

Prevalência da infecção por *Plasmodium vivax* em indivíduos Duffy negativos: revisão

Prevalence of *Plasmodium vivax* infection in Duffy negative subjects: review

Mariana Cristina Tenorio **Leonardi**

RESUMO

A malária, uma doença parasitária globalmente reconhecida como um sério problema de saúde pública, é causada pelo parasito *Plasmodium* e é transmitida pela picada de mosquitos fêmeas do gênero *Anopheles*. Os principais agentes causadores da doença são os parasitos *P. vivax* e *P. falciparum*, cujos sintomas incluem febre, cefaléia e calafrios. Embora tenha sido observada uma resistência à infecção em indivíduos Duffy negativo, ainda ocorrem casos da doença neste grupo. Isso sugere a existência de possíveis vias alternativas independentes do antígeno Duffy que poderiam permitir a infecção. Este estudo tem como objetivo principal avaliar a frequência da infecção por *P. vivax* em indivíduos Duffy negativo, através de uma revisão da literatura, utilizando bases de dados eletrônicas, como PubMed, SciELO, BVS-LILACS e MEDLINE-bvs. A pesquisa foi conduzida utilizando termos-chave como "*Plasmodium vivax*" e "Duffy negative", tanto em inglês quanto em português. Os resultados deste estudo demonstram que a infecção por *P. vivax* em indivíduos Duffy negativo está fortemente ligada à ausência do antígeno Duffy, o que naturalmente confere resistência à invasão das células vermelhas do sangue pelo parasito. Contudo, diversos estudos indicam que a prevalência da malária *vivax* nesses indivíduos está diretamente ligada a variação genética geograficamente distribuída do antígeno Duffy. Sendo que, a complexidade evolutiva da relação entre hospedeiro e parasita é evidenciada pela adaptação do parasito a receptores alternativos, evidenciando a necessidade de estratégias de prevenção da malária que levem em consideração essa complexa interação.

Palavras-chaves: Antígeno; *Plasmodium vivax*; Sistema Duffy de grupos sanguíneos.

Keywords: Antigen; *Plasmodium vivax*; Blood group system, Duffy.

INTRODUÇÃO

A malária é uma doença parasitária, considerada como um grave problema de saúde pública no mundo. A mesma é causada pelo parasito *Plasmodium*, no qual é transmitido pela picada de uma fêmea do mosquito *Anopheles* infectada (1). Atualmente existem quatro espécies reconhecidas do parasito, entre elas estão: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*. Sendo o *P. vivax* e *P. falciparum* os causadores mais frequentes da doença, que se manifestam através de sintomas como febre, cefaléia e calafrios, que quando não tratada, o indivíduo pode ser levado ao óbito. O sistema sanguíneo Duffy, se refere a um grupo de antígenos encontrados na superfície dos eritrócitos, sendo importante na relação com a malária

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2021, 247 milhões de casos de malária foram registrados. No Brasil, foram registrados 139.112 casos autóctones (caso contraído pelo enfermo na zona de sua residência) em 2021, a região amazônica registrou 99% desses casos, sendo, portanto, considerada uma região endêmica (3,4).

Após a picada do mosquito, o protozoário atinge a circulação na forma de esporozoítos, que ao chegarem ao fígado infectam os hepatócitos, que se replicam em merozoítos entrando na circulação após lise das células hepáticas, infectando consequentemente as hemácias (1,5).

O *P. vivax* é considerado exclusivamente reticulócitos e os antígenos do grupo sanguíneo Duffy (Duffy antigen receptor for chemokines- DARC) são os portais pelos quais os eritrócitos são infectados. O sistema sanguíneo Duffy, se refere a um grupo de antígenos encontrados na superfície dos eritrócitos, sendo importante na relação com a malária (1,5,7).

A preferência do parasito pelos reticulócitos ocorre por conta da proteína de ligação Duffy (DBP) na superfície do merozoíto que interage com o DARC na superfície do reticulócito, ocorrendo a formação de uma junção para invasão parasitária (1,5,6).

Existem duas principais variantes do antígeno Duffy: positivo (Fy a+b+) e negativo (Fy a-b-), no qual estão associados a fatores étnicos e geográficos. Na população da África Ocidental, por exemplo, muitos povos eram resistentes à infecção por *Plasmodium vivax* devido à expressão do fenótipo Fy(ab-) nas hemácias, ou seja, a presença do antígeno Duffy nos eritrócitos está ligada a susceptibilidade à malária, sendo assim indivíduos Duffy negativo possuem uma resistência à infecção pelo *P. vivax*, o que foi observado em diversas nações (5,7,8,9).

Apesar de observada uma resistência à infecção em pacientes Duffy negativo, ainda existem casos da doença nos mesmos. A explicação é uma provável existência de vias independentes de Duffy que podem promover a infecção secundária, como o de receptor de transferrina 1 (TfR1 ou CD71) e o CD98 (5).

Desta forma, este estudo tem por objetivo verificar a prevalência da infecção por *Plasmodium vivax* em indivíduos Duffy negativos, através de uma revisão de literatura.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica por meio de pesquisa em bases de dados eletrônicas como PubMed, SciELO, BVS-LILACS e MEDLINE-bvs.

A pesquisa foi realizada por meio dos descritores: "*Plasmodium vivax*; Duffy negative", pesquisados na língua inglesa e portuguesa.

Na base de dados PubMed, foram encontrados no total 141 artigos relacionados ao assunto. Após adicionar os filtros: texto completo gratuito e publicações nos últimos 5 anos, este número caiu para 41 publicações existentes até o momento.

Em LILACS, foi encontrado apenas um artigo relacionado à infecção por plasmodium em indivíduos Duffy negativo. Na MEDLINE, no total foram encontrados 132 textos relacionadas ao tema e após aplicar os filtros (assuntos: *Plasmodium vivax*, sistema de grupo sanguíneo Duffy, antígenos de grupos sanguíneos e eritrócitos, língua inglesa, publicações nos últimos 5 anos e texto completo), se obteve o resultado de 29 artigos.

E por fim na base da Scielo, ao pesquisar *Plasmodium vivax* e Duffy negativo não foi encontrada nenhuma publicação.

Portanto, no total foram encontrados 71 artigos nas bases de dados citados anteriormente, através dos descritores e após aplicação dos filtros, dentre estes 20 artigos foram selecionados.

A seleção considerou não apenas o ano de publicação de interesse (dentre os anos de 2018 a 2023), mas também publicações nas línguas inglesa e portuguesa e a relevância do artigo após a leitura dos resumos e exclusão daqueles que se apresentavam repetidos nas bases de dados. Além do uso de um livro em *E-book*, e um manual do Ministério da Saúde sobre o assunto.

Assim, primeiramente foi feita revisão de materiais existentes sobre o conceito de *Plasmodium vivax*, seguido do conceito de Duffy e finalizado com a relação existente entre infecção por *Plasmodium vivax* em indivíduos Duffy.

DESENVOLVIMENTO

***Plasmodium vivax* e o Duffy**

O sistema de grupo sanguíneo Duffy é composto por complexos antígenos glicoprotéicos altamente imunogênicos. Esses antígenos estão presentes na superfície de glóbulos vermelhos (hemácias), células endoteliais dos vasos sanguíneos, células epiteliais nos alvéolos pulmonares e tubos coletores renais. É importante destacar que esses antígenos não estão presentes em plaquetas, linfócitos, monócitos e granulócitos (5, 10, 11).

Ainda segundo Maheshwari e Killeen (2023) os antígenos Duffy desempenham o papel de receptores para quimiocinas, atraindo células do sistema imunológico. Além disso, esses antígenos funcionam como receptores para as diferentes espécies de *Plasmodium*. A presença de anticorpos direcionados aos antígenos do grupo sanguíneo Duffy está associada às reações hemolíticas transfusionais (HTR) e à doença hemolítica do feto e do recém-nascido (HDFN) (5,12).

A infecção causada pelo *Plasmodium vivax*, um dos parasitas responsáveis pela malária, é influenciada por diversos fatores, incluindo a presença do antígeno Duffy nos glóbulos vermelhos. Indivíduos Duffy negativo possuem uma variação genética que os torna resistentes à infecção por *P. vivax*. O antígeno Duffy atua como um receptor para o parasita, permitindo sua entrada nas células vermelhas do sangue. Portanto, a ausência desse receptor impede a ligação e a invasão das células pelo parasita (13,14).

A resistência natural dos indivíduos Duffy negativo à infecção por *P. vivax* tem implicações significativas na epidemiologia da malária. Estudos como o de Brown *et al.* (2021) têm demonstrado que regiões com maior frequência de Duffy negativo apresentam menor incidência de malária *vivax* (8). Isso ocorre porque a ausência do receptor impede que o parasita complete seu ciclo de vida, desde a invasão até a liberação de formas maduras que causam os sintomas clínicos.

No entanto, é importante observar que a malária *vivax* não é eliminada completamente em indivíduos Duffy negativos (15, 16, 17). Ainda é possível a infecção por outras espécies de *Plasmodium*, como o *Plasmodium falciparum*, que é responsável pela malária mais grave(9). Além disso, em algumas regiões onde a malária *vivax* é endêmica, tem sido observada uma adaptação do parasita, permitindo que ele utilize receptores alternativos para invadir as células vermelhas do sangue, contornando a ausência do antígeno Duffy (18,19).

Prevalência do *Plasmodium vivax* em Duffy negativos

Estudo publicado em 2022, realizado por Hongfongfa e Keusap (2022), na Tailândia, demonstrou que os grupos sanguíneos A e B apresentam maior suscetibilidade à infecção por *P. falciparum*, ao passo que o grupo sanguíneo O é mais prevalente na população investigada. Já os indivíduos com genótipo FY*A/*A demonstraram maior suscetibilidade à infecção por *P. vivax* em comparação com pessoas saudáveis (9).

Em relação ao antígeno Duffy e a malária, no ano de 2021 foi publicado um estudo realizado em Gana por Brown *et al* (2021), onde se observou uma baixa prevalência da doença ocasionada pelo *P. vivax*, o que estaria atribuído ao fenótipo Duffy negativo, frequentemente encontrado na região. Porém as demais espécies como *P. falciparum*, *P. malariae* e *P. ovale*, se mostraram prevalências, onde se concluiu que *P. vivax* do parasito não apresenta risco de saúde pública na região em questão (8).

Diferentemente do que foi encontrado em três cidades de Camarões no estudo realizado por Dongho *et al.* publicado em 2021, onde se foi identificado na cidade de Dschang, um número elevado de africanos Duffy negativos febris infectados pelo *P. vivax*, quando comparado com os resultados das demais cidades (Santchou e Kyé-ossi), o que se questionou qual seria a explicação, se seria por conta da altitude, temperatura ou até mesmo por infecção de mosquitos diferentes (15).

Outro estudo publicado no mesmo ano por Kepple *et al* (2021), revelou a capacidade do *P. vivax* de se transmitir entre indivíduos Duffy negativos, trazendo informações sobre essa transmissão em regiões endêmicas da África Oriental, que pode ocorrer pela integração de dados genéticos com informações geográficas, onde ambientes urbanos representam um obstáculo mais significativo para a transmissão do parasito do que áreas rurais menos desenvolvidas. A elevada diversidade genética observada em muitos locais pode estar associada à ampla transmissão e à troca frequente de material genético entre indivíduos Duffy negativos e positivos, inclusive através das fronteiras (14).

No Sudão, Albsheer *et al* (2019), através de seus estudos revelou uma taxa considerável de malária causada pelo *P. vivax* em indivíduos Duffy-negativos (Fy(ab-)), especialmente na região do Rio Nilo, nordeste do Sudão. Os dados confirmaram uma baixa quantidade de parasitas em indivíduos negativos, porém a alta prevalência sugere que o parasita pode ter uma forma de infecção independente do Duffy ou que a susceptibilidade do hospedeiro mudou. Podendo afetar em grande escala a disseminação da espécie (16).

Quando observado o continente Africano como um todo, Lo *et al* (2021) notou um aumento de casos de *P. vivax* em indivíduos Duffy-negativos. Sendo assim a malária *vivax*

não é mais um fenômeno raro, mas sim um problema crescente e possivelmente generalizado na África. A baixa parasitemia comumente vista nas infecções Duffy-negativas pode indicar um mecanismo de invasão em evolução, porém menos eficaz, o que poderia ter um impacto significativo na saúde pública africana nos próximos anos. Portanto, a infecção por *P. vivax* em africanos Duffy-negativos não é resistente, e sua relevância para a saúde pública não deve ser subestimada (17).

Em Kedougou no Senegal, Niang *et al* (2018) estudou infecções assintomáticas por *P. vivax* entre a população Duffy-negativa em crianças em fase escolar, no qual se teve um elevado número de infecções nessas crianças, sendo portanto também uma região considerada emergencial, pois não se sabe se está se enfrentando o surgimento de novas cepas que usam vias alternativas de invasão que não dependem de Duffy, aumentando o número de casos de infecção da malária (20).

Haiyambo *et al* (2019), realizou um estudo, também com crianças, mas agora na Namíbia, onde se teve como objetivo realizar uma detecção molecular de *P. vivax* e *P. ovale*. Concluindo que as espécies estão presentes no norte do país, sendo portanto, um grande desafio na eliminação por conta do grande número de infecções assintomáticas (21).

O mesmo autor citado anteriormente, em sua publicação em 2021, deu continuidade em seu estudo, demonstrando uma pesquisa com crianças Duffy negativas infectadas pelo *P. vivax*, da mesma região, que possuíam uma mutação (c.136G>A), no qual concluiu que o surgimento da doença pelo parasita nestes indivíduos é motivo de preocupações na região, sendo necessária uma atenção maior na eliminação e erradicação da malária da África Subsariana (22).

Na Etiópia, Abate *et al* (2022) discutiu a malária *vivax* em pacientes Duffy-negativos no qual mostrou parasitemia assexuada invariavelmente baixa, indicando que o *P. vivax* utiliza uma via menos eficiente para invadir reticulócitos Duffy-negativos em comparação com os Duffy-positivos. Além disso, a baixa quantidade de parasitas assexuados observada nesses indivíduos pode funcionar como um "reservatório silencioso não detectado", possivelmente retardando a eliminação da malária *vivax* no país (19).

Recentemente no mesmo local, Abebe *et al* (2023), realizou uma pesquisa em busca desses potenciais reservatórios ocultos da doença por *Plasmodium vivax* da população com baixa parasitemia através de evidências moleculares. Contudo, conseguiu confirmar que a ausência do antígeno Duffy não oferece proteção completa contra a infecção por *P. vivax*. Concluindo que estratégias como o desenvolvimento de vacinas, seria uma alternativa para a eliminação do *P. vivax*. Além de que, a baixa quantidade de parasitas associada às infecções

por *P. vivax* nesses indivíduos pode indicar a existência de reservatórios ocultos de transmissão na população local, como Abate *et al* (2022) havia discutido anteriormente (18, 19).

Ahmed *et al* (2023), em sua pesquisa sobre a prevalência e distribuição de duplicações do gene da proteína de ligação Duffy do *Plasmodium vivax* no Sudão, discorreu que a proteína de ligação Duffy do *Plasmodium vivax* (PvDBP) desempenha um papel crucial ao se ligar ao receptor de antígeno Duffy para quimiocinas (DARC) na superfície dos glóbulos vermelhos, permitindo a invasão do parasita, assim como observamos anteriormente. Com isso, concluiu-se que os resultados deste estudo possibilitam comparações na distribuição e prevalência das duplicações de PvDBP com outros isolados de *P. vivax* africanos e estudos subsequentes devem ampliar a amostragem de indivíduos Duffy-negativos para avaliar a relação entre a duplicação do PvDBP e os genótipos de Duffy (23).

No Brasil, na cidade de Manaus (Amazonas), Ferreira *et al* (2022) investigou o sistema sanguíneo Duffy e variantes genéticas G6PD em pacientes com malária *vivax*, pois a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e a ausência do antígeno Duffy são duas variações presentes nos glóbulos vermelhos (RBC) que têm o potencial de oferecer proteção contra a malária. Assim concluiu-se que Manaus, uma região endêmica para malária *vivax*, exibe uma alta prevalência das variantes G6PD c.202G > A e c.376A > G, juntamente com variantes Duffy. Registrando também, pela primeira vez, o fenótipo nulo de Duffy Fy(ab-) na população do estado do Amazonas. Ademais, é relevante considerar que a interação entre as variantes G6PD e Duffy podem influenciar os sintomas clínicos da malária, o que demanda uma investigação mais aprofundada e exploração dentro dessa população (24).

Tabela 1: Prevalência do *Plasmodium vivax* em Duffy negativos.

Artigo	Ano	Autor(s)	Área de Estudo	Periódico
1°	2022	Hongfongfa e Keusap	Tailândia	Journal of Parasitic Diseases
2°	2021	Brown <i>et al.</i>	Gana	Malaria Journal
3°	2021	Dongho <i>et al.</i>	Camarões	The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene
4°	2021	Kepple <i>et al.</i>	Etiópia e Sudão	The journal of Infectious Diseases
5°	2019	Albsheer <i>et al.</i>	Sudão	Genes
6°	2021	Lo <i>et al.</i>	Toda Africa	International Journal of Infectious Diseases
7°	2018	Niang <i>et al.</i>	Senegal	Tropical Medicine and Health
8°	2019	Haiyambo <i>et al.</i>	Namíbia	Plos Neglected Tropical Diseases
9°	2021	Haiyambo <i>et al.</i>	Namíbia	BMC Infectious Diseases
10°	2022	Abate <i>et al.</i>	Etiópia	Malaria Journal
11°	2023	Abebe <i>et al.</i>	Etiópia	Plos Neglected Tropical Diseases
12°	2023	Ahmed <i>et al.</i>	Sudão	Plos One
13°	2022	Ferreira <i>et al.</i>	Manaus- BR	Malaria Journal

Informações sobre o ano, autores, área de estudo e periódicos publicados de artigos sobre a prevalência do *P. vivax* em indivíduos Duffy negativos.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a infecção por *Plasmodium vivax* em indivíduos Duffy negativo é influenciada pela ausência do antígeno Duffy, o que resulta em resistência natural à invasão do parasita nas células vermelhas do sangue. Essa interação complexa entre o parasita e os receptores sanguíneos desempenham um papel crucial na epidemiologia da malária *vivax* e tem implicações importantes para estratégias de controle da doença, já que ao longo da revisão se pode observar que estudos sugerem uma forma de infecção do parasito independente de Duffy, o que justificaria a prevalência do mesmo em indivíduos Duffy negativo, ou ainda por decorrência mudança no mecanismo de invasão, reservatório ocultos e vias alternativas.

Ademais, a prevalência da infecção por *Plasmodium vivax* em indivíduos Duffy negativo também está intimamente ligada à distribuição geográfica da variação genética do antígeno Duffy. Assim, frequência de Duffy negativo em diferentes populações têm impacto direto na prevalência da malária *vivax* nessas áreas. No entanto, a adaptação do parasita a receptores alternativos demonstra a complexidade evolutiva dessa interação hospedeiro-parasita, sendo portanto, necessária medidas de prevenção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Brasil lança plano nacional para eliminação da malária no país, com apoio da OPAS.** 12 de maio de 2022. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/12-5-2022-brasil-lanca-plano-nacional-para-eliminacao-da-malaria-no-pais-com-apoio-da-opas>>.
- 2- FERREIRA, M U. **Parasitologia contemporânea.** 2. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2021. 336 p.
- 3- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Situação Epidemiológica da Malária.** Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/malaria/situacao-epidemiologica-da-malaria-1>>.
- 4- **Guia para Investigações de Surtos ou Epidemias.** Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis – Brasília : Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_investigacao_surtos_epidemias.pdf>
- 5- MAHESHWARI A, KILLEEN RB. **Duffy Blood Group System.** Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580473/>>.
- 6- GOLASSA L, AMENGA-ETEGO L, LO E, AMAMBUA-NGWA A. **The biology of unconventional invasion of Duffy-negative reticulocytes by *Plasmodium vivax* and its implication in malaria epidemiology and public health.** *Malar J.* 2020 Aug 24;19(1):299. doi: 10.1186/s12936-020-03372-9. PMID: 32831093; PMCID: PMC7443611..
- 7- COWMAN A F, CRABB B S. **Invasion of Red Blood Cells by Malaria Parasites,** *Cell,* Volume 124, Issue 4, 2006, Pages 755-766,ISSN 0092-8674, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.006>.
- 8- BROWN CA, PAPPOE-ASHON PJ, DUAH N, et al. **High frequency of the Duffy-negative genotype and absence of *Plasmodium vivax* infections in Ghana.** *Malar J.* 2021;20(1):99. Published 2021 Feb 17.
- 9- Hongfongfa P, Kuesap J. Genotyping of ABO and Duffy blood groups among malaria patients in Thailand. *J Parasit Dis.* 2022;46(1):178-185.
- 9- 10- HONGFONFA P, KUESAP J. **Genotyping of ABO and Duffy blood groups among malaria patients in Thailand.** *J Parasit Dis.* 2022;46(1):178-185.
- 10- GUIMARÃES, H C T. **Os sistemas de grupos sanguíneos kell, kidd e duffy.** Ciências News: Academia de Ciências e Tecnologia. Disponível em:

<https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Artigos_cientificos/3-Os_sistemas_de_grupos_sanguineos.pdf>

11- DANIELS, G. The molecular genetics of blood group polymorphism. Transp. Immuno. v. 14, p. 143-153, 2005

12- JENS E, PAGLIARINI T, NOVARETTI MCZ. Sistema de grupo sanguíneo Duffy: biologia e prática transfusional. Rev Bras Hematol Hemoter. 2005 Apr;27(2):110–9.

13- SOUSA, J de Oliveira. Diversidade Genética de *Plasmodium vivax* em uma Área de Alta Endemicidade para Malária no Médio Rio Negro, Amazonas, Brasil. FIOCRUZ.

Rio de Janeiro, set de 2020. Disponível em:

<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/iciict/47377/jessica_sousa_ioc_dout_2020.pdf?sequence=2&isAllowed=y>

14- KEPPLER D, HUBBARD A, ALI MM, et al. *Plasmodium vivax* From Duffy-Negative and Duffy-Positive Individuals Share Similar Gene Pools in East Africa. *J Infect Dis.* 2021;224(8):1422-1431.

15- DJEUNANG DONGHO GB, GUNALAN K, L'EPISCOPIA M, et al. *Plasmodium vivax* Infections Detected in a Large Number of Febrile Duffy-Negative Africans in Dschang, Cameroon. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;104(3):987-992.

16- ALBSHEER MMA, PESTANA K, AHMED S, et al. Distribution of Duffy Phenotypes among *Plasmodium vivax* Infections in Sudan. *Genes (Basel).* 2019;10(6):437. Published 2019 Jun 8.

17- LO E, RUSSO G, PESTANA K, et al. Contrasting epidemiology and genetic variation of *Plasmodium vivax* infecting Duffy-negative individuals across Africa. *Int J Infect Dis.* 2021 Jul;108:63-71.

18- ABEBE A, BOUYSSOU I, MABILOTTE S, et al. Potential hidden *Plasmodium vivax* malaria reservoirs from low parasitemia Duffy-negative Ethiopians: Molecular evidence. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023 Jul 3;17(7):e0011326.

19- ABATE A, BOUYSSOU I, MABILOTTE S, et al. Vivax malaria in Duffy-negative patients shows invariably low asexual parasitaemia: implication towards malaria control in Ethiopia. *Malar J.* 2022 Aug 1;21(1):230.

20- NIANG M, SANE R, SOW A, et al. Asymptomatic *Plasmodium vivax* infections among Duffy-negative population in Kedougou, Senegal. *Trop Med Health.* 2018 Dec 29;46:45.

- 21-** HAIYAMBO DH, UUSIKU P, MUMBENGE GWI D, *et al.* **Molecular detection of *P. vivax* and *P. ovale* foci of infection in asymptomatic and symptomatic children in Northern Namibia.** PLoS Negl Trop Dis. 2019 May 1;13(5):e0007290.
- 22-** HAIYAMBO DH, ALEKSENKO L, MUMBENGE GWI D, *et al.* **Children with *Plasmodium vivax* infection previously observed in Namibia, were Duffy negative and carried a c.136G > A mutation.** BMC Infect Dis. 2021 Aug 21;21(1):856.
- 23-** AHMED S, PESTANA K, FORD A, *et al.* **Prevalence and distribution of *Plasmodium vivax* Duffy Binding Protein gene duplications in Sudan.** PLoS One. 2023 Jul 20;18(7):e0287668.
- 24-** FERREIRA NS, MATHIAS JLS, ALBUQUERQUE SRL, *et al.* **Duffy blood system and G6PD genetic variants in vivax malaria patients from Manaus, Amazonas, Brazil.** Malar J. 2022 May 8;21(1):144.
- 25-** **MANUAL DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA MALÁRIA.** Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/malaria_diag_manual_final.pdf>.