Y. Y., Small, K. S., Rockett, K. A., Deloukas, P., Clark, T. G., Kivinen, K., Bojang, K. A., Conway, D. J., Pinder, M., Sirugo, G., Sisay-Joof, F., Usen, S., Auburn, S., Bumpstead, S. J., Campino, S., Coffey, A., Dunham, A., Fry, A. E., ... Kwiatkowski, D. P. (2009). Genome-wide and fine-resolution association analysis of malaria in West Africa. *Nature Genetics*, 41(6), 657–665. <https://doi.org/10.1038/ng.388>
- Jeffery, G. M. (1966). Epidemiological significance of repeated infections with homologous and heterologous strains and species of *Plasmodium*. *Bulletin of the World Health Organization*, 35(6), 873–882. [/pmc/articles/PMC2476277/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1281111/)
- Jelinek, T., Schulte, C., Behrens, R., Grobusch, M. P., Coulaud, J. P., Bisoffi, Z., Matteelli, A., Clerinx, J., Corachán, M., Puente, S., Gjørup, I., Harms, G., Kollaritsch, H., Kotlowski, A., Bjö, A., Delmont, J. P., Knobloch, J., Nielsen, L. N., Cuadros, J., ... Jelinek, T. (2002). Imported *Falciparum* Malaria in Europe: Sentinel Surveillance Data from the European Network on Surveillance of Imported Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 34, 572–578. <https://academic.oup.com/cid/article/34/5/572/316915>
- Käser, A. K., Arguin, P. M., Chiodini, P. L., Smith, V., Delmont, J., Jiménez, B. C., Färnert, A., Kimura, M., Ramharter, M., Grobusch, M. P., & Schlagenhauf, P. (2015). Imported malaria in pregnant women: A retrospective pooled analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 13(4), 300–310. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2015.06.011>
- Kendjo, E., Houzé, S., Mouri, O., Taieb, A., Gay, F., Jauréguiberry, S., Tantaoui, I., Ndour, P. A., Buffet, P., Piarroux, M., Thellier, M., & Piarroux, R. (2019). Epidemiologic Trends in Malaria Incidence Among Travelers Returning to Metropolitan France, 1996-2016. *JAMA Network Open*, 2(4), e191691. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.1691>
- King, C. L., Davies, D. H., Felgner, P., Baum, E., Jain, A., Randall, A., Tetteh, K., Drakeley, C. J., & Greenhouse, B. (2015). Biosignatures of Exposure/Transmission and Immunity. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 93(3), 16–27. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0037>
- Kinyanjui, S. M., Conway, D. J., Lanar, D. E., & Marsh, K. (2007). IgG antibody responses to *Plasmodium falciparum* merozoite antigens in Kenyan children have a short half-life. *Malaria Journal*, 6(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-6-82>
- Kleinschmidt, I., & Sharp, B. (2001). Patterns in age-specific malaria incidence in a population exposed to low levels of malaria transmission intensity. *Tropical Medicine and International Health*, 6(12), 986–991. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.2001.00817.x>
- Kurtis, J. D., Mtlib, R., Onyango, F. K., & Duffy, P. E. (2001). Human resistance to *Plasmodium falciparum* increases during puberty and is predicted by dehydroepiandrosterone sulfate levels. *Infection and Immunity*, 69(1), 123–128. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.1.123-128.2001>

- Ladhani, S., Aibara, R. J., Riordan, F. A. I., & Shingadia, D. (2007). Imported malaria in children: a review of clinical studies. *Lancet Infectious Diseases*, 7(5), 349–357. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70110-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70110-X)
- Langhorne, J., Ndungu, F. M., Sponaas, A. M., & Marsh, K. (2008). Immunity to malaria: More questions than answers. *Nature Immunology*, 9(7), 725–732. <https://doi.org/10.1038/ni.f.205>
- LaRocque, R. C., Deshpande, B. R., Rao, S. R., Brunette, G. W., Sotir, M. J., Jentes, E. S., & Ryan, E. T. (2013). Pre-travel health care of immigrants returning home to visit friends and relatives. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 88(2), 376–380. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0460>
- Leder, K., Tong, S., Weld, L., Kain, K. C., Wilder-Smith, A., von Sonnenburg, F., Black, J., Brown, G. v., & Torres, J. (2006). Illness in travelers visiting friends and relatives: A review of the GeoSentinel Surveillance Network. *Clinical Infectious Diseases*, 43(9), 1185–1193. <https://doi.org/10.1086/507893>
- Leder, K., Torresi, J., Libman, M. D., Cramer, J. P., Castelli, F., Schlagenhauf, P., Wilder-Smith, A., Wilson, M. E., Keystone, J. S., Schwartz, E., Barnett, E. D., von Sonnenburg, F., Brownstein, J. S., Cheng, A. C., Sotir, M. J., Esposito, D. H., & Freedman, D. O. (2013). GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011. *Annals of Internal Medicine*, 158(6), 456–468. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-6-201303190-00005>
- Loiseau, C., Cooper, M. M., & Doolan, D. L. (2020). Deciphering host immunity to malaria using systems immunology. *Immunological Reviews*, 293(1), 115–143. <https://doi.org/10.1111/imr.12814>
- Ly, A., & Hansen, D. S. (2019). Development of B cell memory in malaria. *Frontiers in Immunology*, 10(APR), 559. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00559>
- Mace, K. E., Lucchi, N. W., & Tan, K. R. (2021). Malaria Surveillance — United States, 2017. *MMWR Surveillance Summaries*, 70(2), 1–35. <https://doi.org/10.15585/MMWR.SS7002A1>
- Mackinnon, M. J., Mwangi, T. W., Snow, R. W., Marsh, K., & Williams, T. N. (2005). Heritability of malaria in Africa. *PLoS Medicine*, 2(12), 1253–1259. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020340>
- Marsh, K., & Kinyanjui, S. (2006). Immune effector mechanisms in malaria. *Parasite Immunology*, 28(1–2), 51–60. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2006.00808.x>
- Mascarello, M., Allegranzi, B., Angheben, A., Anselmi, M., Concia, E., Laganà, S., Manzoli, L., Marocco, S., Monteiro, G., & Bisoffi, Z. (2008). Imported malaria in adults and children: Epidemiological and clinical characteristics of 380 consecutive cases observed in Verona, Italy. *Journal of Travel Medicine*, 15(4), 229–236. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2008.00204.x>

- Mascarello, M., Gobbi, F., Angheben, A., Concia, E., Marocco, S., Anselmi, M., Monteiro, G., Rossanese, A., & Bisoffi, Z. (2009). Imported Malaria in Immigrants to Italy: A Changing Pattern Observed in North Eastern Italy. *Journal of Travel Medicine*, *16*(5), 317–321. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2009.00321.x>
- Matteelli, A., Colombini, P., Gulletta, M., Castelli, F., & Carosi, G. (1999). Epidemiological features and case management practices of imported malaria in northern Italy 1991-1995. *Tropical Medicine and International Health*, *4*(10), 653–657. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.1999.00468.x>
- Miller, L. H., Ackerman, H. C., Su, X. Z., & Wellems, T. E. (2013). Malaria biology and disease pathogenesis: Insights for new treatments. *Nature Medicine*, *19*(2), 156–167. <https://doi.org/10.1038/nm.3073>
- Miller, M. J. (1958). Observations on the natural history of malaria in the semi-resistant west african. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, *52*(2), 152–168. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(58\)90036-1](https://doi.org/10.1016/0035-9203(58)90036-1)
- Monge-Maillo, B., & López-Vélez, R. (2012). Migration and malaria in europe. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, *4*(1), 2012014. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2012.014>
- Mugenyi, C. K., Elliott, S. R., Yap, X. Z., Feng, G., Boeuf, P., Fegan, G., Osier, F. F. H., Fowkes, F. J. I., Avril, M., Williams, T. N., Marsh, K., & Beeson, J. G. (2017). Declining Malaria Transmission Differentially Impacts the Maintenance of Humoral Immunity to Plasmodium falciparum in Children. *Journal of Infectious Diseases*, *216*(7), 879–898. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix370>
- Ndungu, F. M., Lundblom, K., Rono, J., Illingworth, J., Eriksson, S., & Färnert, A. (2013). Long-lived Plasmodium falciparum specific memory B cells in naturally exposed Swedish travelers. *European Journal of Immunology*, *43*(11), 2919–2929. <https://doi.org/10.1002/eji.201343630>
- Nevill, C. G., Some, E. S., Mung'ala, V. O., Mutemi, W., New, L., Marsh, K., Lengeler, C., & Snow, R. W. (1996). Insecticide-treated bednets reduce mortality and severe morbidity from malaria among children on the Kenyan coast. *Tropical Medicine and International Health*, *1*(2), 139–146. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.1996.tb00019.x>
- Odolini, S., Gautret, P., & Parola, P. (2012). Epidemiology of imported malaria in the Mediterranean region. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, *4*(1), 201. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2012.031>
- O'Meara, W. P., Mwangi, T. W., Williams, T. N., McKenzie, F. E., Snow, R. W., & Marsh, K. (2008). Relationship between exposure, clinical malaria, and age in an area of changing transmission intensity. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *79*(2), 185–191. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2008.79.185>

- Owusu-Agyei, S., Koram, K. A., Baird, J. K., Utz, G. C., Binka, F. N., Nkrumah, F. K., Fryauff, D. J., & Hoffman, S. L. (2001). Incidence of symptomatic and asymptomatic Plasmodium falciparum infection following curative therapy in adult residents of northern Ghana. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *65*(3), 197–203. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2001.65.197>
- Pavli, A., Katerelos, P., Pierrotsakos, I. N., & Maltezou, H. C. (2009). Pre-travel counselling in Greece for travellers visiting friends and relatives. *Travel Medicine and Infectious Disease*, *7*(5), 312–315. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2009.07.002>
- Pavli, A., & Maltezou, H. C. (2010). Malaria and travellers visiting friends and relatives. *Travel Medicine and Infectious Disease*, *8*(3), 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2010.01.003>
- Phillips, A., Bassett, P., Zeki, S., Newman, S., & Pasvol, G. (2009). Risk factors for severe disease in adults with falciparum malaria. *Clinical Infectious Diseases*, *48*(7), 871–878. <https://doi.org/10.1086/597258>
- Pistone, T., Diallo, A., Mechain, M., Receveur, M. C., & Malvy, D. (2014). Epidemiology of imported malaria give support to the hypothesis of “long-term” semi-immunity to malaria in sub-Saharan African migrants living in France. *Travel Medicine and Infectious Disease*, *12*(1), 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2013.08.006>
- Portugal, S., Tipton, C. M., Sohn, H., Kone, Y., Wang, J., Li, S., Skinner, J., Virtaneva, K., Sturdevant, D. E., Porcella, S. F., Doumbo, O. K., Doumbo, S., Kayentao, K., Ongoiba, A., Traore, B., Sanz, I., Pierce, S. K., & Crompton, P. D. (2015). Malaria-associated atypical memory B cells exhibit markedly reduced B cell receptor signaling and effector function. *ELife*, *4*. <https://doi.org/10.7554/eLife.07218>
- Proietti, C., Krause, L., Trieu, A., Dodoo, D., Gyan, B., Koram, K. A., Rogers, W. O., Richie, T. L., Crompton, P. D., Felgner, P. L., & Doolan, D. L. (2020). Immune signature against plasmodium falciparum antigens predicts clinical immunity in distinct malaria endemic communities. *Molecular and Cellular Proteomics*, *19*(1), 101–113. <https://doi.org/10.1074/mcp.RA118.001256>
- Reyburn, H., Mbatia, R., Drakeley, C., Bruce, J., Carneiro, I., Olomi, R., Cox, J., Nkya, W. M. M., Lemnge, M., Greenwood, B. M., & Riley, E. M. (2005). Association of transmission intensity and age with clinical manifestations and case fatality of severe Plasmodium falciparum malaria. *Journal of the American Medical Association*, *293*(12), 1461–1470. <https://doi.org/10.1001/jama.293.12.1461>
- Robinson, P., Jenney, A. W., Tachado, M., Yung, A., Manitta, J., Taylor, K., & Biggs, B. A. (2001). Imported malaria treated in Melbourne, Australia: Epidemiology and clinical features in 246 patients. *Journal of Travel Medicine*, *8*(2), 76–81. <https://doi.org/10.2310/7060.2001.24309>
- Rodriguez-Barraquer, I., Arinaitwe, E., Jagannathan, P., Kanya, M. R., Rosenthal, P. J., Rek, J., Dorsey, G., Nankabirwa, J., Staedke, S. G., Kilama, M., Drakeley, C., Ssewanyana, I., Smith,

- D. L., & Greenhouse, B. (2018). Quantification of anti-parasite and anti-disease immunity to malaria as a function of age and exposure. *ELife*, 7. <https://doi.org/10.7554/eLife.35832>
- Rogerson, S. J., Hviid, L., Duffy, P. E., Leke, R. F., & Taylor, D. W. (2007). Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. *Lancet Infectious Diseases*, 7(2), 105–117. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70022-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70022-1)
- Romi, R., Sabatinelli, G., & Majori, G. (2006). Malaria Epidemiological Situation in Italy and Evaluation of Malaria Incidence in Italian Travelers. *Journal of Travel Medicine*, 8(1), 6–011. <https://doi.org/10.2310/7060.2001.5140>
- Schlagenhauf, P., Steffen, R., & Loutan, L. (2003). Migrants as a major risk group for imported malaria in European countries. *Journal of Travel Medicine*, 10(2), 106–107. <https://doi.org/10.2310/7060.2003.31764>
- Schofield, L., & Mueller, I. (2006). Clinical Immunity to Malaria. *Current Molecular Medicine*, 6(2), 205–221. <https://doi.org/10.2174/156652406776055221>
- Siikamäki, H., Kivelä, P., Lyytikäinen, O., & Kantele, A. (2013). Imported malaria in Finland 2003-2011: Prospective nationwide data with rechecked background information. *Malaria Journal*, 12(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-93>
- Smith, A. D., Bradley, D. J., Smith, V., Blaze, M., Behrens, R. H., Chiodini, P. L., & Whitty, C. J. M. (2008). Imported malaria and high risk groups: observational study using UK surveillance data 1987-2006. *BMJ*, 337, a120–a120. <https://doi.org/10.1136/bmj.a120>
- Snow, R. W., & Marsh, K. (2002). The consequences of reducing transmission of Plasmodium falciparum in Africa. *Advances in Parasitology*, 52, 235–264. [https://doi.org/10.1016/S0065-308X\(02\)52013-3](https://doi.org/10.1016/S0065-308X(02)52013-3)
- Snow, R. W., Sartorius, B., Kyalo, D., Maina, J., Amratia, P., Mundia, C. W., Bejon, P., & Noor, A. M. (2017). The prevalence of Plasmodium falciparum in sub-Saharan Africa since 1900. *Nature*, 550(7677), 515–518. <https://doi.org/10.1038/nature24059>
- Snow, R. W., Trape, J. F., & Marsh, K. (2001). The past, present and future of childhood malaria mortality in Africa. *Trends in Parasitology*, 17(12), 593–597. [https://doi.org/10.1016/S1471-4922\(01\)02031-1](https://doi.org/10.1016/S1471-4922(01)02031-1)
- Stanisic, D. I., Fowkes, F. J. I., Koinari, M., Javati, S., Lin, E., Kiniboro, B., Richards, J. S., Robinson, L. J., Schofield, L., Kazura, J. W., King, C. L., Zimmerman, P., Felger, I., Siba, P. M., Mueller, I., & Beeson, J. G. (2015). Acquisition of antibodies against Plasmodium falciparum merozoites and malaria immunity in young children and the influence of age, force of infection, and magnitude of response. *Infection and Immunity*, 83(2), 646–660. <https://doi.org/10.1128/IAI.02398-14>
- Struik, S. S., & Riley, E. M. (2004). Does malaria suffer from lack of memory? *Immunological Reviews*, 201, 268–290. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2004.00181.x>

- Tatem, A. J., Jia, P., Ordanovich, D., Falkner, M., Huang, Z., Howes, R., Hay, S. I., Gething, P. W., & Smith, D. L. (2017). The geography of imported malaria to non-endemic countries: a meta-analysis of nationally reported statistics. *Lancet Infectious Diseases*, *17*(1), 98–107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30326-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30326-7)
- Taylor, S. M., Parobek, C. M., & Fairhurst, R. M. (2012). Haemoglobinopathies and the clinical epidemiology of malaria: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, *12*(6), 457–468. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70055-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70055-5)
- Teo, A., Feng, G., Brown, G. v., Beeson, J. G., & Rogerson, S. J. (2016). Functional Antibodies and Protection against Blood-stage Malaria. *Trends in Parasitology*, *32*(11), 887–898. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2016.07.003>
- Trape, J. F., Trape, J. F., & Morault-Peelman, B. (1985). Criteria for diagnosing clinical malaria among a semi-immune population exposed to intense and perennial transmission. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, *79*(4), 435–442. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(85\)90054-9](https://doi.org/10.1016/0035-9203(85)90054-9)
- Tsaras, G., Owusu-Ansah, A., Boateng, F. O., & Amoateng-Adjepong, Y. (2009). Complications Associated with Sickle Cell Trait: A Brief Narrative Review. *American Journal of Medicine*, *122*(6), 507–512. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.12.020>
- Turner, L., Lavstsen, T., Berger, S. S., Wang, C. W., Petersen, J. E. V., Avril, M., Brazier, A. J., Freeth, J., Jespersen, J. S., Nielsen, M. A., Magistrado, P., Lusingu, J., Smith, J. D., Higgins, M. K., & Theander, T. G. (2013). Severe malaria is associated with parasite binding to endothelial protein C receptor. *Nature*, *498*(7455), 502–505. <https://doi.org/10.1038/nature12216>
- Valerio, L., Guerrero, L., Martínez, O., Sabrià, M., Garrido, P., Fabregat, A., & Reina, M. D. (2003). Travelling immigrants. *Atencion Primaria*, *32*(6), 330–336. [https://doi.org/10.1016/s0212-6567\(03\)79292-0](https://doi.org/10.1016/s0212-6567(03)79292-0)
- Valletta, J. J., & Recker, M. (2017). Identification of immune signatures predictive of clinical protection from malaria. *PLOS Computational Biology*, *13*(10), e1005812. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005812>
- Vliegenthart-Jongbloed, K., de Mendonça Melo, M., van Wolfswinkel, M. E., Koelewijn, R., van Hellemond, J. J., & van Genderen, P. J. (2013). Severity of imported malaria: Protective effect of taking malaria chemoprophylaxis. *Malaria Journal*, *12*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-265>
- Volkman, H. R., Walz, E. J., Wanduragala, D., Schiffman, E., Frosch, A., Alpern, J. D., Walker, P. F., Angelo, K. M., Coyle, C., Mohamud, M. A., Mwangi, E., Haizel-Cobbina, J., Nchanji, C., Johnson, R. S., Ladze, B., Dunlop, S. J., & Stauffer, W. M. (2020). Barriers to malaria prevention among immigrant travelers in the United States who visit friends and relatives in sub-Saharan Africa: A cross-sectional, multi-setting survey of knowledge, attitudes, and practices. *PLoS ONE*, *15*(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229565>

- Wagner, K. S., Lawrence, J., Anderson, L., Yin, Z., Delpech, V., Chiodini, P. L., Redman, C., & Jones, J. (2014). Migrant health and infectious diseases in the UK: Findings from the last 10 years of surveillance. *Journal of Public Health (United Kingdom)*, *36*(1), 28–35. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdt021>
- Wångdahl, A., Wyss, K., Saduddin, D., Bottai, M., Ydring, E., Vikerfors, T., & Färnert, A. (2019). Severity of Plasmodium falciparum and Non-falciparum Malaria in Travelers and Migrants: A Nationwide Observational Study over 2 Decades in Sweden. *Journal of Infectious Diseases*, *220*(8), 1335–1345. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz292>
- Warne, B., Weld, L. H., Cramer, J. P., Field, V. K., Grobusch, M. P., Caumes, E., Jensenius, M., Gautret, P., Schlagenhauf, P., Castelli, F., Laloo, D. G., Ursing, J., Chappuis, F., von Sonnenburg, F., López-Vélez, R., Rapp, C., Smith, K. C., Parola, P., & Gkrania-Klotsas, E. (2014). Travel-related infection in european travelers, EuroTravNet 2011. *Journal of Travel Medicine*, *21*(4), 248–254. <https://doi.org/10.1111/jtm.12120>
- Weiss, G. E., Traore, B., Kayentao, K., Ongoiba, A., Doumbo, S., Doumtabe, D., Kone, Y., Dia, S., Guindo, A., Traore, A., Huang, C. Y., Miura, K., Mircetic, M., Li, S., Baughman, A., Narum, D. L., Miller, L. H., Doumbo, O. K., Pierce, S. K., & Crompton, P. D. (2010). The plasmodium falciparum-specific human memory b cell compartment expands gradually with repeated malaria infections. *PLoS Pathogens*, *6*(5), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000912>
- White, N. J., Pukrittayakamee, S., Hien, T. T., Faiz, M. A., Mokuolu, O. A., & Dondorp, A. M. (2014). Malaria. *Lancet*, *383*(9918), 723–735. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60024-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60024-0)
- Wieten, R. W., Harting, J., Biemond, P. M., Grobusch, M. P., & van Vugt, M. (2013). Towards improved uptake of malaria chemoprophylaxis among West African travellers: Identification of behavioural determinants. *Malaria Journal*, *12*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-360>
- Willcox, M., Bjorkman, A., Brohult, J., Pehrson, P. O., Rombo, L., & Bengtsson, E. (1983). A case-control study in northern Liberia of Plasmodium falciparum malaria in haemoglobin S and β -thalassaemia traits. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, *77*(3), 239–246. <https://doi.org/10.1080/00034983.1983.11811704>
- Williams, T. N., Mwangi, T. W., Wambua, S., Alexander, N. D., Kortok, M., Snow, R. W., & Marsh, K. (2005). Sickle cell trait and the risk of Plasmodium falciparum malaria and other childhood diseases. *Journal of Infectious Diseases*, *192*(1), 178–186. <https://doi.org/10.1086/430744>
- Wipasa, J., Suphavilai, C., Okell, L. C., Cook, J., Corran, P. H., Thaikla, K., Liwsaree, W., Riley, E. M., & Hafalla, J. C. R. (2010). Long-lived antibody and B cell memory responses to the human malaria parasites, Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax. *PLoS Pathogens*, *6*(2). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000770>

- World Health Organization. (2015). *World malaria report 2015*.
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/200018/9789241565158_eng.pdf?sequence=1
- World Health Organization. (2019). *WHO Malaria terminology*.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208815/WHO_HTM_GMP_2016.6_eng.pdf;sequence=1
- World Health Organization. (2020). *World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015791>
- Yman, V., White, M. T., Asghar, M., Sundling, C., Sondén, K., Draper, S. J., Osier, F. H. A., & Färnert, A. (2019). Antibody responses to merozoite antigens after natural *Plasmodium falciparum* infection: Kinetics and longevity in absence of re-exposure. *BMC Medicine*, *17*(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1255-3>

Anexo I – Análise Urkund

About 17% of this document consists of text similar to text found in 147 sources. The largest marking is 81 words long and is 96% similar to its primary source.

PLEASE NOTE that the above figures do not automatically mean that there is plagiarism in the document. There may be good reasons as to why parts of a text also appear in other sources. For a reasonable suspicion of academic dishonesty to present itself, the analysis, possibly found sources and the original document need to be examined closely.

Click here to open the analysis: <https://secure.urkund.com/view/105229005-376104-534709>