

# POPULAÇÕES DE *Plasmodium falciparum* RESISTENTES A ANTIMALÁRICOS EM REGIÕES ENDÊMICAS À MALÁRIA NA AMÉRICA DO SUL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

*Plasmodium falciparum* POPULATIONS ARE RESISTANT TO ANTIMALARIALS IN MALARIA-ENDEMIC REGIONS OF SOUTH AMERICA. A SYSTEMATIC REVIEW

FRANCESCA GUARACYABA CHAPADENSE<sup>1</sup>, DANIELLA DE SOUSA MENDES MOREIRA ALVES<sup>1</sup>, MOISÉS MORAIS INÁCIO<sup>2,3</sup>, MARIA APARECIDA<sup>1</sup>, PEDRO VITOR LEMOS CRAVO<sup>4</sup>, ANA MARIA DE CASTRO<sup>1</sup>

1. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Universidade Federal de Goiás, Goiás, Brasil. 2. Centro Universitário Estácio de Goiás, Goiás, Brasil. 3. Instituto de Ciências Biológicas – ICB. Universidade Federal de Goiás. 4. GHTM/Instituto de Higiene e Medicina Tropical/Universidade Nova de Lisboa, Universidade Nova de Lisboa.

\* Centro Universitário Estácio de Goiás, Goiás, Brasil. Av. Goiás, 2151 - St. Central, Goiânia - GO, 74063-010. Autor correspondente: Moisés Morais Inácio: [moises.biomed@gmail.com](mailto:moises.biomed@gmail.com)

Recebido em 19/09/2022. Aceito para publicação em 30/11/2022

## RESUMO

Nas Américas, duas espécies de protozoários do gênero *Plasmodium* são apontadas como capazes de infectar humanos com frequência, são elas: *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum*. A utilização de antimaláricos no controle da malária apresenta-se como alternativa essencial no tratamento e controle da doença. No entanto, a resistência do parasito ao medicamento é, sem dúvida, a principal dificuldade enfrentada em regiões endêmicas. Assim, as caracterizações moleculares de populações resistentes e o monitoramento configuram-se como estratégias essenciais para avaliar o histórico e dispersão da resistência. O estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática buscando e analisando trabalhos que contemplassem o quadro de resistência de *P. falciparum* em regiões endêmicas a malária na América do Sul. Para a realização desse trabalho pesquisou-se por revistas indexadas nas bases de dados do portal periódicos CAPES, entre os anos de 2007 a 2018, através de descritores previamente selecionados. Foi encontrado o total de 792 artigos. Após a análise, seguindo os critérios de inclusão e exclusão, 456 títulos e resumos foram avaliados e 437 artigos foram descartados. Dessa forma, 19 artigos que tratavam de casos de populações resistentes de *P. falciparum* realizados na América do Sul contemplaram os critérios de inclusão. Os trabalhos encontrados podem auxiliar na compreensão da distribuição dos alelos de resistência, bem como, do fluxo dessas populações de *P. falciparum* resistentes para áreas livres de malária. E podem também apontar para a eficácia do antimalárico, estimulando o monitoramento e a mudança no tratamento de medidas de saúde pública para as populações em risco.

**PALAVRAS-CHAVE:** Malária; *Plasmodium falciparum*; Resistência; América do Sul.

## ABSTRACT

In the Americas, two species of protozoa of the genus *Plasmodium* are considered capable of frequently infecting humans: *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum*. The use of antimalarials to control malaria is an essential alternative in the treatment and control of the disease. However, the parasite's resistance to the drug is undoubtedly the main difficulty faced in endemic regions. Thus, molecular characterizations of resistant populations and monitoring are essential strategies to assess the history and spread of resistance. The study aimed to conduct a systematic review searching for and analyzing studies that contemplated the resistance framework of *P. falciparum* in malaria-endemic regions in South America. To carry out this work, we searched for journals indexed in the CAPES periodicals portal databases, between the years 2007 to 2018, using previously selected descriptors. A total of 792 articles were found. After analysis following the inclusion and exclusion criteria, 456 titles and abstracts were evaluated and 437 articles were discarded. Thus, 19 articles that dealt with cases of resistant populations of *P. falciparum* carried out in South America met the inclusion criteria. The small number of articles published and selected in this research does not cover the situation of *P. falciparum* resistance in the regions of South America, which is regrettable, since the American continent is part of the endemic zone for malaria where large numbers of reported cases of transmission are concentrated.

**KEYWORDS:** Malaria; *Plasmodium falciparum*; Resistance; South America.

## 1. INTRODUÇÃO

A malária é uma das mais importantes doenças parasitárias humana do mundo. Por estar presente em todas as regiões tropicais e subtropicais, atinge em média 300 a 500 milhões de indivíduos no mundo, com taxa de mortalidade que excede 2,5 milhões de pessoas. As crianças menores de cinco anos como as principais vítimas, (World Health Report, 1997).

Nas Américas, duas espécies de protozoários do gênero *Plasmodium* são apontadas como capazes de infectar humanos com frequência, são elas: *Plasmodium vivax*, o patógeno mais prevalente, e *Plasmodium falciparum*, espécie mais virulenta que apresenta o maior índice de mortalidade (CORTESE et al., 2002). A primeira espécie foi introduzida nas Américas pelos ingleses em 1607, e em 1620 *P. falciparum* chegou à região através da importação dos escravos trazidos da África (FRANÇA & MARTA, 2008; apud RUSSEL, 1968).

O controle da malária baseia-se principalmente no tratamento dos doentes através do uso de antimaláricos eficazes e específicos para cada região endêmica. No entanto, a resistência do parasito ao medicamento é, sem dúvida, a principal dificuldade enfrentada em regiões endêmicas do mundo e com isso controlar o número de casos e óbitos resultantes da malária. No contexto da América do Sul, há uma preocupação existente já que a resistência a Cloroquina (CQ), Mefloquina (MQ), Quinino, Doxiciclina, Sufadoxina/ Pirimetamina (SP) já foram relatadas e inviabilizaram o uso dos mesmos no tratamento da malária nas regiões de Brasil, Colômbia Venezuela, Suriname, Peru, Guiana e Guiana Francesa (CORTESE et al., 2002; FRANÇA; MARTA, 2008; GUERIN et al., 2002).

A Terapia Combinada com Artemisinina (ACT) tem sido a primeira linha de antimalárico usado para o tratamento e controle da malária causada por *P. falciparum* não complicada (WORLD MALARIA REPORT, 2015), incluindo a América do Sul. Mas infelizmente, em 2013, indícios de resistência clínica em pacientes submetidos ao tratamento no Suriname foram divulgados no trabalho de Vreden e colaboradores (2013), seguido do surgimento de uma mutação independente relacionada à resistência ao mesmo fármaco na Guiana – C580Y- (CHENET, OKOTH, HUBER, & CHANDRABOSE, 2016), ambos localizados no norte da América do Sul. Esses relatos têm preocupado os malariólogos em relação à rápida dispersão da resistência por todo continente.

Assim, as caracterizações moleculares de

populações resistentes e monitoramento configuram-se como estratégias essenciais para avaliar o histórico e dispersão da resistência, bem como, os fatores contribuintes dentro das regiões endêmicas a malária na América do Sul.

Diante da situação apresentada, o estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura com a busca e análise de trabalhos que contemplassem o quadro de resistência de *P. falciparum* em regiões endêmicas a malária na América do Sul.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo iniciou-se pela busca de artigos publicados em revistas indexadas nas bases de dados do portal periódicos CAPES, entre os anos de 2007 a 2018. Os descritores definidos para realizar a busca nas bases de dados foram "malária falciparum" or "malaria, falciparum" or "malaria falciparum" or "malária" or "malaria" or "plasmodium falciparum" and "resistance". As referências bibliográficas das palavras-chave foram revisadas e os artigos foram selecionados. As buscas foram realizadas por três dos autores ao mesmo tempo, para uma maior confiabilidade em relação aos artigos encontrados.

### 2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A definição para a inclusão dos artigos para a análise foi realizada utilizando os seguintes critérios: infecção em humanos, infecções apenas por *Plasmodium falciparum*, artigos realizados apenas com populações de *Plasmodium falciparum* coletados na América do Sul, artigos direcionados a pesquisa de resistência e susceptibilidade a antimaláricos.

Foram descartados os artigos com descrição e/ou relato de infecção em outros animais, artigos sobre populações de *Plasmodium falciparum* coletados em outras regiões do mundo, artigos sobre aspectos gerais da malária, pesquisas anteriores a 2007, descrições e/ou relatos de coinfeção por outras doenças, artigos sobre vacina e pesquisa entomológica com *Anopheles* sp.

### 2.2 ANÁLISE DOS ARTIGOS

Na etapa seguinte, procedeu-se a leitura na íntegra dos artigos para a análise e os critérios utilizados para a primeira categoria foram: nomes dos autores, título do artigo, ano de publicação, revista de publicação do artigo e país em que a pesquisa foi realizada.

A segunda categoria de análise contemplou a região da América do Sul e os antimaláricos que já foram

usados, o ano do surgimento de resistência aos mesmos, os tipos de resistência e suas respectivas localidades.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1 Resultado das buscas

Utilizando as palavras chaves previamente descritas na busca avançada, foram encontrados o total de 792 artigos, após a análise seguindo os critérios de inclusão e exclusão, 456 títulos e resumos foram avaliados. Nessa fase de validação, 437 artigos foram descartados. Dessa forma, 19 artigos que tratavam de casos de populações resistentes de *P. falciparum* realizados na América do Sul contemplaram os critérios de inclusão, e constituíram-se como objeto de análise deste estudo (Figura 1).

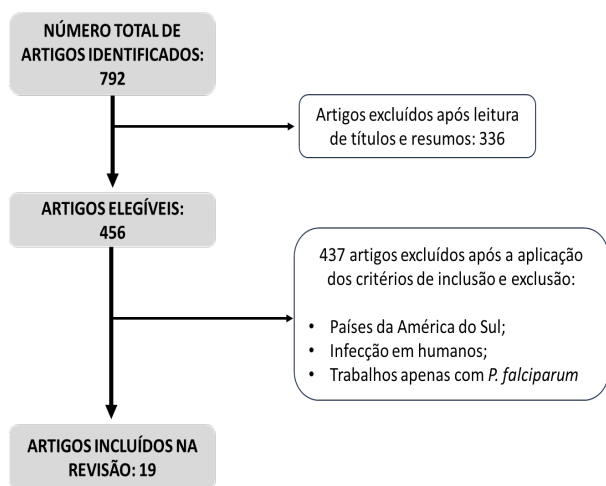


Figure 1: Diagrama do processo de identificação, inclusão e exclusão de artigos para a revisão sistemática.

Após as buscas e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 19 artigos forneceram informações sobre seis países da América do Sul, são eles: Brasil (9), com maior número de trabalhos encontrados, Colômbia (4), Suriname (3), Guiana (2), Guiana Francesa (1) e Peru (1), Tabela 1. Apesar da Venezuela ser um dos países amazônicos com casos confirmados de malária não foram encontrados artigos dentro dos critérios de inclusão.

Em relação ao tipo de estudo realizado nos artigos encontrados, identificamos quatro categorias (*in vitro*, *in vivo*, revisão e testes moleculares). Nem todos os estudos realizam testes moleculares, o Brasil foi o país com maior número de trabalho encontrados, cinco dos nove trabalhos, realizaram testes moleculares para detecção de possíveis polimorfismos envolvidos com a diminuição da susceptibilidade de *P. falciparum*, na tabela 1, observamos que o gene mais pesquisado tanto no Brasil quanto nos outros países foi o *Pfmdr1*, gene responsável pela resistência a multidrogas.

**Tabela 1.** Artigos selecionados de acordo com a primeira categoria de análise (países em que os estudos foram realizados, tipo de estudo, revista e ano de publicação realizada).

País	Número de estudos realizados	Tipo de estudo				Gene pesquisado	<sup>b</sup> Autores
		<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	Revisão	Detecção de polimorfismo		
<b>Brasil</b>	9	6	1	1	6	<i>Pfmdr1</i> , <i>Kelch13</i> , <i>Pfprt</i> , <i>pfdhps</i> , <i>pfphfr</i> , <i>PfATPase6</i>	FERREIRA et al, 2008; SANTINELLI et al, 2012; INOUE et al, 2014; MURAI et al, 2015; VALDERRAMOS et al., 2010; GRIFFING et al., 2011; LADEIA-ANDRADE et al., 2016; PRATT-RICCIO et al., 2013; DHARIA et al., 2009.
<b>Colômbia</b>	4		3	1	1	<i>Pfmdr1</i>	MONTOYA et al, 2007; OSÓRIO et al, 2007; GOMEZ-GARCIA et al, 2011.
<b>Peru</b>	1		1				GRIFFING et al, 2011.
<b>Suriname</b>	3		1	1	1	<i>Pfmdr1</i>	LABADIE-BRACHO et al, 2013; PRIBLUDA VS. et al, 2014; VREDEN et al, 2016.
<b>Guiana</b>	2	1		1			PLUMMER & PEREIRA , 2008; PRIBLUDA et al, 2014.
<b>Guiana Francesa</b>	1	1			1	<i>Pfprt Pfmdr1</i>	LEGRAND et al, 2012.

### 3.2 RESULTADOS DAS BUSCAS: BRASIL

Identificamos nove artigos que forneceram informações sobre a resistência de populações de *P. falciparum* no Brasil. Desses, mais da metade (seis) trataram de estudos realizados precisamente na região da Amazônia Legal, local de maior incidência da malária na América do Sul e Brasil. Os outros três artigos, dois realizaram as pesquisas com *P. falciparum* coletados em diversas regiões do mundo incluindo América do Sul (MURAI et al., 2015; VALDERRAMOS et al., 2010) e o trabalho de Griffing et al., (2011) tratou de uma revisão sobre a distribuição de polimorfismos relacionada à resistência de *P. falciparum* a Artemisinina (ART).

Oito dos nove artigos trabalharam com a avaliação da quimioresistência de *P. falciparum* aos fármacos já utilizados nos locais onde os estudos foram feitos, como CQ, Artemeter, Quinina, MQ, Artesunato, ART e ACT, além da avaliação, dentre esses oito artigos, cinco deles realizaram a detecção de polimorfismos em genes ligados a resistência em *P. falciparum*. Os genes mais pesquisados nos artigos selecionados foram: *P. falciparum multidrug resistance protein 1 (pfmdr1)*, *P. falciparum adaptor protein complex 2 mu subunit (pfAp2mu)*, *P. falciparum chloroquine resistance transporter (pfcr1)*, *P. falciparum ubiquitin specific protease 1 (pfubp1)* e *P. falciparum calcium transporting protein 6 (pfATPase6)*, *P. falciparum dihydrofolate reductase (pfdhfr)* e *P. falciparum dihydropteroate sintase (pfdhps)*.

### 3.3 RESULTADOS DAS BUSCAS: COLÔMBIA

Foram encontrados quatro trabalhos realizados com espécie de *P. falciparum* na Colômbia. Dos quatro, três deles (MONTROYA et al., 2007; OSORIO et al., 2007; OSORIO, PÉREZ, & GONZÁLEZ, 2007) utilizaram como metodologia o ensaio *in vivo* para detecção de quimioresistência em *P. falciparum*, os antimaláricos avaliados nos trabalhos citados foram: Amodiaquina, SP, CQ e MQ. Os estudos foram realizados na Amazônia Colombiana (Tarapacá), na região Oeste da Colômbia nas cidades de Zaragosa, Turbo e El bagre, e no departamento de Choco, região noroeste da Colômbia.

Apenas um estudo (MONTROYA et al., 2007) utilizou pesquisa molecular para o gene *Pfmdr1* além do teste *in vivo* para avaliação de resistência de *P. falciparum*, e um

dos quatro artigos (GARCIA, FERNANDO & FERNANDA, 2011), tratou de uma revisão sobre os fatores biológicos que influenciaram no desenvolvimento da resistência de *P. falciparum* a CQ na Colômbia.

### 3.4 RESULTADOS DAS BUSCAS: PERU

Um único estudo desenvolvido na região do Peru foi elegível no presente trabalho. Realizado por Gutman e colaboradores em 2009 na cidade de Iquitos, na Amazônia Peruana, o estudo teve como objetivo principal avaliar a farmacocinética da mefloquina e a eficácia de mefloquina-artesunato em pacientes peruanos com malária falciparum não complicada, para tal os pesquisadores do trabalho utilizaram ensaio *in vivo* como metodologia escolhida. O grupo identificou uma redução da taxa de resistência e confirmou que, naquele momento, a política de medicamentos (MQ + AS) para tratamento de pacientes com malária no Peru, na região amazônica, continuava sendo altamente eficaz e eficiente.

### 3.5 RESULTADOS DAS BUSCAS: SURINAME

Identificamos cinco fontes fornecendo informações sobre a resistência de populações de *P. falciparum* no Suriname e nas Guianas. Através de ensaios *in vivo* VREDEN et al. (2016) avaliaram em Paramaribo, capital do Suriname, a eficácia da monoterapia com Artesunato em pacientes com malária causada por *P. falciparum* não complicada. Outro trabalho analisado nesse estudo referente ao Suriname, apoiou-se na metodologia molecular analisando os números relativos de cópia do gene *Pfmdr1* em 68 isolados coletados de diferentes aldeias endêmicas e de áreas de mineração localizadas na região do Suriname (LABADIE-BRACHO & ADHIN, 2013).

### 3.6 RESULTADOS DAS BUSCAS: GUIANA E GUIANA FRANCESA

Dos estudos realizados nas Guianas (Guiana e Guiana Francesa), encontramos dois que trataram da observação *in vitro* da susceptibilidade de *P. falciparum* a multi-drogas (CQ, Quinina, SP e Doxiciclina) (Best & Pinto, 2008) e a Amodiaquina (AQ) (LEGRAND et al.,



2012), além do ensaio *in vitro*, o trabalho de Legrand e colaboradores realizado na Guiana Francesa pesquisaram a evolução dos genótipos nos genes *Pfmdr1* e *Pfprt*.

Um dos cinco trabalhos foi realizado simultaneamente em Suriname e Guiana. Por serem países fronteiriços, tratou de uma revisão quanto a influência da qualidade da medicina e o gerenciamento farmacêutico na diminuição da eficácia da artemisinina nas duas localidades. O estudo chegou a hipótese de que o uso de tratamentos não recomendados poderiam ter influenciado a diminuição da eficácia dos derivados de artemisinina (PRIBLUDA et al., 2014).

#### 4. DISCUSSÃO

A resistência de *P. falciparum* as drogas é o principal fator quanto ao insucesso no tratamento e conseqüentemente o número de casos e mortes por malária (GIL, ISABEL, EDUARDO & BJO, 2006). A disponibilidade de trabalhos realizados sobre antimaláricos utilizados, surgimento de populações de *P. falciparum* resistentes e a dispersão dessas populações no continente americano surge como fontes relevantes de informações para que medidas e decisões planejadas quanto ao diagnóstico, tratamento e controle da malária possam ser tomadas com mais segurança.

A maioria dos casos de malária (83%) que ocorreram nas Américas na última década teve como responsáveis quatro países da América do Sul: Venezuela (30%), Peru (19%), Colômbia (10%) e Brasil (24%). Todos esses países possuem parte do seu território banhado pelo principal ponto de transmissão da malária nessa região, a floresta Amazônica, e por esse motivo recebem o nome de países amazônicos (RECHT et al., 2017).

A maioria dos trabalhos encontrados foram desenvolvidos no Brasil, mais precisamente na região amazônica, que compreende os estados do Acre, Amazonas, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima, e Tocantins, o que era de se esperar, já que, nas Américas, as populações da Amazônia são aquelas com maior risco de infecção por malária (PAHO, 2016).

Em relação à Colômbia, dos quatro estudos encontrados, um foi referente a uma revisão sobre CQ usada na região da Colômbia, que foi o primeiro

antimalárico utilizado no país para o controle da malária. A CQ teve uma grande aceitação devido a características promissoras apresentada pelo fármaco no tratamento e controle da malária: eficaz contra formas eritrocitárias de *P. falciparum*, de baixo custo e com baixo efeito colateral (CRAVO & ROSÁRIO, 2002), assim sendo, foi o fármaco mais eficaz e mais usado no controle e profilaxia da malária na maioria das regiões endêmicas distribuídas pelo mundo (FRANÇA & MARTA, 2008).

Os outros três estudos trataram da detecção de resistência a ACT que foi implantada na região da Colômbia logo após o primeiro relato de resistência ao medicamento descrito no trabalho de Moore e Lanier na década de 1960 (MOORE & LANIER 1961). Desde então, a Colômbia se tornou um dos primeiros países em apresentar populações de *P. falciparum* resistentes a esse fármaco tanto em regiões endêmicas quanto em regiões com baixa endemicidade. O que levou o Ministério da Saúde a recomendar o uso de CQ + SP nas regiões em que CQ ainda apresentava taxa de sucesso, e Amodiaquina (AQ) mais uma dose única de SP ou Primaquina (PQ) para o tratamento da malária causada por *P. falciparum* não complicada em regiões da Colômbia onde a população do parasito já era resistente a CQ (MINISTRY OF HEALTH OF COLOMBIA, 1999).

Ao todo, cinco estudos forneceram informações sobre resistência do parasito no Suriname e nas Guianas, com análise da monoterapia com Artesunato (VREDEN et al., 2016) AQ (LEGRAND et al., 2012) e Quinina (BEST & PINTO, 2008) e pesquisa molecular de cópias do gene *pfprt* e *pfmdr1* (LABADIE-BRACHO & ADHIN, 2013). E, uma revisão sobre a qualidade dos antimaláricos utilizados nas duas regiões. O Suriname e as Guianas estão situados na região norte da América do Sul e parte do seu território é coberta pela floresta tropical onde a maioria da população vive em pequenos assentamentos e minérios (VREDEN et al., 2016), sobretudo no interior desses países, onde as condições sanitárias são precárias e há um grande intercâmbio de pessoas e mineradores dos países vizinhos (NATIONAL CENSUS OF GUYANA, 2002).

Por serem países fronteiriços e apresentarem características epidemiológicas muito próximas, Suriname e as Guianas seguiram por muito tempo as mesmas políticas de tratamento para malária. Em 2004 as regiões de Suriname e das Guianas (Guiana e Guiana

Francesa) aderiram à última linha de tratamento para malária (ACT). No entanto, anos depois os trabalhos de Ceron (2013) e Vreden e colaboradores (2013), atestaram o início da ineficácia da ACT – (AL) nas Guianas e Suriname através de testes *in vivo* com alto nível de parasitemia após 3 dias do uso do fármaco atentando ao início da falha no tratamento usado nas duas regiões.

Além das constatações *in vivo* citadas, dados moleculares coletados em 2015 fortalecem a preocupação do surgimento da resistência a terapia de tratamento mais eficaz que temos atualmente na América do Sul. Chenet e colaboradores detectaram a mutação *C580Y* no gene *Kelch13* (gene relacionado a resistência a ACT) em 5,1% das 98 amostras de *P. falciparum* analisadas na Guiana (CHENET et al., 2016). A mesma mutação já foi detectada em outras regiões, como na Ásia, onde mostrou-se fortemente associada a resistência a ACT (ASHLEY et al., 2014; TAKALA-HARRISON et al., 2015).

Mesmo com a utilização de ferramentas validadas para se fazer uma revisão sistemática, artigos importantes como a detecção de *P. falciparum* que apresentavam mutações *C580Y* resistentes a ACT na região das Guianas (CHENET et al., 2016) e trabalhos relacionados à Venezuela, por exemplo, não foram capturados, pela metodologia adotada nesta pesquisa. Historicamente, a República Bolivariana da Venezuela serviu de modelo para a erradicação da malária nas Américas tendo sua região norte declarada livre de malária pela OMS em 1961 (GRIFFING et al. 2014). No entanto, atualmente este país apresenta o maior número de casos de malária relatado nas Américas (RECHT et al., 2017) onde a grande maioria ocorre em áreas de mineração, sendo *P. falciparum* responsável por 25% das infecções (WHO 2017).

A confirmação da resistência de *P. falciparum* aos antimaláricos pode ser realizada utilizando três tipos de estudos; testes *in vitro*, *in vivo* e testes moleculares (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). Os testes moleculares baseiam-se na detecção de polimorfismos e/ou número de cópias de um determinado gene, funcionam como marcadores moleculares de resistência e representam ferramentas potenciais de vigilância (WILSON, ALKER & MESHNICK, 2005). Os genes *pfert* e *pfmdr1* de *P. falciparum* foram pesquisados com maior frequência

nos estudos elegíveis no presente trabalho. O motivo pelo qual o gene *pfmdr1* é encontrado com tanta frequência em estudos referentes à resistência de *P. falciparum* é que tanto polimorfismos encontrados nos genes, quanto o número de cópias do mesmo no parasito, é responsável por favorecer resistência a múltiplas drogas como Cloroquina (DURAND, 2001), Mefloquina (PICKARD et al., 2003) e Quinina (ZALIS, PANG, SILVEIRA, MILHOUS, 1998).

## 5. CONCLUSÃO

Diante dos inúmeros de casos notificados de transmissão da malária nas regiões da América do Sul, o número de artigos publicados pode parecer pequeno já que o continente americano faz parte da zona endêmica para malária. Porém, estes estudos podem auxiliar na compreensão da distribuição dos alelos de resistência, bem como, do fluxo dessas populações de *P. falciparum* resistentes para áreas livres de malária. E ainda assim apontar para a eficácia do antimalárico, estimulando o monitoramento e a mudança no tratamento de medidas de saúde pública para as populações em risco.

## 6. FONTES DE FINANCIAMENTO

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

## 7. REFERÊNCIAS

- [1] Malaria surveillance, monitoring & evaluation: a reference manual. World Health Organization 2018. ISBN 978-92-4-156557-8
- [2] SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo et al. Malária por *Plasmodium falciparum*: estudos proteômicos. Rev. bras. ter. intensiva, São Paulo, v. 24, n. 4, p. 394-400, Dec. 2012.
- [3] Ashley, E. a., Dhorda, M., Fairhurst, R. M., Amaratunga, C., Lim, P., Suon, S., ... White, N. J. (2014). Spread of Artemisinin Resistance in *Plasmodium falciparum* Malaria. *New England Journal of Medicine*, 371(5), 411–423. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314981>
- [4] Best, W., & Pinto, L. (2008). Diminished *Plasmodium falciparum* sensitivity to quinine exposure *in vitro* and in a sequential multi-drug regimen A preliminary investigation in Guyana, South America. *International Journal of Infectious Diseases*, 3–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.03.024>
- [5] Ceron N, R. R. (2013). Preliminary Report on the Efficacy and Safety of Artemether Combination Therapy for the Treatment of Acute Uncomplicated *Plasmodium Falciparum* Malaria Infections, Conducted at Malaria clinic Georgetown Hospital, Region 4, Guyana, 2011–

2012. Vector Control.
- [6] Chenet, S. M., Okoth, S. A., Huber, C. S., & Chandrabose, J. (2016). Independent Emergence of the Plasmodium falciparum Kelch Propeller Domain Mutant Allele C580Y in Guyana, 1–4. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv752>
- [7] Cortese, J. F., Caraballo, A., Contreras, C. E., & Plowe, C. V. (2002). Origin and Dissemination of Plasmodium falciparum Drug-Resistance Mutations in South America. *The Journal of Infectious Diseases*, (July), 999–1006
- [8] Cravo, P., & Rosário, V. E. (2002). Aspectos de genética molecular da resistência aos fármacos antimaláricos A malária. *Biomedicina E Saúde Pública*.
- [9] Dharia, N. V, Plouffe, D., Bopp, S. E. R., Gonza, G. E., Lucas, C., Salas, C., ... Winzeler, E. A. (2009). Genome scanning of Amazonian Plasmodium falciparum shows subtelomeric instability and clindamycin-resistant parasites. *Genome Research*, (858), 1534–1544. <https://doi.org/10.1101/gr.105163.110.1534>
- [10] Durand, R. et al. (2001). Plasmodium falciparum: pfcrt and DHFR Mutations Are Associated with Failure of Chloroquine plus Proguanil Prophylaxis in Travelers. *The Journal of Infectious Diseases*, 1631–1634.
- [11] França, T. C. C., & Marta, G. (2008). Malária: Aspecto Históricos e Quimioterapia, 31(5), 1271–1278.
- [12] Garcia, Fernando, G., & Fernanda, M. (2011). Factores no biológicos relacionados con el desarrollo de resistencia de Plasmodium falciparum a la cloroquina. *CES Med*, 25(1), 98–108.
- [13] Gil, P., Isabel, M., Eduardo, P., & Bjo, A. (2006). Multiplex PCR – RFLP methods for pfcrt , pfmdr1 and pfdhfr mutations in Plasmodium falciparum. *Molecular and Cellular Probes*, 20, 100–104. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2005.10.003>
- [14] Griffing, S. M., Mixson-hayden, T., Sridaran, S., Alam, T., Andrea, M., Marquin, W., ... Bacon, D. J. (2011). South American Plasmodium falciparum after the Malaria Eradication Era: Clonal Population Expansion and Survival of the Fittest Hybrids. *PLoS ONE*, 6(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023486>
- [15] Guerin, P. J., Olliaro, P., Nosten, F., Druilhe, P., Laxminarayan, R., Binka, F., ... White, N. J. (2002). Personal view Malaria: current status of control , diagnosis , treatment , and a proposed agenda for research and development Personal view, 2(September), 564–573.
- [16] Gutman, J., Green, M., Durand, S., Rojas, O. V., Ganguly, B., Quezada, W. M., ... Bacon, D. J. (2009). effectiveness in Peruvian patients with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *Malaria Journal*, 8, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-8-58>
- [17] Labadie-bracho, M., & Adhin, M. R. (2013). Increased pfmdr1 copy number in Plasmodium falciparum isolates from Suriname. *Tropical Medicine and International Health*, 18(7), 796–799. <https://doi.org/10.1111/tmi.12118>
- [18] Ladeia-andrade, S., Melo, G. N. P. De, Souza-lima, R. D. C. De, Salla, L. C., Bastos, M. S., Rodrigues, P. T., ... Ferreira, M. U. (2016). No Clinical or Molecular Evidence of Plasmodium falciparum Resistance to Artesunate – Mefloquine in Northwestern Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 95(1), 148–154. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0017>
- [19] Legrand, E., Yrinesi, J., Ekala, M., Péneau, J., Volney, B., Berger, F., & Bouchier, C. (2012). Discordant Temporal Evolution of Pfcrt and Pfmdr1 Genotypes and Plasmodium falciparum In Vitro Drug Susceptibility to 4-Aminoquinolines after Drug Policy Change in French Guiana. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1382–1389. <https://doi.org/10.1128/AAC.05280-11>
- [20] Ministry of Health of Colombia: (1999). Guide for the clinical attention, diagnosis and treatment of malaria. Santa fé. Bogotá: General Direction of Health Promotion and Prevention;
- [21] Montoya, P., Tobón, A., Blair, S., Carmona, J., & Maestre, A. (2007). Polimorfismos del gen pfmdr1 en muestras clínicas de Plasmodium falciparum y su relación con la respuesta terapéutica a antipalúdicos y paludismo grave en Colombia. *Biomédica*, 204–215.
- [22] MOORE DV, L. J. (1961). Observations on two Plasmodium falciparum infections with an abnormal response to chloroquine. *Am J Trop Med Hyg.*, 10, 5–9.
- [23] Murai, K., Culleton, R., Hisaoka, T., Endo, H., & Mita, T. (2015). Parasitology International Global distribution of polymorphisms associated with delayed Plasmodium falciparum parasite clearance following artemisinin treatment: Genotyping of archive blood samples. *Parasitology International*, 64(3), 267–273. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2014.11.002>
- [24] Osorio, L., Gonzalez, I., Olliaro, P., & Taylor, W. R. J. (2007). Artemisinin-based combination therapy for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Colombia. *Malaria Journal*, 9, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-6-25>
- [25] Osorio, L., Pérez, P., & González, I. J. (2007). Evaluación de la eficacia de los medicamentos antimaláricos en Tarapacá , Amazonas colombiano. *Biomédica*, 133–140.
- [26] PAHO. (2016). Plan of action for malaria elimination 2016–2020 (CD55/13). 55th directing council, 68th session of the PAHO regional committee. Washington, D.C. Pan American Health Organization/World Health, (September), 26–30.
- [27] Pickard, A. L., Wongsrichanalai, C., Purfield, A., Kamwendo, D., Emery, K., Zalewski, C., ... Asia, S. (2003). Resistance to Antimalarials in Southeast Asia and Genetic Polymorphisms in pfmdr1. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(8), 2418–2423. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.8.2418>
- [28] Pratt-riccio, L. R., Chehuan, Y. F., Siqueira, M. J., Alecrim, G., Bianco-junior, C., Druilhe, P., ... Carvalho, L. J. M. (2013). Use of a colorimetric ( DELI ) test for the evaluation of chemoresistance of Plasmodium falciparum



- and *Plasmodium vivax* to commonly used anti-plasmodial drugs in the Brazilian Amazon. *Maralia Journal*, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-281>
- [29] Pribluda, V. S., Iii, L. E., Barillas, E., Marmion, J., Lukulay, P., & Chang, J. (2014). Were medicine quality and pharmaceutical management contributing factors in diminishing artemisinin efficacy in Guyana and Suriname? *Malaria Journal*, 13(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-77>
- [30] Recht, J., Siqueira, A. M., Monteiro, W. M., Herrera, S. M., Herrera, S., & Lacerda, M. V. G. (2017). Malaria in Brazil, Colombia, Peru and Venezuela: current challenges in malaria control and elimination. *Malaria Journal*, 1–18. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-1925-6>
- [31] Russel, P. F. (1968). *Bulletin of the New York Academy of Medicine*.
- [32] Takala-harrison, S., Jacob, C. G., Arze, C., Cummings, M. P., Silva, J. C., Khanthavong, M., ... Plowe, C. V. (2015). Independent Emergence of Artemisinin Resistance Mutations Among *Plasmodium falciparum* in Southeast Asia, 211. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu491>
- [33] Valderramos, S. G., Valderramos, J., Musset, L., Purcell, L. A., Legrand, E., & Fidock, D. A. (2010). Identification of a Mutant PfCRT-Mediated Chloroquine Tolerance Phenotype in *Plasmodium falciparum*. *PLOS Pathogens*, 6(5). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000887>
- [34] Vreden, S. G., Bansie, R. D., Jitan, J. K., & Adhin, M. R. (2016). Assessing parasite clearance during uncomplicated *Plasmodium falciparum* infection treated with artesunate monotherapy in Suriname. *Infection and Drug Resistance*, 261–267.
- [35] Vreden, S. G. S., Jitan, J. K., Bansie, R. D., & Adhin, M. R. (2013). Evidence of an increased incidence of day 3 parasitaemia in Suriname: an indicator of the emerging resistance of *Plasmodium falciparum* to artemether, 108(December), 968–973. <https://doi.org/10.1590/0074-0276130167>
- [36] Wilson, P. E., Alker, A. P., & Meshnick, S. R. (2005). Real-time PCR methods for monitoring antimalarial drug resistance. *Elsevier*, 21(6). <https://doi.org/10.1016/j.pt.2005.04.007>
- [37] World Health Organization. (2016). Malaria: diagnostic testing. Retrieved from <http://www.who.int/malaria/areas/0Adiagnosis/en/> (World Health Report. (1997). WHO, 1997. Geneva.
- [38] World Malaria Report 2015. (2015).
- [39] Zalis MG, Pang L, Silveira MS, Milhous WK, W. D. (1998). Characterization of *Plasmodium falciparum* isolated from the Amazon region of Brazil: evidence for quinine resistance. *The American Journal of Tropic Medicine and Hygiene*, 58, 630–637.
- [40] Global Malaria Programme. Artemisinin and Artemisinin-Based Combination Therapy Resistance. World Health Organization; 2016. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208820/1/WHO\\_HTM\\_GMP\\_2016.5\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208820/1/WHO_HTM_GMP_2016.5_eng.pdf). Accessed August 5, 2016.
- [41] Vreden SG, Bansie RD, Jitan JK, Adhin MR. Assessing parasite clearance during uncomplicated *Plasmodium falciparum* infection treated with artesunate monotherapy in Suriname. *Infection and Drug Resistance*. 2016;9:261-267. doi:10.2147/IDR.S113861.
- [42] Malti R Adhin, Mergiorj Labadie-Bracho, Stephen G Vreden. Status of potential PfATP6 molecular markers for artemisinin resistance in Suriname. *Malar J*. 2012; 11: 322. 2012 Sep 11. doi: 10.1186/1475-2875-11-322
- [43] National Census of Guyana. Bureau of Statistics, Ministry of Finance; 2002.
- [44] Aché a, Escorihuela M, Vivas E, Páez E, Miranda L, Matos a, Pérez W, Díaz O, Izarra E 2002. In vivo drug resistance of falciparum malaria in mining areas of Venezuela. *Trop. Med. Int. Health* 7: 737–743.
- [45] Contreras CE, Cortese JF, Caraballo A, Plowe C V. 2002. Genetics of drug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in the Venezuelan state of Bolivar. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 67: 400–405.
- [46] Espinal CA, Cortes GT, Guerra P, Arias AE 1985. Sensitivity of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs in Colombia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 34: 675–680.
- [47] Gabaldon A, Berti AL 1954. The First Large Area in the Tropical Zone to Report Malaria Eradication: North-Central Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 3: 793–807.
- [48] Godoy GA, Volcan GS, Guevara R, Medrano C, Castro J, Texeira A 1977.
- [49] Venezuelan strains of *Plasmodium falciparum* resistant to sulfa and pyrimethamine as demonstrated by in vitro test. *Rev. Latinoam. Microbiol.* 19: 229–231.
- [50] Griffing S, Syphard L, Sridaran S, McCollum AM, Mixson-Hayden T, Vinayak S, Villegas L, Barnwell JW, Escalante AA, Udhayakumar V 2010. pfmdr1 amplification and fixation of pfert chloroquine resistance alleles in *Plasmodium falciparum* in Venezuela. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54: 1572–1579.
- [51] Griffing SM, Villegas L, Udhayakumar V 2014. Malaria Control and Elimination, Venezuela, 1800s–1970s. *Emerg. Infect. Dis.* 20: 1691–1696.
- [52] Grillet ME, Villegas L, Oletta JF, Tami A, Conn JE 2018. Malaria in Venezuela requires response. *Science* 359: 528.
- [53] MABERTI S 1960. Desarrollo de resistencia a la pirimetamina, presentación de 15 casos estudiados en Trujillo, Venezuela. *Venez. Med. Trop. y Parasitol. Medica III* 3: 239–259.
- [54] McCollum AM, Mueller K, Villegas L, Udhayakumar V, Escalante AA 2007. Common origin and fixation of *Plasmodium falciparum* dhfr and dhps mutations associated with sulfadoxine-pyrimethamine resistance in a low-transmission area in South America.

Antimicrob. Agents Chemother. 51: 2085–2091.

- [55] McCollum AM, Poe AC, Hamel M, Huber C, Zhou Z, Shi YP, Ouma P, Vulule J, Bloland P, Slutsker L, Barnwell JW, Udhayakumar V, Escalante AA 2006. Antifolate Resistance in *Plasmodium falciparum*: Multiple Origins and
- [56] Identification of Novel dhfr Alleles. *J. Infect. Dis.* 194: 189–197.
- [57] Metzger WG, Giron AM, Vivas-Martínez S, González J, Charrasco AJ, Mordmüller BG, Magris M 2009. A rapid malaria appraisal in the Venezuelan Amazon. *Malar. J.* 8: 291.
- [58] Recht J, Siqueira AM, Monteiro WM, Herrera SM, Herrera S, Lacerda MVG 2017. Malaria in Brazil, Colombia, Peru and Venezuela: Current challenges in malaria control and elimination. *Malar. J.* 16: 1–18.
- [59] Thaithong S, Chan S-W, Songsomboon S, Wilairat P, Seesod N, Sueblinwong T, Goman M, Ridley R, Beale G 1992. Pyrimethamine resistant mutations in *Plasmodium falciparum*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 52: 149–157.
- [60] Urdaneta L, Plowe C, Goldman I, Lal AA 1999. Point mutations in dihydrofolate reductase and dihydropteroate synthase genes of *Plasmodium falciparum* isolates from Venezuela. *Am J Trop Med Hyg* 61: 457–462.
- [61] WHO 2017. World Malaria Report 2017.
- [62] Wyler DJ 1983. Malaria — Resurgence, Resistance, and Research. *N. Engl. J. Med.* 308: 934–940.
- [63] National Census of Guyana. Bureau of Statistics, Ministry of Finance. Disponível em: <http://www.statisticsguyana.gov.gy/census.html>. Acessado em 07 de set de 2018