

# MALÁRIA EM MAMÍFEROS SILVESTRES<sup>1</sup>

Sandra Mara Curotto<sup>2</sup>  
Thais Gislon da Silva<sup>3</sup>  
Fernando Zanlorenzi Basso<sup>4</sup>  
Ivan Roque de Barros Filho<sup>5</sup>

CUROTTO, S. M.; SILVA, T. G. da; BASSO, F. Z.; BARROS FILHO, I. R. de. Malária em mamíferos silvestres. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR*, Umuarama, v. 15, n. 1, p. 67-77, jan./jun. 2012.

**RESUMO:** Muito do conhecimento sobre a biologia do parasita da malária foi obtido de estudos de campo e de laboratório em modelos experimentais primatas e murinos. Essa revisão faz uma síntese das espécies de *Plasmodium spp.* descritas no mundo que infectam mamíferos não humanos e discute a importância e aplicações em estudos experimentais de algumas espécies. Em primatas, existem 29 espécies conhecidas de *Plasmodium spp.* que parasitam grandes símios, macacos e lêmures. Além da importância da utilização dos primatas em estudos experimentais, foi demonstrado que existe transmissão natural de malárias de seres humanos para outros primatas e vice-versa, merecendo destaque um grande foco de infecção por malária de macacos em seres humanos na Ásia. Em roedores murinos, são descritas cinco espécies que infectam ratos silvestres na África central e Egito. Em outros mamíferos, são conhecidos como hospedeiros o porco espinho africano, morcegos, esquilos e ungulados. A malária é uma doença de impacto mundial histórico e recente e os modelos animais, tanto roedores quanto primatas, tiveram e terão um crucial papel na realização de estudos experimentais. Porém, a malária em mamíferos é ainda carente de esclarecimentos, sendo ainda necessários estudos para se definir as espécies de *Plasmodium* existentes, seus respectivos hospedeiros silvestres e distribuição geográfica, assim como a importância e as consequências do parasitismo nesses animais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Malária; Mamíferos; Modelos experimentais.

## MALARIA IN WILD MAMMALS

**ABSTRACT:** Most of the knowledge of malaria parasite biology was obtained from field and laboratory studies on murine and primate experimental models. This review summarizes *Plasmodium spp.* species that are described infecting non-human mammals and discusses the importance and applications in experimental studies of some species. In primates, there are 29 known described *Plasmodium spp.* species infecting simian, macaques and lemurs. Besides the importance of the utilization of primates in experimental studies, it was demonstrated that there are natural transmissions of human malaria to other primates and vice versa, and a great focus of macaque malaria infection in human beings in Asia is of great concern. In murine rodents, there are five species which infect wild rats in Central Africa and Egypt. In other mammals, the African porcupine, bats, squirrels and ungulates are known as hosts. Malaria is a disease with worldwide recent impact history, and animal models, rodents and primates had and will have a crucial role on experimental studies. However, mammalian malaria still needs clarification, and studies are necessary to define the existing *Plasmodium* species, their wild hosts and geographical distribution, as well as the parasitism importance and consequence in these animals.

**KEYWORDS:** Malaria; Mammals; Experimental models.

## MALARIA EN MAMÍFEROS SILVESTRES

**RESUMEN:** Gran parte del conocimiento sobre la biología del parásito de la malaria se ha obtenido a partir de estudios de campo y de laboratorio en modelos experimentales murinos y primates. Esa revisión hace una síntesis de las especies de *Plasmodium spp.* descritas en el mundo que infectan mamíferos no humanos, también se analiza la importancia y las aplicaciones en estudios experimentales de algunas especies. En primates, hay 29 especies conocidas de *Plasmodium spp.* que parasitan grandes simios, monos y lémures. Además de la importancia del uso de primates en estudios experimentales, se ha demostrado que existe transmisión natural de malarias de seres humanos para otros primates y viceversa, mereciendo destaque un gran foco de infección por malaria de monos en humanos en Asia. En roedores murinos, se describen cinco especies que infectan ratas silvestres en África Central y Egipto. En otros mamíferos, son conocidos como hospederos el puercoespín africano, murciélagos, ardillas y ungulados. La malaria es una enfermedad de impacto mundial histórico y reciente y los modelos animales, tanto roedores como primates, tuvieron y tendrán un papel crucial en la realización de estudios experi-

<sup>1</sup>Parte da dissertação de Mestrado apresentada pelo segundo autor ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da UFPR.

<sup>2</sup>Médica Veterinária, Mestre em Ciências Veterinárias na Universidade Federal do Paraná, Department of Pathobiology and Population Medicine, College of Veterinary Medicine, Mississippi State University, Mississippi State, Mississippi, USA. scurotto@cvm.msstate.edu

<sup>3</sup>Médica Veterinária, Mestranda em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná, Departamento de Medicina Veterinária. Rua dos Funcionários, 1540 – Bairro Juvevê, Curitiba, Paraná, Brasil. tha.gislon@gmail.com

<sup>4</sup>Médico Veterinário graduado na Universidade Federal do Paraná, Departamento de Medicina Veterinária. Rua dos Funcionários, 1540 – Bairro Juvevê, Curitiba, Paraná, Brasil. fernando.z.basso@hotmail.com

<sup>5</sup>Professor Doutor da Universidade Federal do Paraná, Departamento de Medicina Veterinária. Rua dos Funcionários, 1540 — Bairro Juvevê, Curitiba, Paraná, Brasil. ivanbarf@ufpr.br

mentales. Sin embargo, la malaria en mamíferos es aún carente de aclaraciones, siendo necesarios estudios para definir las especies de *Plasmodium* existentes, sus respectivos hospederos silvestres y distribución geográfica, así como la importancia y las consecuencias de parasitismo en esos animales.

**PALABRAS CLAVE:** Malaria; Mamíferos; Modelos experimentales.

## Introdução

Muito do conhecimento sobre a biologia do parasita da malária foi obtido de estudos de campo e de laboratório em modelos experimentais. As espécies de *Plasmodium spp.* de roedores são intensivamente utilizadas no estudo da biologia básica desse protozoário, de sua bioquímica, interações entre hospedeiros e vetores, evolução da virulência e resposta à terapia medicamentosa. É fato que existem algumas diferenças entre as infecções no homem e em roedores, por exemplo o funcionamento do sistema imune e a farmacocinética. Mas também é verdade que todas as espécies de *Plasmodium spp.* que infectam mamíferos possuem ciclos de vida comparáveis e são sensíveis às mesmas drogas (LANDAU; GAUTRET, 1998; PERKINS; SARKAR; CARTER, 2007). Assim como roedores, primatas não humanos são utilizados para estudos pela sua proximidade filogenética a seres humanos e sua semelhança na relação parasita hospedeiro (GYSIN, 1998).

Um aspecto interessante da distribuição do *Plasmodium spp.* em mamíferos é a ocorrência irregular nas diversas ordens. Os parasitas são comuns entre os primatas, dos Lemuridae ao homem, são raros em roedores e ausentes em carnívoros, marsupiais e insetívoros. Algumas poucas espécies especializadas existem em morcegos, esquilos, porco-espinho e outros mamíferos de florestas tropicais. A distribuição geográfica da malária em mamíferos também tende a ser restrita, limitada geralmente por ambientes silvestres. A doença é quase ausente no Novo Mundo, com exceção das espécies parasitas de seres humanos e duas de macaco (GARNHAM; KUTTLER, 1980).

Essa revisão faz uma síntese das espécies de *Plas-*

*modium spp.* descritas no mundo que infectam mamíferos não humanos e discute a importância e aplicações em estudos experimentais de algumas espécies.

## Desenvolvimento

### Primatas - hospedeiros naturais

Existem 29 espécies de *Plasmodium* que parasitam grandes símios, macacos e lêmures. Três espécies são de chimpanzés e gorilas (*Pan troglodytes* e *Gorilla gorilla* na África central e oeste); duas de orangotangos (*Pongo pygmaeus* na Indonésia e Malásia); quatro infectam gibões (*Hylobates lar* e *Hylobates moloch* no sudeste da Ásia); onze infectam macacos do Velho Mundo (Família Cercopithecidae na África e Ásia); duas infectam macacos do Novo Mundo (das Famílias Cebidae e Atelidae na América do Sul); e sete espécies infectam lêmures (*Lemur spp.* em Madagascar) (GYSIN, 1998; LECLERC, et al., 2004) As espécies de *Plasmodium* que parasitam primatas não humanos e seus respectivos hospedeiros estão listados nos Quadros 1 e 2.

Em lêmures (*Lemur macaco macaco*, *Lemur fulvus fulvus* e *Lemur fulvus rufus*), primatas inferiores próximos, existem sete espécies de *Plasmodium* descritas (LANDAU, et al., 1989; LEPERS et al., 1989). Esses animais só existem na ilha de Madagascar, a sudeste do continente africano, e são encontrados apenas dois artigos que relatam espécies de *Plasmodium* infectando esses animais, sendo as descrições baseadas nas características morfológicas dos parasitas observados em esfregaços sanguíneos.

**Quadro 1:** Espécies de *Plasmodium* descritas em primatas não humanos do velho mundo e seus respectivos hospedeiros naturais e distribuição geográfica

GRUPO E LOCAL	ESPÉCIE	HOSPEDEIRO
Chimpanzés e Gorilas África central e oeste	<i>Plasmodium reichenowi</i>	<i>Pan troglodytes</i> , <i>Gorilla gorilla</i>
	<i>Plasmodium rodhaini</i>	<i>Pan troglodytes</i> , <i>Gorilla gorilla</i>
	<i>Plasmodium schwetzi</i>	<i>Pan troglodytes</i> , <i>Gorilla gorilla</i>
Orangotangos Indonésia e Malásia	<i>Plasmodium pitheci</i>	<i>Pongo pygmaeus</i>
	<i>Plasmodium silvaticum</i>	<i>Pongo pygmaeus</i>
Gibões sudeste da Ásia	<i>Plasmodium eylesi</i>	<i>Hylobates lar</i>
	<i>Plasmodium jefferyi</i>	<i>Hylobates lar</i>
	<i>Plasmodium hylobati</i>	<i>Hylobates moloch</i>
	<i>Plasmodium youngi</i>	<i>Hylobates lar</i>

<b>Macacos do Velho Mundo</b> África central, sul e sudeste da Ásia	<i>Plasmodium coatneyi</i>	<i>Macaca fascicularis</i> (Malásia e Filipinas)
	<i>Plasmodium cynomolgi</i>	<i>Macaca spp.</i> , <i>Presbytis cristatus</i> , <i>Presbytis entellus</i> (sudeste da Ásia)
	<i>Plasmodium fieldi</i>	<i>Macaca nemestrina</i> (Malásia)
	<i>Plasmodium fragile</i>	<i>Macaca sinica</i> , <i>Macaca radiata</i> (Sri Lanka)
	<i>Plasmodium gonderi</i>	<i>Cercocebus spp.</i> , <i>Mandrillus leucophaeus</i> (Congo, Camarões)
	<i>Plasmodium inui</i>	<i>Cynopithecus niger</i> , <i>Macaca spp.</i> , <i>P. cristatus</i> , <i>Presbytis obscurus</i> (sudeste da Ásia)
	<i>Plasmodium knowlesi</i>	<i>M. fascicularis</i> , <i>M. nemestrina</i> , <i>Presbytis malalophus</i> (sudeste da Ásia)
	<i>Plasmodium shortti</i>	<i>M. radiata</i> (sul da Índia)
	<i>Plasmodium simiovale</i>	<i>M. sinica</i> (Sri Lanka)
	<i>Plasmodium georgesi</i>	<i>Cercocebus albigena</i> , <i>Cercocebus galeritus</i> (Quênia)
<i>Plasmodium petersi</i>	<i>C. albigena</i> (Uganda)	
<b>Lêmures</b> (Madagascar)	<i>Plasmodium foleyi</i>	<i>Lemur fulvus fulvus</i> , <i>Lemur fulvus rufus</i>
	<i>Plasmodium girardi</i>	<i>L. fulvus fulvus</i> , <i>L. fulvus rufus</i>
	<i>Plasmodium uilenbergi</i>	<i>L. fulvus fulvus</i>
	<i>Plasmodium sp.</i>	<i>L. fulvus fulvus</i>
	<i>Plasmodium percygarnhami</i>	<i>Lemur macaco macaco</i>
	<i>Plasmodium coulangesi</i>	<i>Lemur macaco macaco</i>
	<i>Plasmodium bucki</i>	<i>Lemur macaco macaco</i>

Fonte: Adaptado de Eyles (1963), Gysin (1998) e Leclerc et al. (2004).

**Quadro 2:** Espécies de *Plasmodium* descritas em primatas Cebidae da América do sul e seus respectivos hospedeiros naturais

ESPÉCIE	HOSPEDEIRO
<i>Plasmodium brasilianum</i>	<i>Alouatta spp.</i>
	<i>Ateles spp.</i>
	<i>Brachyteles arachnoides</i>
	<i>Cacajao calvus</i>
	<i>Callicebus spp.</i>
	<i>Cebus spp.</i>
	<i>Chiropotes satanas</i>
	<i>Lagothrix spp.</i>
	<i>Saimiri spp.</i>
	<i>Saguinus midas</i>
<i>Pithecia pithecia</i>	
<i>Plasmodium simium</i>	<i>Alouatta spp.</i>
	<i>Brachyteles arachnoides</i>

Fonte: Adaptado de Deane (1992), Gysin (1998) e De Thoisy et al. (2000)

Das espécies de *Plasmodium* existentes na América do Sul, o *Plasmodium brasilianum* tem uma vasta distribuição geográfica, sendo encontrado na floresta Amazônica no Panamá, Venezuela, Peru e Brasil, e na Mata Atlântica das regiões sul e sudeste do Brasil. Em uma abrangente revisão sobre malária simia no Brasil, foi demonstrado que *P. brasilianum* infecta todos os gêneros das famílias Cebidae e Atelidae, exceto *Aotus* (Cebidae), e raramente exemplares de *Saguinus midas niger* (Callithricidae). Já o *Plasmodium simium*

foi encontrado somente em *Alouatta fusca clamitans* (bugio ruivo) e *Brachyteles arachnoides* (muriqui) de áreas do sul e sudeste da Mata Atlântica (DEANE, 1992). Porém, a sua distribuição geográfica pode ser ainda mais ampla, levando-se em consideração que essas descrições foram baseadas apenas em análises de microscopia de sangue periférico, métodos de sensibilidade limitada (DUARTE, et al., 2008).

A respeito da patologia, sintomatologia ou tratamento de malária em símios existem poucos trabalhos disponíveis na literatura. Sabe-se que na maioria dos hospedeiros experimentais a infecção é aguda, enquanto que no hospedeiro natural é crônica (OZWARA, et al., 2003). Em orangotangos, por exemplo, não há dados publicados descrevendo o grau de doença e mortalidade como causa direta da malária e esse parasita é considerado benigno. Porém, essa afirmação deve ser esclarecida, pois existem relatos de resposta de sinais clínicos compatíveis com a doença a tratamento antimalárico (REID, et al., 2006). Tarello (2005) relatou um caso de doença e morte de um chimpanzé criado como animal de estimação no Kuwait por *Plasmodium reichenowi* e diz não ter encontrado literatura a respeito da patologia e sintomatologia desse parasita em chimpanzés.

Também são escassos trabalhos recentes sobre estudos de prevalência. Atualmente, a maior parte da literatura disponível nesse assunto trata sobre a utilização de primatas em estudos experimentais, seja com espécies de *Plasmodium* que infectam seres humanos ou com espécies de primatas do velho mundo em macacos de fácil utilização em experimentação.

Em orangotangos, existem dois trabalhos relativamente recentes relatando detecção de *Plasmodium* por análise molecular (reação em cadeia da polimerase – PCR). Na Indonésia, orangotangos (*Pongo pygmaeus*) semicativos de um

centro de cuidados foram avaliados. A positividade encontrada foi de 20,3% (14/69) em animais residentes do local, e de 57% (8/14) em animais recém chegados. Pelo sequenciamento dos produtos obtido e análises de filogenia, determinou-se que esses orangotangos estavam infectados com *Plasmodium pitheci* e *Plasmodium silvaticum*, sabidamente de orangotangos, além de *Plasmodium cynolmogi*, de macacos e *Plasmodium vivax*, de seres humanos (REID, et al., 2006). Na Malásia, encontrou-se 24% de positividade para *Plasmodium* sp. em orangotangos (*Pongo pygmaeus pygmaeus*) de vida livre e 77% em de semicativeiro (KILBOURN, et al., 2003).

Em macacos do velho mundo, o único relato de prevalência disponível é um estudo em *Macaca fascicularis* do sul da Tailândia. Na microscopia, 5,1% (5/99) dos animais foram positivos. Pela PCR (gene *ssrRNA*), houve 6,1% (6/99) de positividade. Por análise filogenética, foi demonstrado *Plasmodium inui* em cinco animais e co-infecção com *Plasmodium coatneyi* em um animal (SEETHAMCHAI, et al., 2008).

Sobre macacos da América do Sul, existem trabalhos recentes no Brasil que relatam positividade para *Plasmodium* spp. em três regiões não endêmicas de malária do país (Mata Atlântica, Mata Atlântica semidecidual e Cerrado) por sorologia, PCR e microscopia. As técnicas utilizadas foram ELISA para detecção de anticorpos antiproteína do circumesporozoíto de *P. vivax*, *Plasmodium malariae*, *P. brasilianum* e *Plasmodium falciparum* e reação de imunofluorescência indireta (RIFI) para detecção de anticorpos antiformas sanguíneas de *P. vivax*, *P. malariae* e *P. falciparum*. Os animais testados eram *Alouatta* sp., *Callithrix* sp. e *Cebus apella*. Nessas técnicas, os animais que apresentaram maior positividade foram *Alouatta*, em todas as regiões e nas duas técnicas, e *Cebus apella* da Mata Atlântica pela técnica de ELISA. A positividade relatada variou de 20% a 57,7% (no total de 777 animais), dependendo da região, técnica e espécie de primata (DUARTE, et al., 2006). Já na PCR, só os animais *Alouatta* sp. das regiões Mata Atlântica (total de 71 animais) e Mata Atlântica semidecidual (total de 235 animais) apresentaram positividade, sendo respectivamente de 5,6% e 0,4% para *P. vivax* e *P. simium*; 5,6% e 5,5% para *P. malariae* e *P. brasilianum* e 1,4% e 0,8% para *P. falciparum*. Na microscopia, apenas 3% dos *Alouatta* da Mata Atlântica semidecidual foram positivos, porém esses animais foram negativos na PCR, fato que os autores explicam lembrando que esses parasitas encontrados podem ser de espécies ainda não identificadas (DUARTE, et al., 2008).

Na Guiana Francesa, De Thoisy et al. (2000) relataram um trabalho em animais capturados para translocação, nos quais foram realizados exames de microscopia para procura de hemoparasitas. Quatro das cinco espécies de primatas examinadas tinham exemplares positivos para *P. brasilianum*. Da família Callithricidae, 51% (43/84) dos exemplares de *Saguinus midas* foram positivos. Da família Cebidae, 16% (1/16) dos exemplares de *Saimiri sciurus*, 50% (3/6) dos *Pithecia pithecia*, e 16% (18/114) dos *Alouatta seniculus*. Também dessa última família, um único exemplar de *Ateles paniscus* foi capturado e foi negativo.

### Uso como modelos experimentais

As espécies de *Plasmodium* que infectam símios

são de grande interesse para estudos experimentais da malária, pois possuem muitas características que os fazem particularmente adequados, como semelhanças biológicas com certos parasitas humanos. Além disso, essas espécies podem naturalmente infectar seres humanos (FANDEUR, et al., 2000; GALLAND, 2000; COLLINS, et al., 2006).

Apesar de grandes símios também serem utilizados, pela facilidade de manutenção e manipulação dos primatas menores, os macacos do novo mundo foram testados em vários estudos para verificar sua susceptibilidade de infecção por parasitas de outros primatas (GALLAND, 2000). Os macacos provaram ser muito úteis e são utilizados principalmente em pesquisas de avaliação de drogas antimaláricas e antígenos candidatos a alvo de vacinas, na investigação da resposta imune do hospedeiro e no estudo de alguns efeitos patogênicos (GYSIN, 1998).

Em estudos em busca de candidatos a alvo de vacinas, esforços estão sendo feitos para se adaptar parasitas de macacos do velho mundo em macacos do novo mundo. Um experimento com infecção por *Plasmodium shortti* em *Saimiri boliviensis* conseguiu demonstrar o ciclo completo da infecção, sendo, segundo os autores, uma fonte adicional para estudos imunológicos e de testes de vacina (SULLIVAN, et al., 2003). Já estudos da infecção desse hospedeiro por *P. simium* sugeriram que esta combinação hospedeiro-parasita pode ser um modelo adequado para testes de candidatos à vacina contra *P. vivax* (COLLINS, et al., 2005). A previsibilidade da resposta parasitológica frente ao desafio dos esporozoítos e trofozoítos sugere que estudos imunológicos e de eficácia com esses parasitas não humanos pode ser útil em estudos iniciais de antígenos conservados (COLLINS, et al., 1994).

Vários trabalhos estudaram as alterações patológicas de espécies de *Plasmodium* experimentalmente infectando hospedeiros primatas em laboratório. Collins et al. (2006) defendem que o *Plasmodium fragile* é um importante modelo experimental. Essa espécie possui características que o faz adequado para muitos estudos biológicos de modelo para infecções e doença por *P. falciparum*, como sequestro vascular profundo dos eritrócitos infectados por estágios maduros de trofozoítos, alto parasitismo e infectividade em macacos do Novo Mundo.

Também foram relatados estudos com infecção por *P. coatneyi*, que também produz patologia similar ao *P. falciparum* em *Macaca mullata*, em um estudo que descreveu o desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada em um animal, uma complicação da malária grave (MORENO, et al., 2007).

### A malária como zoonose

Estudos demonstram que existe transmissão de parasitas de malária de seres humanos para outros primatas e vice-versa. Esse fato era considerado raro, mas hoje se sabe que não é tão incomum assim, principalmente a infecção de seres humanos por uma espécie de parasita de macacos no sudeste da Ásia, o *P. knowlesi*, sendo que a comunidade médica conjectura se esse parasita pode ser uma quinta espécie de malária humana (MCCUTCHAN, 2008).

Quanto às espécies do Novo Mundo, o parasita de macacos *P. brasilianum* é considerado a mesma espécie que

o parasita humano *P. malariae*, de acordo com similaridades moleculares (FANDEUR, et al., 2000). Da uma maneira semelhante, *P. simium* foi identificado como um subtipo do *P. vivax* do Velho Mundo circulando em macacos no Novo Mundo (LI et al., 2001). Portanto, o mesmo parasita, transmitido pelo mesmo vetor e circulando em duas espécies de hospedeiro diferentes na mesma região, pode permitir transmissão interespecífica (CERUTTI-JÚNIOR, et al., 2007).

A transmissão zoonótica da malária é considerada há tempos pelos pesquisadores, mesmo antes da biologia molecular ter comprovado as similaridades entre os parasitas. Deane (1992), em seu trabalho sobre malária em macacos no Brasil, afirmou que, apesar do achado da alta prevalência de macacos infectados, não havia relação com a malária símia e a humana nas regiões Sul e Sudeste, onde a humana foi erradicada. Porém, na região Amazônica, estudos sorológicos revelaram alta ocorrência de anticorpos *P. brasilianum/P. malariae* em índios locais, sugerindo a possibilidade de entre eles a malária ser zoonótica.

Na Guiana Francesa, em um estudo de prevalência do *P. brasilianum* em macacos, foi demonstrado que esses animais podem ser importantes reservatórios de malária humana (DE THOISY, et al., 2000). Os resultados de um outro trabalho sustentam a ideia de que a transmissão de malária de primatas neotropicais para pessoas e vice-versa pode não ser um evento tão raro na floresta Amazônica (VOLNEY, et al., 2002).

A possibilidade de primatas não humanos se infectarem naturalmente por malárias humanas também já foi comprovada. Em avaliação de orangotangos na Indonésia foram encontrados animais parasitados por *P. vivax* e *P. cynolmogi* (REID, et al., 2006), sugerindo que esses animais podem ser reservatórios de malária humana e de macacos. No Brasil, estudos recentes de sorologia e PCR de primatas das regiões Centroeste e Sudeste indicaram um potencial reservatório de *P. vivax* e *P. falciparum* em macacos (DUARTE, et al., 2006; DUARTE, et al., 2008).

No sudeste da Ásia, achados frequentes de infecção por *P. knowlesi* em seres humanos levou à definição dessa infecção como uma genuína doença emergente, que é resultado de um parasita já conhecido em um novo hospedeiro (POLLEY, 2005). Fleck (2004) alertava que esse *Plasmodium* de macacos podia estar mais amplamente disseminado entre seres humanos do que previamente se pensava e podia estar representando uma nova linhagem de malária.

Segundo McCutchan (2008), desde 1930 infecções em seres humanos por *Plasmodium* de macacos têm sido estudadas sob condições controladas em laboratórios. Porém, até o relato de um grande foco na Malásia (SINGH, et al., 2004), acreditava-se que infecções adquiridas naturalmente por *P. knowlesi* em seres humanos eram raras. Nesse trabalho foram analisadas por PCR amostras de pacientes diagnosticados microscopicamente com malária de um hospital regional de um distrito da Malásia e mais da metade (57,7%, 120/208) foram positivas para *P. knowlesi*, sendo que na microscopia tinham sido identificadas como *P. malariae*, *P. falciparum* ou *P. vivax* e nenhuma deu positivo para *P. malariae*. Enquanto *P. malariae* nunca causa infecção severa e multiplica-se a cada três dias, o *P. knowlesi* multiplica-se diariamente e é potencialmente perigoso. Nesse relato pioneiro de um grande número de infecções de seres humanos com um *Plasmodium*

símio, foi levantada pela primeira vez a questão da existência de transmissão desse parasita entre seres humanos. Então, Cox-Singh e Singh (2008) comprovaram que o *P. knowlesi* não é tão raro quanto se pensava e está amplamente distribuído na Malásia, podendo inclusive ser fatal. Foi encontrado 30,7% (312/1014) de positividade para *P. knowlesi* em amostras de pacientes com malária de vários locais do país, além de serem descritos quatro casos fatais.

Apesar dos estudos mais detalhados serem na Malásia, a distribuição dessa malária emergente pode ser ainda mais abrangente, pois existem relatos recentes nas Filipinas (LUCHAVEZ, et al., 2008), na Tailândia (JONGWU-TIWES, et al., 2004) e em Cingapura (NG, et al., 2008).

## Roedores - histórico murino

A história da malária murina começou com a descoberta de esporozoítos nas glândulas salivares de mosquitos *Anopheles durenii millescampsii*, que alimentam-se basicamente em roedores, na floresta da província de Catanga, no antigo Congo Belga, agora República Democrática do Congo (VINCKE apud LAUDAU; CHABAUD, 1994). Pouco tempo depois descobriu-se o hospedeiro vertebrado, *Grammomys surdaster* e, por meio de inoculações em ratos de laboratório, o parasita foi isolado e denominado *Plasmodium berghei* (VINCKE; LIPS, 1948).

A segunda espécie foi isolada do mesmo inseto vetor e denominado *Plasmodium vinckei* (RODHAIN, 1952). Vincke (1954) demonstrou três hospedeiros naturais: *Grammomys surdaster*, *Praomys jacksoni* e *Legada bella*, por inoculação do sangue de vários roedores silvestres. Em 1965 foi descrito um novo roedor hospedeiro (*Thamnomys rutilans*) na República Centro Africana e uma nova espécie de parasita (*Plasmodium chabaudi*) (LANDAU, 1965; LAUDAU; CHABAUD, 1965). Um ano depois, foi descrito um outro *Plasmodium* que acreditou-se ser uma subespécie do *P. berghei*, denominada de *P. berghei yoelii* (LANDAU; KILLICK-KENDRICK, 1966).

Trabalhos realizados posteriormente com caracterizações bioquímicas permitiram o reconhecimento de novas espécies e subespécies de *Plasmodium*. Assim, a subespécie descoberta em 1966 foi elevada a uma nova espécie, *Plasmodium yoelii*, constituída por três subespécies, *P. y. yoelii*, *P. y. killicki* e *P. y. nigeriensis* (KILLICK-KENDRICK, 1974). Quatro subespécies de *P. vinckei* (*P. vinckei vinckei*, *P. vinckei lentum*, *P. vinckei petteri* e *P. vinckei brucechwati*) e duas de *P. chabaudi* (*P. chabaudi chabaudi* e *P. chabaudi adami*) foram demonstradas, por diferenças bioquímicas e/ou isoenzimáticas e distribuição geográfica (CARTER; WALLIKER, 1975; CARTER; WALLIKER, 1976).

Abd-el-Aziz et al. (1975) descreveram um parasita de rato de grama africano (*Arvichantis niloticus*) no alto Egito. Pela morfologia em esfregaço, determinou-se ser uma nova espécie, denominada *Plasmodium aegyptensis*. Porém, em pesquisas posteriores não foi possível detectar mais animais parasitados e não existem mais informações disponíveis dessa espécie.

As espécies, subespécies, hospedeiros naturais e distribuição geográfica de *Plasmodium* infectando murídeos estão listados no Quadro 3.

**Quadro 3:** Espécies e subespécies de *Plasmodium* descritos em roedores da família Muridae, seus hospedeiros naturais e distribuições geográficas

ESPÉCIE	SUBESPÉCIE	HOSPEDEIRO	LOCAL	REFERÊNCIA
<i>Plasmodium berghei</i>		<i>Grammomys surdaster</i>	Katanga (RDC*)	VINCKE; LIPS, 1948
<i>Plasmodium vinckei</i>	<i>brucechwatti</i>	<i>Praomys tulbergi</i>	Nigéria	KILLICK-KENDRICK, 1975
	<i>lentum</i>	<i>Thamnomys rutilans</i>	Congo, Camarões	LANDAU et al., 1970
	<i>petteri</i>	<i>Thamnomys rutilans</i>	RCA	CARTER; WALLIKER, 1975
	<i>vinckei</i>	<i>Grammomys surdaster</i>	Katanga (RDC*)	RODHAIN, 1952
<i>Plasmodium chabaudi</i>	<i>adami</i>	<i>Thamnomys rutilans</i>	Congo	CARTER; WALLIKER, 1976
	<i>chabaudi</i>	<i>Thamnomys rutilans</i>	RCA, Camarões	LANDAU, 1965
<i>Plasmodium yoelii</i>	<i>yoelii</i>	<i>Thamnomys rutilans</i>	RCA, Camarões	LANDAU; KILLICK-KENDRICK, 1966
	<i>killicki</i>	<i>Thamnomys rutilans</i>	Congo	LANDAU; MICHEL; ADAM, 1968
	<i>nigeriensis</i>	<i>Thamnomys rutilans</i>	Nigéria	KILLICK-KENDRICK, 1973
<i>Plasmodium aegyptensis</i>		<i>Arvichanthi niloticus</i>	Alto Egito	ABD-EL-AZIZ et al., 1975

\*RDC: República Democrática do Congo; RCA: República Centro Africana.

### Uso como modelos experimentais

As quatro espécies que infectam naturalmente roedores murídeos africanos são comumente utilizadas em estudos de vários aspectos da malária em laboratório (PERKINS; SARKAR; CARTER, 2007). Esses modelos murinos são a primeira opção quando são necessárias evidências *in vivo* preliminares no estudo da eficiência de drogas antimaláricas, respostas de candidatos à vacina, adaptações do ciclo de vida frente a desafios de medicamentos ou vacinas (CARLTON, et al., 2002).

Essas espécies de *Plasmodium* de roedores reproduzem muitas das características biológicas das espécies de *Plasmodium* que infectam seres humanos. Vários dos procedimentos experimentais refinados para uso em *P. falciparum* foram inicialmente desenvolvidos em espécies murinas, sendo um exemplo marcante o estudo de transferências genéticas estáveis (VAN DIJK et al., 1995). Existem também várias outras aplicações do uso dos modelos murinos, que são intensivamente utilizadas no complemento da pesquisa com *P. falciparum* (CARLTON et al., 2002).

Atualmente, na era genômica, os benefícios da malária de roedores como modelo experimental foi estendido para o nível genômico (PERKINS; SARKAR; CARTER, 2007). Análises genômicas, transcriptômicas e proteômicas permitiram percepções sobre a evolução genômica, expressão de famílias multigenes e mecanismos de regulação pós transcricionais em *Plasmodium* de roedores, enfatizando o valor de modelos para o estudo de caracterizações ortólogas dos parasitas humanos. Nessas pesquisas, os parasitas de roedores *P. chabaudi*, *P. yoelii* e *P. berghei*, que são intimamente relacionados com o *P. falciparum* e *P. vivax* são comumente utilizados em laboratório (HALL, et al., 2005).

O genoma do parasita *P. yoelii yoelii* foi sequenciado parcialmente e foi demonstrado que, apesar de limitado na aplicação do estudo da estrutura genômica, é um meio efetivo da descoberta de genes e um estudo experimental eficiente em um modelo murino. É fato que existem divergências consideráveis entre os genomas do *P. yoelii yoelii* e do *P.*

*falciparum*. Porém, o sequenciamento e as observações obtidas no estudo do primeiro podem substancialmente melhorar a acurácia e eficiência na obtenção de resultados de pesquisa do último (CARLTON, et al., 2002).

Recentemente, Perkins, Sarkar e Carter (2007) realizaram um estudo de relações filogenéticas, com análise dos três genomas das espécies murinas de *Plasmodium* e justificaram que a escolha dessas espécies para o trabalho foi por várias razões, como por elas serem de longe o grupo mais importante de modelo de parasitas nas últimas décadas. Esses pesquisadores enfatizaram a importância do estudo das relações filogenéticas dos parasitas, cujos genomas se quer comparar e afirmaram que escolha dos caracteres utilizados para se fazer esses estudos é um passo vital nesse processo.

Outra forma de pesquisa gênica com modelos murinos é a utilização de técnicas de *knockout* de genes, que são amplamente utilizadas para o entendimento da função dos genes alvo dos genomas dos parasitas, vetores e hospedeiros. Estudos com ratos modificados geneticamente para a deleção de genes específicos podem confirmar ou sugerir o papel dos potenciais mediadores da malária, quando os resultados são apropriadamente interpretados e aplicados em estudos adicionais em ratos e pessoas. Esse tipo de pesquisa também oferece oportunidade para medir vários parâmetros da doença e níveis de proteínas expressadas que não poderiam ser mensuradas em seres humanos (HERNANDEZ-VALLADARES, et al., 2007).

Já na pesquisa da patologia causada pela infecção pelo *Plasmodium* no hospedeiro, as áreas de estudos são muito amplas e com variadas aplicações. Um experimento utilizando diferentes doses inoculadas de *P. chabaudi* em ratos de laboratório sugeriu que intervenções que possam reduzir a dose infectante terão um efeito imediato na severidade da doença (TIMMS, et al., 2001).

Vários aspectos do mecanismo da malária grave ainda necessitam de esclarecimentos, e são objetos de intensos estudos em laboratório. Por exemplo, as evidências obtidas a respeito da fisiopatologia da malária cerebral, uma importante complicação com risco à vida que afeta princi-

palmente crianças de dois a seis anos na África e adultos do sudoeste da Ásia, foram baseadas no uso de modelos roedores, em experimentos utilizando infecções por *P. yoelii* e o *P. berghei*, que causam em ratos síndromes cerebrais que possuem numerosas similaridades com a condição humana (HUNT, et al., 2006). Um outro estudo, em camundongos infectados com *Plasmodium berghei* teve sucesso na transmissão congênita, que é outra complicação que merece atenção, demonstrando que essa espécie infectando esses roedores de laboratório pode ser um bom modelo para o estudo da patogênese dessa doença (ADACHI, et al., 2000).

Gardner e Luciw (2008) defendem que a necessidade do desenvolvimento de medidas de proteção, incluindo vacinação, é imperativa se for considerada a grande quantidade de pessoas infectadas por ano no mundo e alta mortalidade causada por malária. Os primeiros passos no desenvolvimento pré-clínico de um protocolo de vacinação são a identificação de antígenos, caracterizações bioquímicas e biológicas e avaliação da eficácia em modelos animais. E em estudos da malária, experimentos em animais geralmente são realizados utilizando ortólogos pertinentes do *P. falciparum* que é a forma mais letal das malárias humanas, em modelos murinos (*P. yoelii* e *P. berghei*) e em macacos (*P. knowlesi*) (MAHAJAN, et al., 2005).

Na doença causada pela infecção por *Plasmodium spp.*, é sabido que a clínica e os aspectos patológicos resultam diretamente da replicação do estágio assexuado do parasita. E o início desse ciclo, a invasão dos eritrócitos, é considerado o ponto fraco do ciclo biológico do *Plasmodium spp.* (GAUR, et al., 2004). Por isso, o mecanismo de invasão eritrocítica pelo parasita é um importante alvo potencial para a produção de vacinas e drogas formuladas para interferir nas interações ligante-receptor (O'DONNELL; BLACKMAN, 2005). Estudos buscam esclarecer, por exemplo, a existência de vias de invasão distintas, que pode explicar o porquê dos esporozoítos de *P. berghei* serem capazes de infectar vários tipos de células *in vitro*. Esse mecanismo pode também ser uma maneira dos parasitas humanos escaparem da resposta imune e enfrentarem possíveis polimorfismos de receptores no hospedeiro. A elucidação dessa característica dos parasitas da malária pode gerar importantes implicações no desenvolvimento de alvos experimentais para vacinas (SILVIE, et al., 2007).

A pesquisa de antígenos alvo para vacinação tem buscado também informações sobre proteção cruzada nas respostas imunes. Pela importância que estudos murinos têm tido em fornecer bases para estudos humanos com esporozoítos atenuados, foi realizado um experimento utilizando dois tipos de parasitas de roedores, *P. berghei* e *P. yoelii* e foi demonstrada significativa proteção cruzada e que diferentes respostas imunes podem atuar contra parasitas intimamente relacionados. Esse achado é interessante, mas não pode ser usado para afirmar o que vai ocorrer em seres humanos imunizados com esporozoítos atenuados por radiação. Porém, sugere-se que poderá ocorrer proteção cruzada com *P. vivax*. Análises comparativas dos genomas do *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. berghei* e *P. yoelii* podem propiciar mais informações sobre a probabilidade de proteção cruzada (SEDEGAH; WEISS; HOFFMAN, 2007).

## Outros mamíferos

Existem alguns relatos de espécies de *Plasmodium* infectando outros mamíferos que não primatas ou roedores murinos. São conhecidos como hospedeiros o porco espinho africano, morcegos, esquilos e ungulados. A grande maioria dos relatos são antigos e únicos, não se encontrando mais artigos sobre essas espécies descritas. No Quadro 4 estão listadas as espécies de *Plasmodium* descritas em mamíferos não primatas e não murídeos. Existe também relatos de *Plasmodium* em musaranhos-elefantes *Elephantulus sp.* e *Petrodromus tetradactylus* (Macroscelidea:Macroscelididae), porém os artigos originais não estão disponíveis e não existem informações consistentes sobre essas espécies de malária (HEISH et al., 1954; COATNEY; ELBEL; KOCHARATANA, 1960).

No porco espinho africano *Atherurus africanus* foi descrito o *Plasmodium atheruri*, na República Democrática do Congo (VAN DEN BERGH et al. apud LANDAU, et al., 1983). Foi demonstrado que a infecção no hospedeiro natural tem duas fases distintas, a infecção aguda e a crônica; e em roedores de laboratório só ocorre a aguda.

Em morcegos, a primeira descrição realizada em 1951 foi feita em *Rousettus leachi* (Megachiroptera: Pteropodidae) sendo o parasita denominado *Plasmodium roussetti* (VAN RIEL; HIERNAUX-L'HOËST apud VAN DER KAAAY, 1964). Van Der Kaay (1964) descreveu uma nova espécie em *Rousettus smithi*, capturados em cavernas em Gana, sendo o parasita denominado *Plasmodium voltaicum*. Nesse trabalho, foram demonstradas uma alta prevalência nos morcegos (24/25) e uma parasitemia sempre baixa. Existe também a descrição de um parasita de *Hipposideros cyclops* (Microchiroptera: Rhinolophidae) no Gabão, o *Plasmodium cyclopsi* (LANDAU; CHABAUD, 1978).

Em 1905, foi descrito um parasita em esquilos de mão amarela (*Sciurus griseimanus*), o *Plasmodium vassali* (LAVERAN apud COATNEY; ELBEL; KOCHARATANA, 1960). Depois, foi descrito o achado de *Plasmodium* em três espécies de esquilos na Tailândia (COATNEY; ELBEL; KOCHARATANA, 1960). Porém, não foi possível a classificação da espécie do parasita. Em 1965, foi relatado um parasita em esquilo grande voador da Malásia (*Petaurista petaurista melanotus*), denominado de *Plasmodium booliati* (SANDOSHAM et al. apud LIEN; CROSS, 1968). Por fim, o último trabalho disponível de malária em esquilos é de 1968, em que foi relatado um *Plasmodium* de esquilo grande voador (*Petaurista petaurista grandis*) em Taiwan, denominado de *Plasmodium watteni* (LIEN; CROSS, 1968).

Os ungulados são hospedeiros não usuais de malária, porém algumas espécies foram descritas no Velho Mundo e uma no Novo Mundo, sendo essa última a única espécie de *Plasmodium* descrita infectando mamíferos não primatas no Novo Mundo (GARNHAM; KUTTLER, 1980).

A descoberta de malária em ungulados começou com o relato de um parasita em dois indivíduos da espécie *Silvicapra grimmii* (bambi comum) em Malawi (sudeste da África), sendo que um deles apresentou uma infecção aguda com sinais clínicos (pelagem seca e sem brilho, nariz quente e seco) e o outro animal apresentava uma infecção crônica, sem manifestações clínicas. A espécie de *Plasmodium* era similar morfológicamente com *P. malariae* e suas caracte-

rísticas morfológicas na microscopia foram detalhadamente descritas, sendo então denominada *Plasmodium cephalophi* (BRUCE, et al., 1913).

Depois, em búfalos domésticos no norte da Índia, foi encontrado o *Plasmodium bubalis* (SHEATHER apud KEYMER, 1966). Só muitos anos depois, foram descritos parasitas em *Tragulus javanicus* (cervo-rato) da Malásia e do Sri Lanka, denominados de *Plasmodium traguli traguli* e *Plasmodium traguli meminna*, respectivamente (GARNHAM; EDESON; DISSANAIKE apud GARNHAM; KUTTLER, 1980).

Keymer (1966) descreveu a redescoberta de *P. cephalophi* em bambis-comuns em Malawi e no Zimbábue, constatando uma baixa parasitemia e baixa prevalência. Porém, o trabalho conseguiu comprovar a infecção natural de animais esplenectomizados expostos a vetores no habitat natural. Também nesse ano, foi descrito outra espécie de *Plasmodium* nesses antílopes, denominada *Plasmodium brucei* (GARNHAM apud GARNHAM; KUTTLER, 1980).

O último relato de malária em ungulados data de 1967, quando foi descoberto um parasita em um *Odocoileus virginianus* (cervo da cauda branca) esplenectomizado no Texas (KUTTLER et al. apud GARNHAM; KUTTLER, 1980). Em 1980, foi relatada a descrição detalhada da morfologia desse parasita, que foi denominado *Plasmodium odocoilei* (GARNHAM; KUTTLER, 1980).

Após essa última descrição de malária em ungulados nos Estados Unidos, não foram encontrados mais trabalhos a respeito de *Plasmodium* em mamíferos silvestres não primatas e não murinos.

**Quadro 4:** Espécies de *Plasmodium* descritos em mamíferos não primatas e não murídeos e seus respectivos hospedeiros e locais de descrição

ESPÉCIE	HOSPEDEIRO	LOCAL
<i>Plasmodium atheruri</i>	<i>Atherurus africanus</i> (porco espinho africano)	República Democrática do Congo
<i>Plasmodium booliati</i>	<i>Petaurista p. melanotus</i> (esquilo gigante voador)	Malásia
<i>Plasmodium brodeni</i>	<i>Elephantulus</i> sp. (mursaranhos-elefantes)	-
<i>Plasmodium brucei</i>	<i>Sylvicapra grimmia</i> (bambi comum)	África tropical
<i>Plasmodium bubalis</i>	<i>Bubalus bubalis</i> (búfalo)	Norte da Índia
<i>Plasmodium cephalophi</i>	<i>Sylvicapra grimmia</i> (bambi comum)	Malawi e Zimbábue
<i>Plasmodium cyclopsi</i>	<i>Hipposideros cyclops</i> (morcego microquiróptero)	Gabão
<i>Plasmodium odocoilei</i>	<i>Odocoileus virginianus</i> (cervo da cauda branca)	Texas, EUA
<i>Plasmodium roussetti</i>	<i>Roussettus leachi</i> (morcego megaquiróptero)	-

<i>Plasmodium</i> sp.	esquilos	Tailândia
<i>Plasmodium traguli</i>	<i>Tragulus javanicus</i> (cervo rato)	Malásia e Sri Lanka
<i>Plasmodium vas-sali</i>	<i>Sciurus griseimanus</i> (esquilo da mão amarela)	-
<i>Plasmodium voltaicum</i>	<i>Roussettus smithi</i> (morcego)	Gana
<i>Plasmodium wat-teni</i>	<i>Petaurista p. grandis</i> (esquilo gigante voador)	Taiwan

### Considerações Finais

A malária é uma doença de impacto mundial histórico e recente e a importância de estudos na busca de informações a respeito de tratamento ou prevenção é evidente. Os modelos animais, tanto roedores quanto primatas, comprovadamente tiveram e com certeza terão um papel crucial na realização desses trabalhos.

Além da função indispensável como modelos experimentais, a evidência da malária ser uma zoonose e o fato de animais silvestres poderem ser reservatórios de espécies de *Plasmodium* que infectam seres humanos nos faz concluir que estudos com primatas têm uma relevância inquestionável.

Porém, apesar da importância da doença mundialmente, dos esforços da comunidade científica e das ferramentas disponíveis atualmente para estudos, a malária em mamíferos é ainda carente de esclarecimentos, tanto na questão de espécies de *Plasmodium* e hospedeiros existentes quanto a respeito da patologia e doença nos hospedeiros já conhecidos. Com exceção dos animais infectados experimentalmente em laboratório, cujas condições de transmissão, curso da doença e grau de patologia ao hospedeiro são conhecidos, esses aspectos ainda são praticamente desconhecidos nos mamíferos não humanos.

Deste modo, estudos mais detalhados são ainda necessários para se definir as espécies de *Plasmodium* existentes, seus respectivos hospedeiros silvestres e distribuição geográfica no mundo, assim como a importância e as consequências do parasitismo nesses animais.

### Referências

- ABD-EL-AZIZ, G. A.; LANDAU, I.; MILTGEN, F. Description of *Plasmodium aegyptensis* n. sp., presumed parasite of the Muridae *Arvicanthis noloticus* in Upper Egypt. **Annales de Parasitologie Humaine et Comparée**, Paris, v. 50, n. 4, p. 419-424, 1975.
- ADACHI, M. et al. Scant parasitemia in BALB/c mice with congenital malaria infection. **The Journal of Parasitology**, v. 86, n. 5, p.1030-1034, 2000.
- BRUCE, D. et al. *Plasmodium cephalophi*, sp. nov. **Proceedings of the Royal Society of London. Series B**, London, v. 87, n. 592, p. 45-47, 1913.
- CARLTON, J. M. et al. Genome sequence and comparative

- analysis of the model rodent malaria parasite *Plasmodium yoelii yoelii*. **Nature**, London, v. 419, n. 6906, p. 512-519, 2002.
- CARTER, R.; WALLIKER, D. New observations on the malaria parasites of rodents of the Central African Republic - *Plasmodium vinckei petteri* subsp. nov. and *Plasmodium chabaudi* Landau, 1965. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 69, n. 2, p. 187-196, 1975.
- CARTER, R.; WALLIKER, D. Malaria parasites of rodents of the Congo (Brazzaville): *Plasmodium chabaudi adami* subsp. nov. and *Plasmodium vinckei lentum* Landau, Michel, Adam and Boulard, 1976. **Annales de Parasitologie Humaine et Comparée**, Paris, v. 51, n. 6, p. 637-646, 1976.
- CERUTTI-JÚNIOR, C. et al. Epidemiologic aspects of the malaria transmission cycle in an area of very low incidence in Brazil. **Malaria Journal**, London, v. 6, p. 33, 2007.
- COATNEY, G. R.; ELBEL, R. E.; KOCHARATANA, P. Some blood parasites found in birds and mammals from Loei Province, Thailand. **The Journal of Parasitology**, v. 46, n. 6, p. 701-702, 1960.
- COLLINS, W. E. et al. Protective immunity induced in squirrel monkeys with recombinant apical membrane antigen-1 of *Plasmodium fragile*. **American Journal of Tropical Medicine Hygiene**, Cleveland, v. 51, p. 711-719, 1994.
- COLLINS, W. E. et al. *Plasmodium simium* and *Saimiri boliviensis* as a model system for testing candidate vaccines against *Plasmodium vivax*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Cleveland, v. 73, n. 3, p. 644-648, 2005.
- COLLINS, W. E. et al. Studies on sporozoite-induced and chronic infections with *Plasmodium fragile* in *Macaca mulatta* and New World monkeys. **The Journal of Parasitology**, v. 92, n. 5, p. 1019-1026, 2006.
- COX-SINGH, J.; SINGH, B. *Knowlesi* malaria: newly emergent and of public health importance? **Trends in Parasitology**, London, v. 24, n. 9, p. 406-410, 2008.
- DEANE, L. M. **Simian malaria in Brazil**. Rio de Janeiro, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 87, Suppl 3, p. 1-20, 1992.
- DE THOISY, B. et al. A survey of hemoparasite infections in free-ranging mammals and reptiles in French Guiana. **The Journal of Parasitology**, v. 86, n. 5, p. 1035-1040, 2000.
- DUARTE, A. M. et al. Natural *Plasmodium* infections in Brazilian wild monkeys: reservoirs for human infections? **Acta Tropical**, v. 107, n. 2, p. 179-185, 2008.
- DUARTE, A. M. et al. Widespread occurrence of antibodies against circumsporozoite protein and against blood forms of *Plasmodium vivax*, *P. falciparum* and *P. malariae* in Brazilian wild monkeys. **Journal of Medical Primatology**, v. 35, n. 2, p. 87-96, 2006.
- EYLES, D. E. The species of simian malaria: taxonomy, morphology, life cycle, and geographical distribution of the monkey species. **The Journal of Parasitology**, v. 49, p. 866-887, 1963.
- FANDEUR, T. et al. Monkeys of the rainforest in French Guiana are natural reservoirs for *P. brasilianum/P. malariae* malaria. **Parasitology**, Cambridge, v. 120, n.1, p. 11-21, 2000.
- FLECK, F. Monkey malaria could represent a new human strain. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 82, n. 5, p. 392-392, 2004.
- GALLAND, G. G. Role of the squirrel monkey in parasitic disease research. **ILAR Journal**, Washington, v. 41, n. 1, 2000.
- GARDNER M. B.; LUCIW P. A. Macaque models of human infectious disease. **ILAR Journal**, Washington, v. 49, n. 2, p. 220-255, 2008.
- GARNHAM, P. C. C.; KUTTLER, K. L. A malaria parasite of the white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) and its relation with known species of *Plasmodium* in other ungulates. **Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences**, London, v. 206, n. 1165, p. 395-402, 1980.
- GAUR, D. D. C.; MAYER, G.; MILLER, L. H. Parasite ligand-host receptor interactions during invasion of erythrocytes by *Plasmodium* merozoites. **International Journal of Parasitology**, v. 34, n. 13, p. 1413-1429, 2004.
- GYSIN, J. Animal models: primates. In: SHERMAN, I. W. **Malaria: parasite biology, pathogenesis and protection**. Washington-DC: ASM Press, 1998. p. 419-441.
- HALL, N. et al. A comprehensive survey of the *Plasmodium* life cycle by genomic, transcriptomic, and proteomic analyses. **Science**, Washington, v. 307, p. 82-86, 2005.
- HEISCH, R. B. Presence of *Plasmodium brodeni* in elephant shrews (*Elephantulus* sp). **East African Medical Journal**, Nairobi, v. 31, n. 6, p. 263-264, 1954.
- HERNANDEZ-VALLADARES, M.; NAESSENS, J.; IRAQI, F. A. Gene-knockout mice in malaria research: useful or misleading? **Trends in Parasitology**, London, v. 23, n. 11, p. 522-526, 2007.
- HUNT, N. H. et al. Immunopathogenesis of cerebral malaria. **International Journal for Parasitology**, v. 36, n. 5, p. 569-582, 2006.
- JONGWUTIWES, S. et al. Naturally acquired *Plasmodium*

- knowlesi* malaria in human, Thailand. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 10, p. 2211-2213, 2004.
- KEYMER, I. F. Studies on *Plasmodium* (Vinckeia) *cephalophi* of the grey duiker (*Sylvicapra grimmia*). **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 60, n. 2, p. 129-138, 1966.
- KILBOURN, A. M. et al. Health evaluation of free-ranging and semi-captive orangutans (*Pongo pygmaeus pygmaeus*) in Sabah, Malaysia. **Journal of Wildlife Diseases**, Lawrence, v. 39, n. 1, p. 73-83, 2003.
- KILLICK-KENDRICK, R. Parasitic protozoa of the blood of rodents I. The life-cycle and zoogeography of *Plasmodium berghei nigeriensis* subsp. nov. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 67, p. 261-277, 1973.
- KILLICK-KENDRICK, R. Parasitic protozoa of the blood of rodents: a revision of *Plasmodium berghei*. **Parasitology**, Cambridge, v. 69, n. 2, p. 225-237, 1974.
- KILLICK-KENDRICK, R. Parasitic protozoa of the blood of rodents V. *Plasmodium vinckei brucechwatti* subsp. nov. A malaria parasite of the thicket rat, *Thamnomys rutilans*, in Nigeria. **Annales de Parasitologie Humaine et Comparée**, Paris, v. 50, p. 251-264, 1975.
- LANDAU, I. Description de *Plasmodium chabaudi* n. sp., parasite de rongeurs africains. **Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences. Série D: Sciences naturelles**, Paris, v. 260, p. 3758-3761, 1965.
- LANDAU, I.; CHABAUD, A. G. Description of *P. cyclopsi* n. sp. a parasite of the microchiropteran bat *Hipposideros cyclops* in Gabon. **Annales de Parasitologie Humaine et Comparée**, Paris, v. 53, n. 3, p. 247-253, 1978.
- \_\_\_\_\_. *Plasmodium* species infecting *Thamnomys rutilans*: a zoological study. **Advances in Parasitology**, v. 33, p. 49-90, 1994.
- LANDAU, I.; GAUTRET, P. Animal models: rodents. In: SHERMAN, I.W. **Malaria: parasite biology, pathogenesis and protection**. Washington: ASM Press, 1998. p. 401-417.
- LANDAU, I.; KILLICK-KENDRICK, R. Rodent plasmodia of the République Centrafricaine: the sporogony and tissue stages of *Plasmodium chabaudi* and *P. berghei yoelii*. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 60, n. 5, p. 633-649, 1966.
- LANDAU, I. et al. Plasmodia of lemurs in Madagascar. **Annales de Parasitologie Humaine et Comparée**, Paris, v. 64, n. 3, p. 171-184, 1989.
- LANDAU, I.; MICHEL, J. C.; ADAM, J. P. Cycle biologique au laboratoire de *Plasmodium berghei killicki* n. subsp. **Annales de Parasitologie Humaine et Comparée**, Paris, v. 43, p. 545-550, 1968.
- LANDAU, I. et al. The life cycle of *Plasmodium vinckei lentum* subsp. nov. in the laboratory: comments on the nomenclature of the murine malaria parasites. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 64, p. 315-323, 1970.
- LANDAU, I. et al. Études sur *Plasmodium atheruri*. **Annales de Parasitologie Humaine et Comparée**, Paris, v. 58, n. 6, p. 523-538, 1983.
- LECLERC, M. C. et al. Evolutionary relationships between 15 *Plasmodium* species from New and Old World primates (including humans): an 18S rDNA cladistic analysis. **Parasitology**, Cambridge, v. 129, n. 6, p. 677-684, 2004.
- LEPERS, J. P. et al. A new *Plasmodium* species from a lemur: *Plasmodium coulangesi* n. sp. **Annales de Parasitologie Humaine et Comparée**, Paris, v. 64, n. 3, p. 163-170, 1989.
- LIEN, J. C.; CROSS, J. H. *Plasmodium* (Vinckeia) *watteni* sp. n. from the Formosan giant flying squirrel, *Petaurista petaurista grandis*. **The Journal of Parasitology**, v. 54, n. 6, p. 1171-1174, 1968.
- LUCHAVEZ, J. et al. Human Infections with *Plasmodium knowlesi*, the Philippines. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 14, n. 5, p. 811-813, 2008.
- MAHAJAN, B. et al. Identification, cloning, expression, and characterization of the gene for *Plasmodium knowlesi* surface protein containing an altered thrombospondin repeat domain. **Infection and Immunity**, Washington, v. 73, n. 9, p. 5402-5409, 2005.
- MCCUTCHAN, T. F. Is a monkey malaria from Borneo an emerging human disease? **Future Microbiology**, London, v. 3, p. 115-118, 2008.
- MORENO, A. et al. Disseminated intravascular coagulation complicated by peripheral gangrene in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*) experimentally infected with *Plasmodium coatneyi*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Cleveland, v. 76, n. 4, p. 648-654, 2007.
- NG, L. C. et al. Naturally acquired human *Plasmodium knowlesi* infection, Singapore. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 14, n. 5, p. 814-816, 2008.
- O'DONNELL, R. A.; BLACKMAN, M.J. The role of malaria merozoites proteases in red blood cell invasion. **Current Opinion in Microbiology**, Oxford, v. 8, n. 4, p. 422-427, 2005.
- OZWARA, H. et al. Experimental infection of the olive baboon (*Papio anubis*) with *Plasmodium knowlesi*: severe disease accompanied by cerebral involvement. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Cleveland, v. 69, n. 2, p. 188-194, 2003.

- PERKINS, S. L.; SARKAR, I. N.; CARTER, R. The phylogeny of rodent malaria parasites: Simultaneous analysis across three genomes. **Infections, Genetics and Evolution**, v. 7, n. 1, p. 74-83, 2007.
- POLLEY, L. Navigating parasite webs and parasite flow: emerging and re-emerging parasitic zoonoses of wildlife origin. **International Journal for Parasitology**, v. 35, n. 11-12, p. 1279-1294, 2005.
- REID, M. J. C. et al. Transmission of Human and Macaque *Plasmodium* spp. to Ex-Captive Orangutans in Kalimantan, Indonesia. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 12, n. 12, p. 1902-1908, 2006.
- RODHAIN, J. *Plasmodium vincke* n.sp. Un deuxième plasmodium parasite de rongeurs sauvages au Katanga. **Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale (1920)**, v. 32, p. 275-280, 1952.
- SEDEGAH, M.; WEISS, W. W.; HOFFMAN, S. L. Cross-protection between attenuated *Plasmodium berghei* and *P. yoelii* sporozoites. **Parasite Immunology**, Brentwood, v. 29, n. 11, p. 559-565, 2007.
- SEETHAMCHAI, S. et al. Malaria and hepatocystis species in wild macaques, Southern Thailand. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Cleveland, v. 78, n. 4, p. 646-653, 2008.
- SILVIE, O. et al. Alternative invasion pathways for *Plasmodium berghei* sporozoites. **International Journal for Parasitology**, v. 37, n. 2, p. 173-182, 2007.
- SINGH, B. et al. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. **The Lancet**, London, v. 363, n. 9414, p. 1017-1024, 2004.
- SULLIVAN, J. S. et al. The development of exoerythrocytic stages of *Plasmodium inui shortti* in New World monkeys. **The Journal of Parasitology**, v. 89, n. 3, p. 637-639, 2003.
- TARELLO, W. A fatal *Plasmodium reichenowi* infection in a chimpanzee? **Revue de Médecine Vétérinaire**, Toulouse, v. 156, n. 10, p. 503-505, 2005.
- TIMMS, R. et al. The effect of parasite dose on disease severity in the rodent malaria *Plasmodium chabaudi*. **Parasitology**, Cambridge, v. 123, n. 1, p. 1-11, 2001.
- VAN DER KAAY, H. J. Description of a new *Plasmodium*, *Plasmodium voltaicum* sp. nov., found in a fruit-bat, *Roussettus smithi*, in Ghana. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 58, p. 261-264, 1964.
- VAN DIJK, M. R.; WATERS, A. P.; JANSE, C. J. Stable transfection of malaria parasite blood stages. **Science**, Washington, v. 268, p. 1358-1362, 1995.
- VINCKE, I. H. Natural history of *Plasmodium berghei*. **Indian Journal of Malariology**, New Delhi, v. 8, p. 245-256, 1954.
- VINCKE, I. H.; LIPS, M. Un nouveau plasmodium d'un rongeur sauvage du Congo, *Plasmodium berghei* n. sp. **Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale (1920)**, v. 28, p. 97-104, 1948.
- VOLNEY, B. et al. A sero-epidemiological study of malaria in human and monkey populations in French Guiana. **Acta Tropical**, v. 82, n. 1, p. 11-23, 2002.