

MALÁRIA E POLIAMINAS: POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS E PERSPECTIVAS DE NOVAS ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS

Eduarda Olívia de Carvalho

Graduanda em Biomedicina
Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN) – Brasil
São João del Rei – MG, Brasil
E-mail: eduardaolivia45@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0005-6328-6629>

Amanda Veloso de Paula

Graduanda em Biomedicina
Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN) – Brasil
São João del Rei – MG, Brasil
E-mail: velosoamanda7@gmail.com

Karen Cristina Lima

Graduanda em Biomedicina
Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN) – Brasil
São João del Rei – MG, Brasil
karencris.kcl@gmail.com

Martinelle Ferreira da Rocha

Mestre em Biotecnologia
Universidade Federal de São João del Rei – UFSJ
São João del Rei – MG, Brasil
martinelle.taranto@afya.com.br
<https://orcid.org/0000-0001-5556-4506>

Samyra Giarola Cecílio

Doutorado em Bioengenharia
Universidade Federal de São João del Rei – UFSJ
São João del Rei – MG, Brasil
samyra.cecilio@afya.com.br
<https://orcid.org/0000-0003-1474-410X>

Luiz Eduardo Canton Santos

Doutorado em Bioengenharia
Universidade Federal de São João del Rei – UFSJ
São João del Rei – MG, Brasil
luiz.santos@afya.com.br
<https://orcid.org/0000-0002-5465-2333>

Eliane Campos Resende

Mestre em Ciência e Tecnologia
Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) – Brasil
São João del Rei – MG, Brasil
elianecamposbiomed@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0003-3392-2650>

Larissa Mirelle de Oliveira Pereira

Doutorado em Física e Química de Materiais

RESUMO

A malária permanece como uma das doenças infecciosas de maior relevância mundial, afetando milhões de pessoas, sobretudo em regiões tropicais e subtropicais. O agente etiológico mais letal, *Plasmodium falciparum*, apresenta um ciclo de vida complexo e uma capacidade notável de desenvolver resistência aos fármacos disponíveis, o que reforça a necessidade de novas estratégias terapêuticas. Nesse contexto, as poliaminas como putrescina, espermidina e espermina têm se destacado por desempenharem papéis fundamentais no crescimento, diferenciação e replicação celular do parasita. Estudos recentes demonstram que o metabolismo dessas moléculas é essencial para a sobrevivência do *P. falciparum*, e que a inibição das enzimas responsáveis por sua síntese e regulação, como a ornitina descarboxilase e a adenosilmetionina descarboxilase, pode comprometer o desenvolvimento parasitário. Assim, a compreensão detalhada dessas vias metabólicas tem permitido identificar novos alvos moleculares e compostos com potencial antimalárico. Essa abordagem representa uma alternativa promissora frente ao avanço da resistência aos antimaláricos convencionais, contribuindo para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e seletivas contra o *Plasmodium falciparum*.

Palavras-chave: Poliaminas. Antimaláricos. Resistência. Terapia combinada.

ABSTRACT

Malaria remains one of the most significant infectious diseases worldwide, affecting millions of people, especially in tropical and subtropical regions. The most lethal causative agent, *Plasmodium falciparum*, exhibits a complex life cycle and a remarkable ability to develop resistance to available drugs, reinforcing the need for new therapeutic strategies. In this context, polyamines—such as putrescine, spermidine, and spermine—have gained attention for their crucial roles in parasite growth, differentiation, and cellular replication. Recent studies have demonstrated that the metabolism of these molecules is essential for the survival of *P. falciparum*, and that the inhibition of key enzymes involved in their synthesis and regulation, such as ornithine decarboxylase and adenosylmethionine decarboxylase, can disrupt parasite development. Therefore, a detailed understanding of these metabolic pathways has enabled the identification of new molecular targets and compounds with potential antimalarial activity. This approach represents a promising alternative in the face of increasing resistance to conventional antimalarial drugs, contributing to the development of more effective and selective therapies against *Plasmodium falciparum*.

Keywords: Malaria. Polyamines. Antimalarial drugs. Resistance. Combination therapy.

1 INTRODUÇÃO

A malária é uma das doenças infecciosas mais prevalentes nas regiões tropicais e subtropicais do mundo, sendo causada por protozoários do gênero *Plasmodium*. Suas manifestações clínicas variam de formas leves a quadros graves, como a malária cerebral, que pode levar à morte. Historicamente, o tratamento da doença baseia-se no uso de medicamentos antimaláricos, com destaque para as terapias combinadas à base de artemisinina, como a associação arteméter-lumefantrina, que tem apresentado eficácia significativa em diversas regiões endêmicas. (Ebohon, *et al.* 2019)

No entanto, a crescente resistência do *Plasmodium falciparum* às terapias atualmente utilizadas tem representado um dos maiores desafios para o controle global da malária. A emergência e disseminação de cepas resistentes tornaram urgente a busca por novas abordagens terapêuticas e medicamentos mais eficazes. Nesse contexto, a etnomedicina tem desempenhado um papel importante na identificação de compostos com potencial antimalárico, especialmente por meio da investigação de extratos vegetais e substâncias naturais que afetam o metabolismo do parasita. (Calderón, Simithy-Williams, Gupta, 2012)

Dentre os alvos metabólicos explorados, destacam-se as poliaminas — como putrescina, espermidina e espermina —, moléculas essenciais ao crescimento celular e amplamente distribuídas nos organismos vivos. O ciclo assexuado do *Plasmodium* promove alterações significativas no metabolismo e na captação dessas poliaminas, elevando seus níveis nos eritrócitos infectados. Embora os eritrócitos humanos contenham apenas traços de poliaminas e não expressem as enzimas necessárias para sua síntese, são capazes de absorvê-las do ambiente extracelular. O parasita, por sua vez, possui enzimas específicas como a ornitina descarboxilase-S-adenosilmetionina descarboxilase e a putativa espermidina sintase, tornando o metabolismo das poliaminas um alvo terapêutico promissor. Adicionalmente, os transportadores de poliaminas que permitem o influxo dessas moléculas para os eritrócitos parasitados constituem oportunidades estratégicas de intervenção, possibilitando a interrupção do crescimento do parasita sem afetar significativamente as células hospedeiras. (Geall, *et al.* 2004)

Outra frente de combate à resistência antimalárica envolve a utilização de marcadores moleculares para a detecção de mutações genéticas associadas à resistência aos medicamentos. Especificamente, mutações pontuais em códons específicos de genes relacionados à resistência em *P. falciparum* têm sido validadas como marcadores moleculares eficazes, representando uma alternativa viável ao teste de sensibilidade *in vitro* (TES) quando este não é aplicável. (Hamre, *et al.* 2020)

Com os avanços da biotecnologia e das técnicas de modelagem molecular, o desenho racional de fármacos tem emergido como uma abordagem inovadora e eficaz no desenvolvimento de novas terapias antimaláricas. Ferramentas como a modelagem molecular e a dinâmica molecular possibilitam a análise detalhada das interações entre moléculas bioativas e seus alvos no parasita, permitindo a simulação de afinidade e seletividade de novos compostos frente às proteínas essenciais do ciclo de vida do *Plasmodium*. Tais estratégias aumentam as chances de sucesso terapêutico e reduzem o risco de desenvolvimento de resistência. (Giarolla, Ferreira, 2015)

Diante desse cenário, o presente trabalho tem como objetivo revisar e comparar as abordagens atuais no tratamento da malária, com ênfase na aplicação de ferramentas de modelagem molecular para a identificação de novos alvos terapêuticos. Serão discutidos estudos recentes que utilizam essas metodologias, com foco em simulações de interações moleculares e no impacto dessas tecnologias no desenvolvimento de fármacos antimaláricos mais eficazes.

2 METODOLOGIA

2.1 Desenho do estudo

Os esforços direcionados nesta pesquisa foram focados em uma revisão integrativa da literatura. De acordo com a Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), “revisar rigorosamente e combinar estudos com diversas metodologias, por exemplo, delineamento experimental e não experimental, e integrar os resultados, tem o potencial de promover os estudos de revisão em diversas áreas do conhecimento, mantendo o rigor metodológico das revisões sistemáticas”. A revisão integrativa de literatura destaca-se por sua reprodutibilidade, detalhando bases de dados, estratégias de busca, seleção e análise de artigos, além das limitações encontradas.

Desse modo, buscou-se esboçar uma panorâmica geral sobre dinâmica e modelagem molecular vinculadas à malária, grupo heme e planejamento racional de fármacos antimaláricos, na tentativa de responder a pergunta norteadora: qual a eficácia das técnicas de dinâmica molecular e modelagem computacional na identificação de novos antimaláricos focados no grupo heme e quais são os efeitos das interações entre poliaminas e o grupo heme na inibição da formação de hemozoína e na replicação do *Plasmodium spp.*? A elaboração do problema de pesquisa foi baseada na estratégia PICO, um acrônimo para: População/Problema (P); Intervenção (I); Comparação (C) e Desfecho (*Outcome*). O Quadro 1 apresenta os pontos centrais destacados na pesquisa.

Quadro 1 - Estratégia PICO

Sigla	Aplicação
P	<i>Plasmodium spp.</i>
I	Mecanismos de dinâmica molecular e Interação de poliaminas (medicações) com o grupo heme
C	Não aplicável ou comparação entre diferentes ambientes celulares simulados computacionalmente
O	Inibição da formação de hemozoína e da replicação do <i>Plasmodium spp.</i>

Fonte: os autores.

Inicialmente, foi realizada uma investigação sobre a ação e a eficácia dos antimaláricos atualmente disponíveis, com o objetivo de compreender a farmacologia contemporânea aplicada ao tratamento da malária. Ao longo da pesquisa, adotou-se uma abordagem científica que visava obter relatos de utilização de fármacos com efetividade em casos de malária.

Numa visão teórico-descritiva, diversos textos foram lidos e tratados com a finalidade de entender sobre o tema e compilar as principais publicações na área, incluindo estudos experimentais, de modelagem computacional, estudo clínico randomizado, estudo de modelagem molecular, estudo de rastreamento, estudos de coorte, revisões sistemáticas, e estudos do tipo meta-análise.

A seleção de artigos para este trabalho incluiu pesquisa em bases eletrônicas de dados e busca manual por citações nas publicações selecionadas, além da utilização de inteligências artificiais como o *Research Rabbit* e *Connected papers*.

A pesquisa bibliográfica foi realizada em pertinentes bases de dados: PubMed, Medline, LILACS. O período considerado para a busca abrangeu os anos de 2004 a 2024. Nas bases de dados, as palavras-chave empregadas incluíram um termo principal acompanhado de termos associados, conforme ilustrado no Quadro 2. Os termos foram combinados, e as buscas foram realizadas em inglês e português.

Quadro 2 – Termos utilizados na busca em bancos de dados.

Grupo 1: Termo principal	Grupo 2: Termos associados
Malária	"Molecular dynamics"
	"Molecular modeling"
	"Rational drug design"
	"Interaction of polyamines"
	Putrescine
	Spermidine
	Polyamines
	Spermine
Drugs	

Fonte: os autores.

2.2 Estratégias de busca

De acordo com Lopes (2002), a estratégia de busca em banco de dados consiste em um conjunto de técnicas e regras para conectar uma pergunta de pesquisa às informações armazenadas em bases de dados.

Tradicionalmente, os sistemas analisam os registros para identificar quais incluem os termos pesquisados. Uma técnica amplamente utilizada é o emprego de operadores booleanos, que orientam o sistema sobre como combinar os termos da pesquisa. Operadores booleanos,

como AND, permitem criar relações entre palavras-chave e refinar os resultados. Estes operadores devem ser sempre digitados em letras maiúsculas, para diferenciá-los dos termos centrais da pesquisa.

Embora Dinet, Favart e Passerault (2004) tenham destacado que os sistemas booleanos ainda representavam uma parcela significativa da base instalada de catálogos de acesso público online, sistemas de busca mais modernos têm incorporado tecnologias avançadas, como algoritmos de relevância, recuperação semântica, e aprendizado de máquina. Estas tecnologias utilizam inteligência artificial para analisar contextos mais amplos, identificar sinônimos e padrões linguísticos, e classificar os resultados com maior precisão, indo além da simples correspondência de palavras-chave.

Na presente pesquisa, o operador booleano AND foi utilizado para combinar termos relacionados e assegurar que os resultados incluíssem ambos os conceitos simultaneamente. Complementarmente, foram aplicados algoritmos de *machine learning* e inteligência artificial para a coleta automatizada de textos, garantindo que a busca capturasse um maior volume de informações relevantes e reduzisse vieses na seleção dos resultados. Além disso, filtros avançados foram utilizados, como refinamento por período de publicação e tipo de estudo, otimizando a precisão e a qualidade dos textos coletados.

2.3 Metodologia

A pesquisa foi realizada por meio de um levantamento bibliográfico dividido em três etapas:

- coleta de títulos e resumo de artigos científicos, estudos experimentais, de modelagem computacional, estudo clínico randomizado, estudo de modelagem molecular, estudo de rastreamento, estudos de coorte, revisões sistemáticas, estudo de meta-análise dentre outros;
- leitura e seleção das referências;
- análise final dos textos e escolha das citações que compõem esta revisão de literatura.

Na busca pelos artigos, foi feita uma pesquisa inicial nos bancos de dados utilizando os termos listados no Quadro 2. Em seguida, os resultados obtidos foram refinados. Para isso, utilizou-se dois grupos de termos: o grupo 1, composto pelo termo principal, e o grupo 2, formado por termos secundários, conforme descrito no Quadro 2. Cada termo do grupo 1 foi combinado com cada termo do grupo 2 usando o operador booleano “AND”.

Os títulos e os resumos de todos os artigos identificados e, inicialmente, selecionados na busca eletrônica foram revisados e arquivados com o respectivo *link* de acesso, sendo posteriormente inseridos em uma tabela do Microsoft Excel para tabulação.

Os critérios de inclusão deste estudo compreenderam diferentes aspectos. Em relação ao tipo de estudo, foram aceitos estudos experimentais, observacionais e de modelagem computacional, incluindo estudos que utilizaram Dinâmica Molecular, a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) ou outras aproximações computacionais reconhecidas. Foram incluídos textos que abordavam experimentos *in vitro*, *in vivo* e *in silico*, tal qual simulações computacionais relevantes para a malária. Os estudos deveriam ter sido publicados nos últimos 20 anos, a partir de 2004, e estarem disponíveis em português ou inglês.

Durante a fase de coleta de dados, optou-se por uma abordagem metodológica que empregou a estratégia de amostragem sistemática. Essa escolha foi feita visando garantir representatividade dentro do amplo universo de artigos disponíveis sobre o tema em questão. Para alcançar esse objetivo, optou-se por calcular o intervalo de amostragem sistemática (I), mostrado na Equação (1).

$$I=N/n \quad (1)$$

Na Equação (1), (I) é o intervalo, (N) corresponde ao total de textos vislumbrados nas bases de dados e (n) é o quantitativo de textos desejados, neste caso, estabeleceu-se 60 textos como número inicial. Essa abordagem matemática possibilita uma distribuição equitativa dentro de um universo de artigos, assegurando que cada texto tenha uma oportunidade justa de ser selecionado para análise.

Ao adotar a amostragem sistemática de coleta dos textos, foi viável garantir não apenas a representatividade dos dados coletados, mas também a minimização de qualquer viés na seleção. Essa abordagem metodológica sólida e transparente é a base para a credibilidade e robustez dos resultados apresentados neste estudo.

Para este trabalho, foram excluídos teses, dissertações, capítulos de livros e trabalhos de conclusão de curso (TCCs). Quanto ao escopo temático, foram excluídos textos que abordavam parasitoses diferentes da malária e com alvos diferentes do grupo heme, bem como estudos que tratavam exclusivamente de modelos animais sem relevância para humanos ou o contexto molecular computacional. Em termos de relevância, textos que não forneceram dados experimentais ou simulações computacionais originais, foram excluídos.

3 RESULTADOS

Por meio de consulta às plataformas e portais de busca, encontrou-se 19.551 trabalhos relacionados à eficácia das técnicas de dinâmica molecular e modelagem computacional na identificação de novos antimaláricos focados no grupo heme e quais são os efeitos das interações entre prováveis fármacos e o grupo heme na inibição da formação de hemozoína e na replicação do *Plasmodium spp.* O Portal/banco PubMed demonstrou ter a maior representatividade dentre as publicações inicialmente resgatadas. Em seguida, a Medline e, por fim, a Lilacs, como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Número de estudos por base/portal.

	Fontes da Pesquisa	Número de trabalhos registrados
1	PubMed	16.779
2	Lilacs	674
3	Medline	2.098

Fonte: conforme as bases em maio. 2025.

Dos 61 textos selecionados para esta revisão, 96,88% estavam em língua inglesa e os 3,12% remanescente em português. O estudo mais antigo no período fixado para a busca apresentava data de 2004 e o mais recente, 2024.

3.1 Seleção de Estudos

A Tabela 2 apresenta o total de referências obtidas na busca inicial utilizando os termos chave.

Tabela 2 - Resultado da combinação do termo Malária com os demais termos associados. A combinação foi realizada utilizando o operador (Op.) booleano(s) “AND”.

Grupo 1	Grupo 2	Op.	Artigos identificados		
			MEDLINE	LILACS	PUBMED
Malária	"Molecular dynamics"	AND	39	1	183
	"Molecular modeling"		10	4	61
	"Regional drug design"		2	0	12
	“interaction of polyamines”		0	0	0
	putrescine		0	0	9
	Spermidine		2	0	16
	Polyamines		5	0	96
	Drugs		1.254	256	7.552
Spermine	1	0	5		
TOTAL			1.313	261	7.934

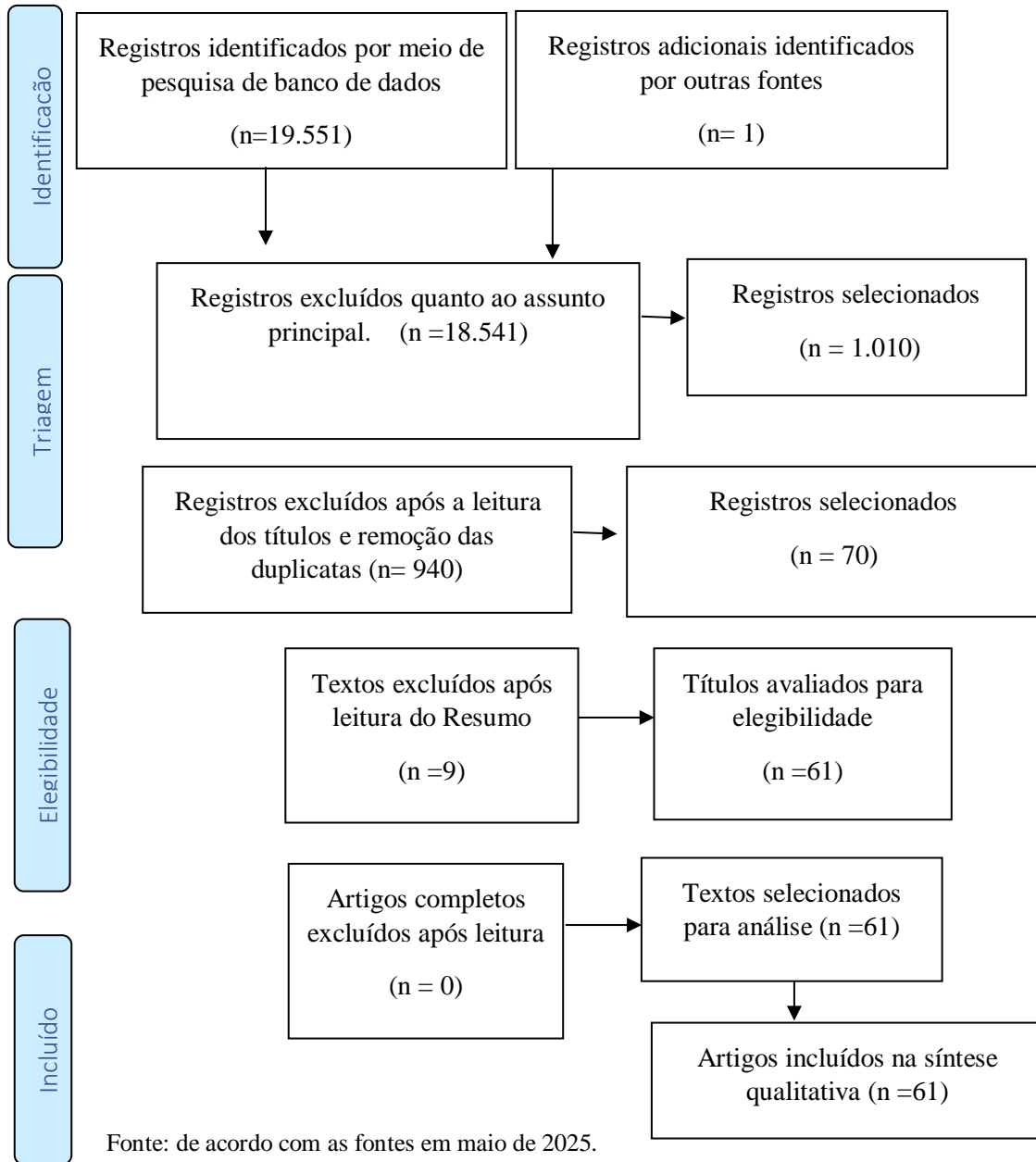
Fonte: conforme as bases em maio de 2025.

A partir da seleção dos textos e após a leitura dos resumos, foram excluídos os artigos em duplicata, indisponíveis em sua integralidade e aqueles que não abordavam o tema central da malária ou não tinham relação entre os principais fatores associados ao tratamento da malária e os demais termos secundários listados no Quadro 2.

As referências foram lidas em detalhe a fim de determinar as principais conclusões. Os estudos que foram selecionados apresentavam dados originais, descrevendo a contribuição dos tratamentos mais recentes e suas implicações para a evolução da malária, para a compreensão do efeito dos métodos terapêuticos no controle da malária e os fatores que influenciavam a eficácia dos tratamentos utilizados. Também priorizou-se a inclusão de estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas, estudos observacionais, ensaios clínicos controlados e pesquisas qualitativas, no intuito de promover maior confiabilidade ao estudo.

O fluxograma PRISMA, mostrado na Figura 1 evidencia um resumo da seleção bibliográfica. A busca resultou na obtenção inicial de 19.551, após a aplicação de refinamentos específicos sobre o tema obteve-se 1.010 textos, dos quais 937, foram descartados após a leitura do título, pois não abordavam o tema principal malária e as associações definidas neste trabalho. Foram priorizados os artigos que exploraram a contribuição e o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes e fármacos já utilizados nos tratamentos de combate à malária. Dos 73 artigos restantes, foram excluídos 3 textos que consistiam em duplicatas. Dos registros considerados, 9 apresentaram-se irrelevantes após a leitura do resumo, sendo selecionadas para análise 61 bibliografias, das quais, nenhuma foi excluída após a leitura do texto completo. Desse modo, 61 trabalhos foram considerados para a avaliação qualitativa apresentada neste estudo.

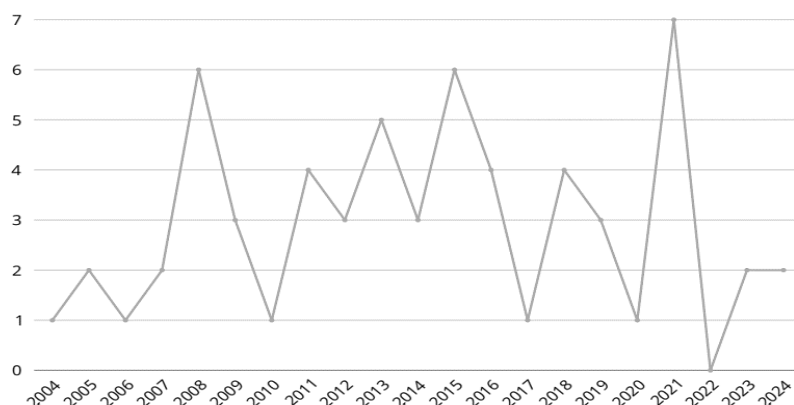
Figura 1 - Diagrama dos artigos incluídos na síntese qualitativa.



3.2 Características dos estudos selecionados

As características principais das referências incluídas neste trabalho estão apresentadas na Figura 2, Figura 3, Tabela 3 e Figura 4.

Figura 2 –Quantidade de textos selecionados por ano de publicação.



Fonte: de acordo com as bases de dados em maio de 2025.

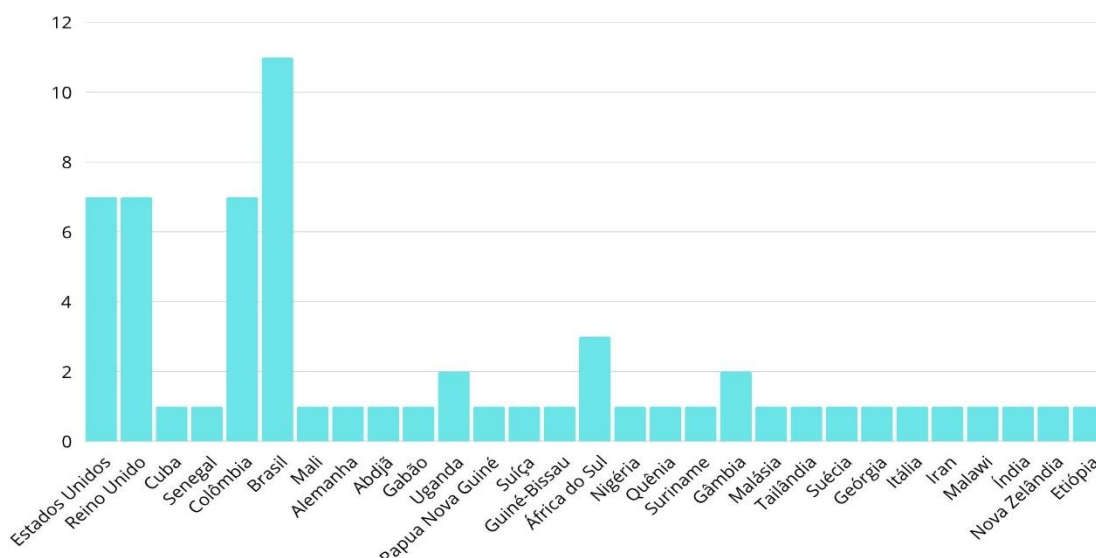
As bibliografias incluídas tinham origem em diferentes países, tal qual Brasil, Estados Unidos, Senegal, Reino Unido, Nigéria, Malásia, Cuba, Colômbia, Mali, Alemanha, Gabão, Uganda, Papua Nova Guiné, Guiné, Suíça, Guiné-Bissau, África do Sul, Quênia, Suriname, Gâmbia, Tailândia, Suécia, Geórgia, Itália, Irã, Maláui, Índia, Nova Zelândia e Etiópia conforme mostrado na Figura 3.

Quadro 3 - Artigos incluídos na revisão classificados quanto ao ano de publicação

Ano da publicação	Artigos incluídos
2004	Geall AJ, <i>et al.</i>
2005	Omari <i>et al.</i> ; Gamble <i>et al.</i> ; Garner <i>et al.</i> ; Marrero-Ponce <i>et al.</i>
2006	Humphreys, G. S,
2007	Faye, B <i>et al.</i> ; Osorio L <i>et al.</i>
2008	Autreto Pas <i>et al.</i> ; Dicko A. <i>et al.</i> ; Kobbe R <i>et al.</i> ; Penali LK <i>et al.</i> ; Matsiégui P-B <i>et al.</i> ; Yeka A <i>et al.</i>
2009	Hombhanje FW <i>et al.</i> ; Carmona-Fonseca <i>et al.</i> J; Cunico W <i>et al.</i>
2010	Willcox ML <i>et al.</i>
2011	Shah NK <i>et al.</i> ; Kofoed Pe <i>et al.</i> ; Makanga M <i>et al.</i> ; Mamo H <i>et al.</i>
2012	Carrasquilla G <i>et al.</i> ; De la Hoz Restrepo F <i>et al.</i> ; Calderón AI <i>et al.</i>
2013	Charle P <i>et al.</i> ; Obidike I <i>et al.</i> ; Beshir KB <i>et al.</i> ; Adhin MR <i>et al.</i> ; Lydia P.P. <i>et al.</i>
2014	Zani B <i>et al.</i> ; Kronenberger T; Almeida M. <i>et al.</i>
2015	Olaosebikan R <i>et al.</i> ; Naing C <i>et al.</i> ; Cheng KC <i>et al.</i> ; Carmona-Fonseca J.; Zuluaga-Idarraga LM; Jittamala P <i>et al.</i>
2016	L. M. O. Pereira; Tchapanian E; Nunes RR; Ferreira MU
2017	Judith Recht <i>et al.</i>
2018	Staines HM; Haeusler IL; Inoue J; Araujo JSC <i>et al.</i>
2019	Rehman AM <i>et al.</i> ; Oliveira TD; El Bissati, K. <i>et al.</i>
2020	Hamre KES <i>et al.</i>
2021	Okebe J; Blanshard A; Patson N; Bartoli TA; Brito-Sousa JD; Montenegro LM; Gatti FM
2022	
2023	Azizi H; Madanitsa M
2024	Benjamin-Chung J; Nain M

Fonte: de acordo com as bases de dados em maio de 2025.

Figura 3 - Quantidade de estudos selecionados por país de filiação dos autores.



Fonte: próprio autor.

Dos 61 artigos selecionados, 19 são estudos clínicos randomizados, 10 bibliografias incluídas eram revisões sistemáticas, 7 consistiam em estudos observacionais e 3 deles abordava o papel das poliaminas no metabolismo do parasita como uma via potencial para o desenvolvimento de novas terapias direcionadas, especialmente em relação à manipulação do ciclo de vida do *Plasmodium* no hospedeiro. Os demais métodos encontrados nos estudos incluíram estudo experimental, revisão narrativa, estudo experimental e de modelagem computacional, ensaio clínico prospectivo, meta-análise, pesquisa de coorte, modelagem molecular, revisão narrativa, análise molecular, simulações computacionais, pesquisa transversal, estudo de implementação, estudo teórico e computacional como mostrados no Quadro 4 e Tabela 3.

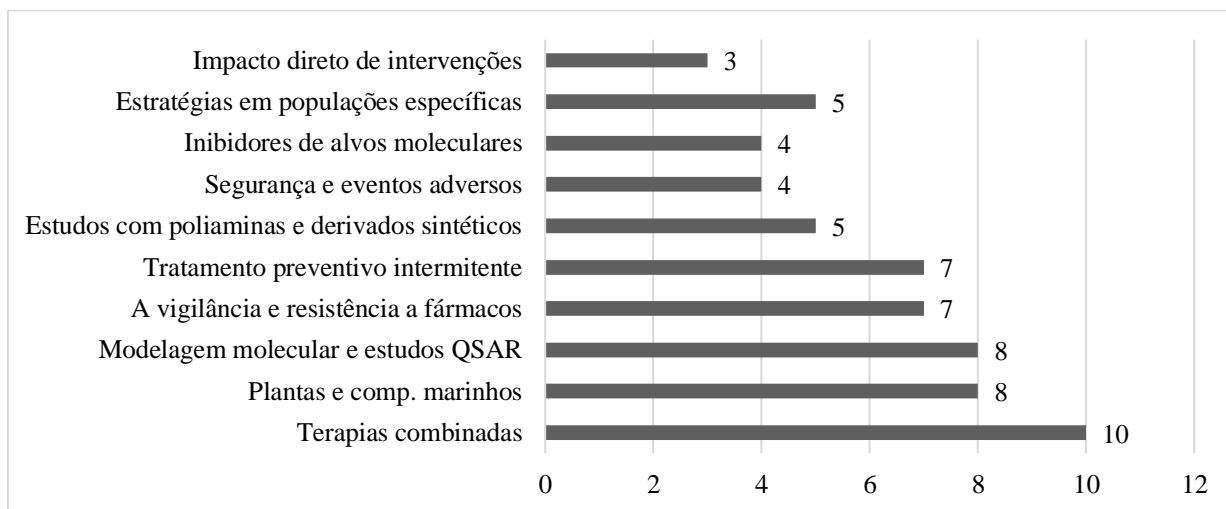
Tabela 3 - Quantidade de cada tipo de estudo selecionado

Método	Contagens	% do Total	% acumulada
Análise molecular	1	1.6 %	1.6 %
Coorte prospectiva	1	1.6 %	3.3 %
Estudo clínico randomizado	21	34.4 %	37.7 %
Estudo de implementação	1	1.6 %	39.3 %
Estudo observacional	7	11.5 %	50.8 %
Estudo teórico e computacional	4	6.6 %	57.4 %
Experimental	9	14.8 %	72.1 %
Experimental e de modelagem computacional	1	1.6 %	73.8 %
Meta-análise	2	3.3 %	77.0 %
Pesquisa transversal	1	1.6 %	78.7 %
Revisão sistemática	9	14.8 %	93.4 %
Revisão sistemática combinada com Meta-análise	3	4.9 %	98.4 %
Revisão sistemática combinada com modelagem geoespacial	1	1.6 %	100.0 %

Fonte: próprio autor.

Os estudos analisados nesta revisão abordaram uma ampla gama de temas relevantes para o tratamento da malária, como se vê na Figura 4, incluindo a eficácia de terapias combinadas, a descoberta de novos compostos antimaláricos, o uso de modelagem molecular e os desafios da resistência medicamentosa. Diversos trabalhos investigaram combinações terapêuticas, como o arteméter-lumefantrina, que continuam sendo eficazes contra a malária não complicada, mas também exploraram novos agentes terapêuticos com potencial para superar os limites das terapias atuais. A modelagem molecular, particularmente em relação a alvos essenciais do *Plasmodium falciparum*, se mostrou promissora na identificação de novos compostos. Por fim, a resistência a medicamentos, especialmente à artemisinina, permanece uma preocupação significativa, destacando a necessidade de vigilância constante e de estratégias adaptativas para o tratamento.

Figura 4 - Principais Abordagens Terapêuticas Investigadas nos Estudos sobre Malária



Fonte: próprio autor.

Quadro 4 - Principais características dos artigos incluídos nesta revisão sobre a temática das abordagens terapêuticas e desafios da resistência medicamentosa (Continua).

Nº	Autor, ano e país	n	Tipo de estudo	Método
1.	Geall AJ, <i>et al.</i> 2004 Estados Unidos	12	qualitativa	estudo observacional
2.	Omari; Gamble; Garner 2005 Reino Unido	4547	quantitativo	revisão sistemática
3.	Marrero-Ponce, <i>et al.</i> 2005 Cuba	1562	quantitativo	experimental e de modelagem computacional.
4.	Humphreys, G. S, <i>et al.</i> 2006 Reino Unido	1811	quantitativo	estudo clínico randomizado
5.	Faye, B, <i>et al.</i> 2007 Senegal	955	quantitativo	estudo clínico randomizado
6.	Osorio L, <i>et al.</i> 2007 Colombia	2137	quantitativo	ensaio clínico randomizado

Quadro 4 - Principais características dos artigos incluídos nesta revisão sobre a temática das abordagens terapêuticas e desafios da resistência medicamentosa (Continua).

Nº	Autor, ano e país	n	Tipo de estudo	Método
7.	Autreto PAS, <i>et al.</i> 2008 Brasil	12	quantitativo	estudo teórico-computacional utilizando cálculos de química quântica (modelo AM1)
8.	Dicko A, <i>et al.</i> 2008 Mali	262	quantitativo	ensaio clínico randomizado
9.	Kobbe R, <i>et al.</i> 2008 Alemanha	246	quantitativo	ensaio clínico randomizado.
10.	Penali LK, <i>et al.</i> 2008 Abdjã	221	quantitativo	ensaio clínico randomizado.
11.	Matsiégui P-B, <i>et al.</i> 2008 Gabão	50	quantitativo	ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo
12.	Yeka A <i>et al.</i> 2008 Uganda	461	quantitativo	ensaio clínico randomizado
13.	Hombhanje FW, <i>et al.</i> 2009 Papua Nova Guiné	130	quantitativo	ensaio clínico randomizado
14.	Carmona-Fonseca J, <i>et al.</i> 2009 Colômbia	188	quantitativo	ensaio clínico randomizado
15.	Cunico W, <i>et al.</i> 2009 Brasil	1	quantitativo	estudo experimental
16.	Willcox ML, <i>et al.</i> 2010 Suíça	80	quantitativo	ensaio clínico prospectivo, de escalonamento de dose e quase-experimental.
17.	Shah NK, <i>et al.</i> 2011 USA	356	qualitativo	revisão sistemática
18.	Kofoed P, <i>et al.</i> 2011 Guiné-Bissau	338	quantitativo	ensaio clínico randomizado
19.	Makanga M, <i>et al.</i> 2011 África do Sul	3028	quantitativo	meta-análise,
20.	Mamo H, <i>et al.</i> 2011 Etiópia	238	quantitativo	estudo experimental
21.	Carrasquilla G, <i>et al.</i> 2012 Colombia	246	quantitativo	estudo clínico randomizado

Quadro 4 - Principais características dos artigos incluídos nesta revisão sobre a temática das abordagens terapêuticas e desafios da resistência medicamentosa (Continua).

Nº	Autor, ano e país	n	Tipo de estudo	Método
22.	De la Hoz Restrepo F, <i>et al.</i> 2012 Colômbia	210	quantitativa	ensaio clínico randomizado,
23.	Calderón AI, <i>et al.</i> 2012 Estados Unidos	652	quantitativo	revisão sistemática
24.	Charle, P., <i>et al.</i> 2013 Estados Unidos	122	quantitativo	estudo clínico experimental in vivo
25.	Obidike I, <i>et al.</i> 2013 Nigeria	60	quantitativo	estudo experimental
26.	Beshir KB, <i>et al.</i> 2013 Quênia	154	quantitativo	ensaio clínico randomizado.
27.	Adhin MR, <i>et al.</i> 2013 Suriname	78	quantitativo	pesquisa de coorte prospectiva.
28.	Liew L. P, <i>et al.</i> 2013 Nova Zelândia	45	quantitativo	estudo experimental
29.	Zani B, <i>et al.</i> 2014 África do Sul	34	quantitativa	revisão sistemática
30.	Kronenberger, <i>et al.</i> 2014 Brasil	50	qualitativo quantitativa	revisão sistemática
31.	Almeida M., <i>et al.</i> 2014 Brasil	4	quantitativo	estudo experimental
32.	Olaosebikan R, <i>et al.</i> 2015 Gambia	270	quantitativa	ensaio clínico randomizado
33.	Naing C, <i>et al.</i> 2015 Malasia	8	quantitativa	revisão sistemática
34.	Cheng KC, <i>et al.</i> 2015 Estados Unidos	5425	quantitativa	estudo experimental
35.	Carmona-Fonseca J., <i>et al.</i> 2015 Colômbia	23	quantitativo	meta-análise
36.	Zuluaga-Idarraga LM, <i>et al.</i> 2015 Colômbia	9	quantitativo	revisão sistemática combinada com meta-análise
37.	Jittamala P, <i>et al.</i> 2015 Tailândia	17	quantitativo	estudo observacional utiliza o método de estudo de cruzamento randomizado

Quadro 4 - Principais características dos artigos incluídos nesta revisão sobre a temática das abordagens terapêuticas e desafios da resistência medicamentosa (Continua).

	Autor, ano e país	n	Tipo de estudo	Método
38.	L. M. O. Pereira, <i>et al.</i> 2016 Brasil	1	quantitativa	estudo teórico e computacional
39.	Tchaparian E, <i>et al.</i> 2016 Uganda	105	quantitativo	estudo observacional
40.	Nunes RR, <i>et al.</i> 2016 Brasil	1	quantitativa	modelagem molecular, como triagem virtual e simulações de dinâmica molecular
41.	Ferreira um, <i>et al.</i> 2016 Brasil	1	quantitativo	estudo observacional
42.	Judith ¹ , <i>et al.</i> 2017 Reino Unido	1	qualitativa	revisão de literatura
43.	Staines HM, <i>et al.</i> 2018 Reino Unido	56	quantitativo	revisão sistemática e meta-análise
44.	Haeusler IL, <i>et al.</i> 2018 Reino Unido	177	quantitativo	revisão sistemática
45.	Inoue J, <i>et al.</i> 2018 Suécia	152	quantitativa	análise molecular
46.	Araujo JSC, <i>et al.</i> 2018 Brasil	1	quantitativo	simulações computacionais (dinâmica molecular e triagem virtual).
47.	Rehman AM, <i>et al.</i> 2019 Reino Unido	983	quantitativo	ensaio clínico randomizado em clusters
48.	Oliveira TD, <i>et al.</i> 2019 Brasil	3	quantitativo	estudo experimental
49.	El Bissati, K. <i>et al.</i> 2019 Estados Unidos	22	quantitativo	estudo experimental
50.	Hamre KES, <i>et al.</i> 2020 Geórgia	2437	quantitativo	pesquisa transversal
51.	Okebe J, <i>et al.</i> 2021 Gâmbia	18975	quantitativo	ensaio clínico controlado randomizado por clusters
52.	Blanshard A, <i>et al.</i> 2021 Reino Unido	4763	quantitativo	revisão sistemática

Quadro 4 - Principais características dos artigos incluídos nesta revisão sobre a temática das abordagens terapêuticas e desafios da resistência medicamentosa (Conclusão).

	Autor, ano e país	n	Tipo de estudo	Método
53.	Patson N, <i>et al.</i> 2021 África do Sul	870	quantitativo	observacional
54.	Bartoli TA, <i>et al.</i> 2021 Italia	39	quantitativo	estudo observacional retrospectivo
55.	Brito-Sousa JD, <i>et al.</i> 2021 Brasil	449	quantitativo	estudo de implementação
56.	Montenegro LM, <i>et al.</i> 2021 Colômbia	187	quantitativo	estudo observacional não randomizado.
57.	Gatti FM, <i>et al.</i> 2021 Brasil	8	quantitativo	estudo experimental
58.	Azizi H, <i>et al.</i> 2023 Iran	18	quantitativo	revisão sistemática com meta-análise
59.	Madanitsa M, <i>et al.</i> 2023 Malawi	4680	quantitativo	ensaio clínico randomizado, duplo-cego e parcialmente controlado por placebo
60.	Benjamin-Chung J, <i>et al.</i> 2024 USA	56	quantitativo	ensaio clínico randomizado
61.	Nain M, <i>et al.</i> 2024 India	22	quantitativo	revisão sistemática combinada com modelagem geoespacial

Quadro 5 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão (Continua).

Autor, ano e país	Conclusões
Geall AJ, <i>et al.</i> 2004 Estados Unidos	O artigo discute a relação entre a malária e as poliaminas, como a putrescina, espermidina e espermina, que são essenciais para o crescimento celular e encontradas em todos os tipos celulares de mamíferos, incluindo os eritrócitos. Ele detalha como o <i>Plasmodium falciparum</i> , causador da malária, altera o metabolismo de poliaminas nos eritrócitos infectados. Durante o ciclo assexuado do parasita, há um aumento nas concentrações de poliaminas, tanto por metabolismo aumentado quanto por absorção de poliaminas externas. O artigo também explora como o transporte de poliaminas nas células infectadas por malária pode ser uma via para tratamentos terapêuticos, devido à acumulação de espermina nos estágios mais avançados do desenvolvimento do parasita. Essas descobertas sugerem que a manipulação do sistema de transporte de poliaminas poderia ser uma estratégia para o desenvolvimento de terapias para a malária.
Omari; Gamble; Garner 2005 Reino Unido	A eficácia do regime de seis doses de artemeter-lumefantrina no tratamento da malária falcipara não complicada compararam diferentes regimes de tratamento. Os resultados são apresentados em termos de valores numéricos como taxas de falha do tratamento em dias específicos (como dia 28, 42 e 63) e com a utilização de análises estatísticas (razão de risco, intervalos de confiança).
Marrero-Ponce <i>et al.</i> 2005 Cuba	É um estudo que investiga a relação entre a estrutura química e a atividade biológica de derivados de 4'-demetilepipodofilotoxina na inibição da topoisomerase humana I. A pesquisa utiliza modelos de Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) para analisar como diferentes características estruturais influenciam a eficácia inibitória desses compostos.

Autor, ano e país	Conclusões
Humphreys, G. S 2006 Reino Unido	O artigo revela que as terapias antimaláricas artemether-lumefantrina (AL) e amodiaquina (AQ) selecionam alelos diferentes do gene <i>Pfmdr1</i> de <i>Plasmodium falciparum</i> . AL reduz a prevalência de alelos associados à resistência, enquanto AQ favorece sua seleção, destacando a necessidade de monitorar mutações genéticas para otimizar o uso de medicamentos e combater a resistência.
Faye, B <i>et al</i> 2007 Senegal	O estudo concluiu que todas as quatro combinações antimaláricas testadas demonstraram alta eficácia e foram bem toleradas no tratamento da malária não complicada por <i>P. falciparum</i> em pacientes senegaleses. Após 28 dias, todas as combinações apresentaram uma resposta clínica e parasitológica excelente, com taxas de eficácia corrigidas por PCR de 100%, exceto para o regime de quatro doses de arteméter-lumefantrina, que apresentou 96,4%. Os tratamentos foram bem tolerados, sem efeitos colaterais inesperados ou graves.
Osorio L <i>et al</i> 2007 Colombia	O estudo concluiu que alguns derivados da febrifugina sintetizados apresentaram atividade antimalárica promissora contra <i>Plasmodium falciparum</i> , com menor toxicidade em comparação à febrifugina natural. Esses resultados sugerem que tais derivados podem servir como candidatos potenciais para o desenvolvimento de novos antimaláricos.
Autreto PAS, Lavarda FC 2008 Brasil	O artigo analisa derivados de febrifugina, utilizando métodos computacionais para investigar índices eletrônicos que se correlacionam com a seletividade e a eficácia antimalárica das moléculas. Os resultados indicam que moléculas com alta seletividade apresentam valores bem definidos de determinados índices eletrônicos, como ELUMO+1 e $\Delta EL1, H1$. O modelo desenvolvido foi validado com sucesso, sugerindo que pode ser aplicado no design de novos compostos antimaláricos com alta seletividade e menor toxicidade. O estudo reforça o potencial das ferramentas computacionais para guiar o desenvolvimento de novos fármacos.
Dicko A <i>et al</i> 2008 Mali	O estudo concluiu que duas doses de TPI com SP, administradas durante o pico da estação de transmissão, reduziram a incidência anual de malária clínica em 42,5% em uma área de transmissão intensa e sazonal. Essa estratégia simples mostrou-se eficaz na redução da carga de malária em crianças nessas regiões.
Kobbe R <i>et al</i> . 2008 Alemanha	O estudo concluiu que ambas as terapias combinadas apresentaram alta eficácia e foram bem toleradas no tratamento de malária não complicada em crianças. No entanto, a combinação AL demonstrou uma taxa de falha terapêutica mais baixa e uma redução mais rápida da parasitemia, sugerindo que o AL pode ser uma opção preferencial para o tratamento não supervisionado da malária em áreas endêmicas.
Penali LK <i>et al</i> 2008 Abdjã	O estudo concluiu que o regime terapêutico de 24 horas com três doses da combinação fixa de artesunato/sulfametoxipirazina/pirimetamina apresentou alta eficácia e foi bem tolerado no tratamento da malária não complicada. A taxa de sucesso terapêutico foi de 100% para o regime de três dias e 99% para o regime de 24 horas, com apenas um caso de falha tardia no grupo de 24 horas. Não foram observados eventos adversos graves ou anormalidades laboratoriais significativas. Esse regime simplificado e de baixo custo tem o potencial de melhorar a adesão ao tratamento.
Matsiégui P-Bet <i>al</i> 2008 Gabão	O estudo concluiu que o ibuprofeno é eficaz na redução da febre em crianças gabonesas com malária não complicada, apresentando um efeito antipirético significativo em comparação ao placebo. O tratamento com ibuprofeno resultou em uma redução mais rápida da temperatura corporal, sem efeitos adversos significativos. Esses resultados sugerem que o ibuprofeno pode ser uma opção segura e eficaz para o manejo da febre em crianças com malária não complicada.
Yeka A. <i>et al</i> 2008 Uganda	O estudo comparou a eficácia e segurança de dois tratamentos antimaláricos em crianças com malária não complicada na Uganda: artemeter-lumefantrina (AL) e diidroartemisinina-piperquina (DP). Os resultados indicaram que o DP apresentou uma taxa significativamente menor de recidivas parasitárias em comparação ao AL, sugerindo que o DP poderia ser uma alternativa eficaz para o tratamento da malária não complicada na região.

Autor, ano e país	Conclusões
Hombhanje FW. <i>et al.</i> 2009 Papua Nova Guiné	O estudo sugere que a combinação de artemisinina-naphtoquina (ANQ) administrada em dose única é segura e eficaz para o tratamento da malária falciparum não complicada em adultos de Papua Nova Guiné. No entanto, os autores indicam que são necessários estudos clínicos adicionais para confirmar esses resultados.
Carmona-Fonseca J 2009 Colômbia	O estudo de Carmona-Fonseca e Maestre (2009) investigou a eficácia de diferentes esquemas de dosagem de primaquina para prevenir recidivas de malária por <i>Plasmodium vivax</i> .
Cunico W. 2009 Brasil	Os resultados indicam que os derivados de hidroxietilpiperazinas sintetizados apresentam potencial como agentes antimaláricos, com atividade moderada contra <i>Plasmodium falciparum</i> e sem citotoxicidade significativa em concentrações elevadas. Esses compostos podem servir como ponto de partida para o desenvolvimento de novos tratamentos para a malária.
Willcox ML <i>et al.</i> 2010 Suíça	Os resultados indicaram que a decocção de Argemone mexicana apresentou eficácia no tratamento da malária falciparum não complicada, com taxas de cura satisfatórias. Além disso, o tratamento foi bem tolerado pelos pacientes, sem efeitos adversos significativos observados. Esses achados sugerem que a decocção de Argemone mexicana pode ser uma alternativa viável e segura para o tratamento da malária em áreas endêmicas, especialmente em contextos em que o acesso a medicamentos convencionais é limitado.
Shah NK <i>et al.</i> 2011 USA	O estudo conclui que a resistência a medicamentos antimaláricos do <i>Plasmodium falciparum</i> na Índia tem se alterado ao longo do tempo e varia entre as regiões. Essa variação destaca a necessidade de monitoramento contínuo e estratégias de tratamento adaptativas para combater eficazmente a malária no país.
Kofoed P, <i>et al.</i> 2011 Guiné-Bissau	Crianças com monoinfecção por <i>Plasmodium falciparum</i> e ≥ 20 parasitas por 200 leucócitos no Centro de Saúde de Bandim, Guiné-Bissau, foram randomizadas para receber paracetamol ou placebo juntamente com cloroquina durante três dias, em um estudo randomizado duplo-cego. A temperatura e os sintomas foram registrados duas vezes ao dia durante o tratamento e no terceiro dia. Os participantes foram entrevistados e submetidos a exame de lâmina para malária semanalmente até o 35º dia. O paracetamol não demonstrou eficácia superior ao placebo no tratamento de malária não grave em crianças na Guiné-Bissau.
Makanga M, <i>et al.</i> 2011 África do Sul	O artigo apresentou uma análise conjunta de sete ensaios clínicos (1996–2007) sobre a eficácia e segurança da combinação artemether-lumefantrina (AL) no tratamento da malária não complicada causada por <i>Plasmodium falciparum</i> . Os dados englobaram 647 adultos e 1.332 crianças de diferentes países endêmicos da África e Ásia, além de viajantes não imunes da Europa e Colômbia. A taxa de cura parasitológica corrigida por PCR em 28 dias foi superior a 97% em ambos os grupos, com rápida resolução da febre e parasitemia. Os eventos adversos graves foram raros (1,3–1,4%). Conclui-se que o regime de AL é altamente eficaz e seguro para diferentes populações.
Mamo H, <i>et al.</i> 2011 Etiópia	O estudo avalia a eficácia do tratamento combinado com artesunato e sulfadoxina-pirimetamina (AS+SP) em comparação com a cloroquina (CQ) para malária por <i>Plasmodium vivax</i> em crianças na Etiópia. Os resultados mostram que o tratamento com AS+SP foi mais eficaz do que a cloroquina, com menor taxa de recorrência parasitária após 28 dias.
Carrasquilla G, <i>et al.</i> 2012 Colômbia	O estudo prospectivo, randomizado e controlado de três braços conduzido por Carrasquilla <i>et al.</i> avaliou a segurança auditiva e a eficácia terapêutica da combinação arteméter-lumefantrina em pacientes colombianos com malária não complicada por <i>Plasmodium falciparum</i> . Os resultados demonstraram alta eficácia parasitológica e clínica, com taxa de cura satisfatória conforme os critérios da OMS. Os achados reforçam o uso de arteméter-lumefantrina como opção terapêutica de primeira linha em regiões endêmicas, com perfil favorável de segurança, inclusive em parâmetros sensoriais especializados como a audição.

Autor, ano e país	Conclusões
De la Hoz Restrepo F, <i>et al.</i> 2012 Colômbia	Foi conduzido um ensaio clínico randomizado, controlado, aberto, de não inferioridade (margem $\Delta \leq 5\%$) para comparar a eficácia e segurança das combinações artesunato + amodiaquina versus arteméter-lumefantrina no tratamento da malária não complicada por <i>Plasmodium falciparum</i> em adultos, conforme protocolo padronizado da Organização Mundial da Saúde (OMS) para acompanhamento de 28 dias. Um total de 210 pacientes foi incluído, com 105 participantes randomizados para cada grupo de tratamento (relação 1:1). O desfecho primário foi a resposta clínica e parasitológica adequada (RCPA), enquanto os desfechos secundários incluíram as falhas de tratamento conforme definições da OMS. A segurança foi avaliada com base na ocorrência de eventos adversos.
Calderón AI, <i>et al.</i> 2012 Estados Unidos	Este estudo investigou a atividade antimalárica de extratos vegetais da flora panamenha. Em um projeto da OMS realizado de 2003 a 2005 no Parque Nacional Altos de Campana, foram analisados 150 extratos de 93 espécies. Dois extratos, de <i>Talisia nervosa</i> e <i>Topobea parasitica</i> , apresentaram atividade significativa contra <i>Plasmodium falciparum</i> . Além disso, em um projeto multinacional de 2001 a 2004, 452 extratos de 311 plantas foram testados, com cinco mostrando boa atividade ($IC_{50} \leq 10 \mu\text{g/mL}$). Apesar de algumas plantas mostrarem potencial, os compostos isolados ainda apresentaram atividade inferior à da cloroquina. Esse estudo destaca a importância da biodiversidade panamenha na busca por novos antimaláricos.
Charle, P, <i>et al.</i> 2013 Estados Unidos	O estudo avaliou a eficácia da combinação artesunato + amodiaquina no tratamento da malária por <i>Plasmodium falciparum</i> em crianças pequenas da Guiné Equatorial. O tratamento demonstrou alta eficácia (97,3%) após correção molecular e boa tolerabilidade, com poucos efeitos adversos leves. Com base nesses resultados, a combinação foi recomendada como tratamento oficial no país a partir de 2008, reforçando sua validade como alternativa segura e eficaz no combate à malária em regiões de alta transmissão.
Obidike I, <i>et al.</i> 2013 Nigeria	O estudo investigou a atividade antimalárica de <i>Phyllanthus niruri</i> usando extratos das partes aéreas da planta. As partes aéreas foram secas, moídas e extraídas com metanol, resultando em 98 g de extrato bruto. Este extrato foi dividido em frações com diferentes solventes (clorofórmio, etanol) e resultou em três frações distintas (F1, F2, F3) com diferentes rendimentos, os grupos de controle receberam água destilada ou cloroquina, enquanto os grupos experimentais receberam diferentes doses de extrato metanólico (ME) ou frações (F1, F2, F3) por via oral, nos dias 1 a 3 após a inoculação do parasita. No dia 4, a parasitemia foi avaliada microscópica e quantitativamente. A porcentagem de supressão da parasitemia foi calculada para avaliar a eficácia do tratamento.
Beshir, <i>et al.</i> 2013 Quênia	O estudo randomizado e aberto foi realizado entre abril e junho de 2009 em Mbita Point, no oeste do Quênia, com crianças de 6 meses a 10 anos que apresentavam malária não complicada devido à infecção por <i>Plasmodium falciparum</i> . As crianças foram selecionadas com base em uma monoinfecção confirmada microscopicamente. O estudo incluiu a avaliação da depuração do parasita em 154 indivíduos por qPCR. O objetivo principal foi detectar, com um poder de 86% e nível de significância de 5%, um aumento de 2 vezes na proporção de indivíduos que continuam infecciosos para mosquitos no dia 7 após o tratamento. A amostra foi calculada para detectar uma mudança na proporção de indivíduos que infectam pelo menos um mosquito, com uma estimativa de 30% desses indivíduos.
Adhin MR, <i>et al.</i> 2013 Suriname	A análise foi realizada em 40 amostras de sangue de pacientes com malária não complicada por <i>P. falciparum</i> , coletadas em Sipaliwini e Brokopondo entre 2005 e 2006. A idade média dos participantes foi de 31 anos. Também foram analisadas 40 amostras de pacientes de 2009 a 2011, com idade média de 30 anos, coletadas nas mesmas regiões endêmicas. Todos os pacientes deram consentimento para testes moleculares e apresentaram infecção confirmada por <i>P. falciparum</i> .

Autor, ano e país	Conclusões
Liew L. P, <i>et al.</i> 2013 Nova Zelândia	<p>O artigo relata a síntese e avaliação de 45 análogos de poliaminas com potencial antimalárico, incluindo estruturas relacionadas à espermidina e espermina. Os compostos foram testados in vitro contra <i>Plasmodium falciparum</i> (cepa K1) e em células L6 de ratos para avaliar toxicidade. Vários análogos apresentaram alta atividade e seletividade, especialmente aqueles com grupos 2-hidroxifenil e 2,5-dimetoxifenil. Três compostos foram testados in vivo em camundongos, mas apenas um reduziu a parasitemia (27,9%), sem melhorar a sobrevivência. A espermidina é citada como base estrutural importante nos compostos estudados.</p>
Zani B, <i>et al.</i> 2014 África do Sul	<p>O estudo avaliou a eficácia da combinação diidroartemisinina-piperquina (DHA-P) no tratamento da malária não complicada por <i>Plasmodium falciparum</i>. A revisão analisou 27 estudos com mais de 16 mil participantes e concluiu que o DHA-P é eficaz e bem tolerado, com menores taxas de falha terapêutica em comparação com outras combinações como arteméter-lumefantrina e artesunato-mefloquina. Além disso, oferece proteção prolongada contra novas infecções e apresenta poucos efeitos adversos graves.</p>
Kronenberger T. 2014 Brasil	<p>O estudo conclui que as enzimas dependentes de vitamina B6 no <i>P. falciparum</i>, como a ornitina descarboxilase (ODC), aspartato aminotransferase (AspAT) e serina hidroximetiltransferase (SHMT), desempenham papéis essenciais no metabolismo do parasita e podem ser alvos promissores para o desenvolvimento de novos tratamentos antimaláricos.</p>
Almeida Marta, <i>et al.</i> 2014 Brasil	<p>O trabalho apresenta a síntese e caracterização de quatro novos derivados 4-aminoquinolínicos com potencial atividade antimalárica, visando combater cepas do <i>Plasmodium falciparum</i> resistentes à cloroquina. Os compostos foram obtidos a partir da 4,7-dicloroquinolina por reações de substituição nucleofílica aromática. Os derivados sintetizados foram: PCQ, DAQ, CEQ e GIQ, com rendimentos entre 40% e 92%. As estruturas foram confirmadas por técnicas de RMN de ¹H e ¹³C, espectroscopia no infravermelho e ponto de fusão. Os testes biológicos ainda estão em andamento, mas os compostos apresentaram características promissoras, mostrando potencial para desenvolvimento futuro como agentes antimaláricos eficazes contra cepas resistentes.</p>
Olaosebikan R <i>et al.</i> 2015 Gambia	<p>O tratamento preventivo intermitente com MQAS administrado durante as visitas clínicas de rotina foi bem tolerado e mais eficaz na prevenção da malária do que a profilaxia diária com proguanil em pacientes com doença falciforme.</p>
Naing C, <i>et al.</i> 2015 Malásia	<p>A revisão sistemática sugere que a artemisinina-naphtoquina em dose única apresenta eficácia e segurança comparáveis a outros medicamentos antimaláricos no tratamento da malária não complicada. No entanto, os autores recomendam a realização de estudos maiores e bem desenhados para confirmar esses achados em diferentes populações e contextos epidemiológicos.</p>
Cheng KC, <i>et al.</i> 2015 Estados Unidos	<p>O estudo identificou a actinoramida A como um potente antimalárico a partir de extratos de produtos naturais marinhos, utilizando uma abordagem de triagem quantitativa de alto desempenho.</p>
Carmona-Fonseca J. 2015 Colômbia	<p>A administração de primaquina é essencial para reduzir a frequência de recorrências da malária <i>Plasmodium vivax</i>. O regime de 210 mg distribuído em 14 dias é considerado o mais eficaz e deve ser mantido como padrão. Existe evidência de que o mesmo regime administrado em 7 dias apresenta eficácia semelhante, mas estudos adicionais são necessários para confirmar esta equivalência, especialmente fora do Brasil</p>
Zuluaga-Idarraga LM 2015 Colômbia	<p>O estudo compara a eficácia e segurança de diferentes regimes de primaquina para prevenir recaídas de <i>Plasmodium vivax</i>. Foi realizada uma revisão sistemática para identificar ensaios clínicos que avaliassem a eficácia da primaquina em diferentes doses e durações. A análise incluiu estudos comparando uma dose de 0,5 mg/kg/dia por 7 ou 14 dias com o regime padrão de 0,25 mg/kg/dia por 14 dias. A eficácia foi medida pela incidência acumulada de recorrências após 28 dias. Os resultados mostraram que a incidência de recorrência variou de 0% a 20% para o regime de 7 dias, com um acompanhamento de 60 a 210 dias.</p>

Autor, ano e país	Conclusões
<p style="text-align: center;">Jittamala P. 2015 Tailandia</p>	<p>O estudo investigou as interações farmacocinéticas entre a primaquina e o pironaridina-artesunato em voluntários saudáveis tailandeses. Os resultados indicaram que a administração concomitante de pironaridina-artesunato e primaquina não causou alterações farmacocinéticas clinicamente relevantes nos níveis plasmáticos de pironaridina, artesunato ou diidroartemisinina. No entanto, observou-se um aumento significativo nas concentrações plasmáticas máximas e na exposição total da primaquina quando administrada junto com o pironaridina-artesunato. Esses achados sugerem que o pironaridina pode aumentar as concentrações plasmáticas da primaquina, o que pode ter implicações clínicas importantes.</p>
<p style="text-align: center;">L. M. O. Pereira 2016 Brasil</p>	<p>O artigo investiga a suscetibilidade magnética do complexo heme utilizando cálculos baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Os autores aplicam o critério de Stoner para estimar propriedades magnéticas a partir de modelos microscópicos da heme, um complexo essencial no transporte de oxigênio em organismos vivos. O estudo destaca a importância dessas estimativas para validar modelos teóricos e compreender o papel do ferro no comportamento magnético do complexo heme.</p>
<p style="text-align: center;">Tchaparian E. 2016 Uganda</p>	<p>O estudo concluiu que a idade, além do peso, é um determinante da exposição ao lumefantrine em crianças de 6 meses a 2 anos. Em crianças que não receberam trimetoprima-sulfametoxazol, concentrações de lumefantrine abaixo de 200 ng/mL estavam associadas a um risco três vezes maior de parasitemia recorrente em 28 dias. No entanto, para crianças que receberam trimetoprima-sulfametoxazol, o risco de parasitemia recorrente não diferiu significativamente com base nesse limiar. As concentrações no dia 3 foram preditoras mais fortes de recorrência em 28 dias do que as concentrações no dia 7. Esses achados sugerem que ajustes na dosagem de arteméter-lumefantrina podem ser necessários para melhorar a exposição em bebês e crianças muito jovens.</p>
<p style="text-align: center;">Nunes RR. 2016 Brasil</p>	<p>O estudo demonstrou a eficácia da triagem virtual e das simulações de dinâmica molecular na identificação de potenciais inibidores para alvos moleculares da malária. O composto Tx001 apresentou uma interação mais forte com PfATP6 em comparação com o composto de referência, indicando seu potencial como candidato a fármaco antimalárico. Além disso, o Tx001 mostrou atividade contra <i>Plasmodium falciparum</i> (IC50 = 8,2 µM) e não apresentou toxicidade significativa em células humanas (IC50 > 200 µM).</p>
<p style="text-align: center;">Ferreira MU. 2016 Brasil</p>	<p>Apesar do progresso na redução dos casos de malária no Brasil, a eliminação enfrenta grandes desafios. A transmissão permanece concentrada na Amazônia, com barreiras como a alta prevalência de infecções assintomáticas, resistência emergente a medicamentos, inadequação das estratégias de controle de vetores e impacto das mudanças ambientais. A falta de diagnóstico em infecções de baixa densidade e a mobilidade populacional também dificultam os esforços de erradicação. A implementação de estratégias específicas e sustentáveis é fundamental para superar esses obstáculos e avançar rumo à eliminação da malária no país</p>
<p style="text-align: center;">Judith Recht <i>et al.</i> 2017 Reino Unido</p>	<p>O artigo analisa os desafios atuais no controle e eliminação da malária no Brasil, Colômbia, Peru e Venezuela. Apesar do progresso significativo na redução da doença nos anos 2000, a malária ainda representa uma preocupação de saúde pública, principalmente nas áreas da floresta amazônica. A maioria dos casos nesses países é causada pelo <i>Plasmodium vivax</i>, enquanto a incidência de <i>Plasmodium falciparum</i> tem diminuído. O estudo revisa dados atuais, políticas adotadas e desafios enfrentados, incluindo o impacto de migrações, resistência a medicamentos e dificuldades no acesso a serviços de saúde.</p>
<p style="text-align: center;">Staines HM. 2018 Reino Unido</p>	<p>A revisão indica que o tratamento com atovaquona/proguanil é eficaz para a malária por <i>Plasmodium falciparum</i>, com taxas de sucesso de 89% a 98%. A mutação no códon 268 do citocromo b está associada a falhas tardias no tratamento, embora evidências recentes sugiram que essas mutações podem não se espalhar amplamente na população. No entanto, falhas precoces no tratamento podem ocorrer por mecanismos alternativos, necessitando de investigação adicional.</p>

Autor, ano e país	Conclusões
<p>Haeusler IL. 2018 Reino Unido</p>	<p>A revisão sistemática concluiu que, apesar do uso generalizado de medicamentos antimaláricos relacionados à quinolina, não foram registrados efeitos adversos cardíacos graves em ensaios clínicos que incluíram 35.548 participantes, dos quais 18.436 passaram por avaliação de ECG. Embora esses achados forneçam evidências da raridade de eventos cardiovasculares graves após o tratamento com esses medicamentos, os autores destacam a necessidade de fortalecer os sistemas de farmacovigilância para detectar eventos adversos raros em populações do mundo real. Além disso, enfatizam a importância de uma abordagem padronizada para a medição e relato de dados de ECG em ensaios clínicos de malária.</p>
<p>Inoue J. 2018 Suécia</p>	<p>Os resultados indicam que não há evidências de polimorfismos associados à resistência à artemisinina no domínio do propeller K13 entre os isolados analisados. Isso sugere que, até o momento da coleta, não havia resistência detectável à artemisinina na região estudada. No entanto, é essencial continuar o monitoramento para detectar possíveis desenvolvimentos futuros.</p>
<p>Araujo JSC, <i>et al.</i> 2018 Brasil</p>	<p>O estudo oferece uma estrutura computacional para identificar potenciais inibidores da PfSOD, um alvo promissor para o desenvolvimento de medicamentos antimaláricos. O uso de dinâmica molecular e triagem virtual baseada em farmacóforos permitiu a descoberta de potenciais inibidores alostéricos que podem oferecer seletividade sobre as enzimas SOD humanas, o que é crucial para desenvolver medicamentos antimaláricos seguros. O composto ZINC00626080, identificado neste estudo, mostra potencial para ser avaliado em etapas posteriores de desenvolvimento de medicamentos.</p>
<p>Rehman AM, <i>et al.</i> 2019 Reino Unido</p>	<p>O estudo demonstrou que a administração preventiva intermitente de diidroartemisinina-piperquina (DP) em escolares de Jinja, Uganda, reduziu significativamente a parasitemia, gametocitemia, febre e malária sintomática. Esses resultados reforçam a eficácia dessa estratégia na proteção individual e na redução da transmissão de malária, sugerindo sua integração em programas escolares como uma abordagem inovadora para o controle da doença, especialmente em áreas rurais de alta transmissão.</p>
<p>Oliveira TD 2019 Brasil</p>	<p>O estudo buscou desenvolver novos inibidores da enzima falcipaina 2 como potenciais antimaláricos. Apesar da identificação de compostos promissores por meio de modelagem molecular, os ensaios biológicos não demonstraram inibição significativa contra o <i>Plasmodium falciparum</i>. Contudo, o trabalho destaca a importância de validar os compostos diretamente frente à enzima-alvo para superar barreiras de eficácia no modelo parasitário.</p>
<p>El Bissati, K. <i>et al.</i> 2019 Estados Unidos</p>	<p>O artigo apresenta um estudo sobre o efeito de 22 análogos sintéticos de poliaminas no parasita <i>Plasmodium falciparum</i>. Os compostos foram testados in vitro contra cepas sensível (3D7) e resistente (Dd2) à cloroquina, com destaque para os compostos da classe das tioureias e ureias. O composto RHW apresentou maior eficácia, com IC50 de 200 nM contra Dd2. In vivo, RHW reduziu significativamente a parasitemia em camundongos infectados com <i>Plasmodium yoelii</i>. O estudo demonstrou que esses compostos reduzem os níveis intracelulares de espermidina e espermina, indicando que atuam inibindo a enzima espermidina sintase, essencial ao metabolismo do parasita. A pesquisa inclui também modelagem molecular para prever a interação do RHW com o sítio ativo da enzima.</p>
<p>Hamre KES, <i>et al.</i> 2020 Geórgia</p>	<p>O estudo estabeleceu um programa nacional de vigilância molecular no Haiti para monitorar marcadores de resistência do <i>Plasmodium falciparum</i> a medicamentos antimaláricos. Através de amostras coletadas de pacientes com malária, foram detectados poucos casos de resistência a sulfadoxina-pirimetamina e nenhum marcador de resistência à cloroquina. A pesquisa demonstrou a viabilidade de implementar vigilância molecular em áreas com recursos limitados, destacando a importância de continuar monitorando a resistência a medicamentos e ajustando as políticas de tratamento conforme necessário.</p>

Autor, ano e país	Conclusões
Okebe J. 2021 Gâmbia	A administração reativa e autoadministrada de diidroartemisinina-piperaquina a residentes de áreas com casos confirmados de malária não resultou em uma redução estatisticamente significativa na prevalência geral de malária em comunidades de baixa endemicidade. Apesar da alta cobertura e adesão ao tratamento, a baixa prevalência inicial e a presença de infecções assintomáticas em áreas sem casos clínicos limitaram o impacto da intervenção.
Blanshard A. 2021 Reino Unido	A revisão conclui que o atovaquona-proguanil é eficaz no tratamento da malária não complicada por <i>Plasmodium falciparum</i> , com taxas de falha variando entre 5% e 10%. Sua eficácia é semelhante à do artesunato-mefloquina, mas pode ser inferior ao arteméter-lumefantrina e ao artesunato-amodiaquina. A combinação atovaquona-proguanil com artesunato pode reduzir as falhas no tratamento, sugerindo que mais estudos são necessários.
Patson N. 2021 África do Sul	O estudo demonstra a eficácia da modelagem conjunta ao melhorar as estimativas de taxa de incidência de eventos adversos (AEs) quando comparado ao modelo de Poisson convencional. A modelagem conjunta revelou que os AEs estavam mais fortemente associados ao uso de medicamentos concomitantes do que aos parâmetros laboratoriais analisados (como alanina aminotransferase e bilirrubina total). A pesquisa também sugere que os tratamentos com base em artemisinina podem ser usados de maneira segura durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez, com monitoramento adequado dos efeitos adversos e medicamentos concomitantes.
Bartoli TA. 2021 Italia	O estudo analisou sistematicamente os resultados do teste direto da antiglobulina (DAT) em pacientes com hemólise tardia após o uso de artesunato. Os achados sugerem que a positividade no DAT é comum, mas não necessariamente indica hemólise ativa, sendo crucial para a avaliação diagnóstica.
Brito-Sousa JD. 2021 Brasil	A implementação do teste qualitativo CareStart para triagem de deficiência de G6PD nas unidades de tratamento de malária mostrou alta sensibilidade (100%) na identificação de pacientes deficientes, mas uma especificidade preocupantemente baixa (68,1%), resultando em um número significativo de falsos positivos. Isso levou a uma perda substancial de oportunidades para a cura radical da malária vivax.
Montenegro LM. 2021 Colômbia	O estudo investigou a suscetibilidade de isolados clínicos de <i>Plasmodium falciparum</i> na Colômbia a medicamentos antimaláricos, com foco na resistência à artemisinina e seus parceiros. Apesar de alguns isolados exibirem aumento nas taxas de sobrevivência em ensaios in vivo, nenhuma mutação associada à resistência à artemisinina foi encontrada no gene K13. Esses resultados destacam a necessidade de monitoramento contínuo, especialmente devido à circulação de variantes genéticas que podem influenciar a eficácia dos medicamentos. A implementação de estudos de eficácia clínica é crucial para entender melhor a resposta ao tratamento no contexto colombiano.
Gatti FM. 2021 Brasil	Os derivados de sulfonilhidrazona sintetizados demonstraram atividade promissora contra <i>Plasmodium falciparum</i> , especialmente o composto 5b, que apresentou um IC ₅₀ de 0,22 µM contra a cepa resistente W2, sendo menos citotóxico e 26 vezes mais seletivo que a cloroquina. As análises de relação estrutura-atividade sugerem que a atividade antiplasmodial está relacionada ao número de aceitadores de ligação de hidrogênio, peso molecular e coeficiente de partição octanol/água, além do deslocamento de orbitais de fronteira para o anel heteroaromático adjacente à ligação imina.
Azizi H. 2023 Iran	A revisão mostrou que a disponibilidade de testes diagnósticos e de medicamentos antimaláricos nas unidades de saúde é de aproximadamente 76% e 83%, respectivamente. No entanto, a correção no tratamento da malária foi de apenas 62%, o que indica uma área crítica para melhorias nos sistemas de saúde, especialmente em relação à adesão às diretrizes de tratamento. O estudo sugere que tanto a vigilância do sistema de saúde quanto a preparação dos profissionais são fundamentais para melhorar o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, essenciais para o progresso em direção à eliminação da malária.

Autor, ano e país	Conclusões
<p>Madanitsa M. 2023 Malawi</p>	<p>O estudo concluiu que o tratamento preventivo intermitente mensal com diidroartemisinina-piperaquina não melhorou os desfechos adversos na gravidez em comparação com sulfadoxina-pirimetamina. Além disso, a adição de uma única dose de azitromicina não aumentou a eficácia do tratamento com diidroartemisinina-piperaquina. Os autores sugerem que combinações de sulfadoxina-pirimetamina e diidroartemisinina-piperaquina para tratamento preventivo intermitente na gravidez devem ser consideradas.</p>
<p>Benjamin-Chung J. 2024 USA</p>	<p>O estudo concluiu que intervenções direcionadas para eliminação de malária, como quimioprevenção combinada e controle de vetores, podem beneficiar indiretamente populações não tratadas até 3 km de distância. Observou-se uma redução de 43% na incidência de malária entre não-recipientes dentro de 1 km dos casos índice. Além disso, a combinação de quimioprevenção e pulverização residual interna reduziu a prevalência de infecção em 79% e a soroprevalência em 34% em não-recipientes dentro de 3 km. Considerando esses efeitos indiretos, a relação custo- efetividade da intervenção combinada aumentou em 42%.</p>
<p>Nain M. 2024 India</p>	<p>O estudo compilou dados de 2.953 amostras de sangue de pacientes com malária confirmada em laboratório, coletadas entre 1994 e 2020, para identificar marcadores de resistência a artemisininas e sulfadoxina-pirimetamina em <i>P. falciparum</i> na Índia. A análise geoespacial revelou padrões de resistência que podem informar estratégias de tratamento e controle da malária no país.</p>

Fonte: próprio autor.

4 DISCUSSÃO

A malária permanece como um dos maiores desafios globais de saúde pública, e os avanços no tratamento, vigilância e descoberta de novos compostos refletem uma evolução significativa na abordagem científica dessa doença. A análise dos estudos incluídos nesta revisão demonstra que, apesar do progresso obtido com as terapias combinadas à base de artemisinina, a resistência parasitária continua sendo uma ameaça concreta, o que reforça a necessidade de vigilância molecular e desenvolvimento contínuo de novas estratégias terapêuticas.

Os estudos clínicos e revisões sistemáticas reunidos nesta revisão apontam a combinação arteméter-lumefantrina (AL) como uma das mais eficazes para o tratamento da malária falciparum não complicada. A metanálise conduzida por Omari, Gamble e Garner (2005) evidenciou que o regime de seis doses de AL apresenta alta taxa de cura e rápida eliminação parasitária, com eficácia superior a outras combinações, como amodiaquina ou sulfadoxina-pirimetamina. Esses achados foram confirmados posteriormente pela análise agrupada de Makanga *et al.* (2011), que reuniu dados de mais de 1.900 pacientes de diferentes continentes e demonstrou taxas de cura corrigidas por PCR acima de 97%. Além disso, ambos os estudos apontam o excelente perfil de segurança da combinação, inclusive em populações pediátricas, consolidando o AL como um pilar terapêutico nas políticas de controle da malária em diferentes países.

Apesar da alta eficácia clínica, a durabilidade desses esquemas terapêuticos depende diretamente da capacidade de monitorar e conter a emergência de resistência parasitária. O estudo experimental de Humphreys *et al.* (2007) fornece um exemplo claro dessa dinâmica. Os autores observaram que o uso de diferentes antimaláricos exerce pressões seletivas distintas sobre o gene *Pfmdr1* do *Plasmodium falciparum*: a amodiaquina favoreceu o haplótipo 86Y/184Y/1246Y, enquanto o AL selecionou o 86N/184F/1246D. Esse resultado revela que mesmo drogas eficazes podem alterar o perfil genético das populações parasitárias, abrindo caminho para o surgimento de variantes menos sensíveis. Em uma perspectiva de saúde pública, isso reforça que o sucesso terapêutico deve vir acompanhado de programas de vigilância molecular sistemática.

Nessa direção, o trabalho de Hamre *et al.* (2020), realizado no Haiti, mostra uma aplicação prática desse conceito. O grupo estabeleceu um programa nacional de vigilância molecular que coletou 2.437 amostras de pacientes positivos para malária entre 2016 e 2018. Mesmo em um contexto de recursos limitados, foi possível implantar uma rede eficiente de coleta e análise genética, permitindo o rastreamento de marcadores moleculares de resistência ao longo do tempo. O estudo demonstrou que estratégias de vigilância desse tipo não apenas são viáveis, mas também fundamentais para embasar decisões sobre política terapêutica, prevenindo o uso continuado de medicamentos que possam estar perdendo eficácia. Assim, a experiência haitiana exemplifica como a integração entre dados epidemiológicos, moleculares e clínicos é essencial para o controle sustentável da malária.

Ao se observar conjuntamente os resultados de Makanga *et al.* (2011), Omari *et al.* (2005), Humphreys *et al.* (2007) e Hamre *et al.* (2020), percebe-se uma linha contínua de evolução: as terapias baseadas em artemisinina consolidam-se como eficazes, mas sua eficácia é dinâmica, sujeita a alterações genéticas que emergem sob pressão seletiva. A introdução do AL como terapia padrão trouxe ganhos clínicos expressivos, porém também revelou a importância de programas que antecipem os efeitos evolutivos do uso prolongado desses compostos. Assim, a vigilância molecular não é apenas uma ferramenta complementar, mas um componente indispensável de qualquer estratégia terapêutica moderna.

Paralelamente às pesquisas clínicas e de vigilância, as investigações voltadas à descoberta de novos compostos bioativos ampliam as perspectivas terapêuticas. O estudo de Calderón, Simithy-Williams e Gupta (2012) é um exemplo importante dessa vertente, apresentando o potencial da biodiversidade panamenha como fonte de produtos naturais com atividade antimalárica. Os autores revisaram mais de 650 extratos de plantas nativas e identificaram sete espécies com atividade significativa contra *Plasmodium falciparum* ($IC_{50} <$

10 µg/mL), além de 30 compostos isolados de diferentes classes químicas. Embora ainda distante de uma aplicação clínica imediata, esse trabalho reforça que a bioprospecção de produtos naturais permanece uma estratégia promissora na busca de novas estruturas químicas capazes de escapar aos mecanismos de resistência parasitária.

A descoberta de novos compostos e a vigilância molecular não devem ser vistas como linhas paralelas, mas como componentes complementares de um mesmo processo. Enquanto os estudos de Makanga *et al.* (2011) e Omari *et al.* (2005) asseguram o uso clínico racional de terapias eficazes e seguras, as análises de Humphreys *et al.* (2007) e Hamre *et al.* (2020) permitem detectar sinais precoces de resistência que possam comprometer esses resultados. Já a contribuição de Calderón *et al.* (2012) amplia a base científica para o desenvolvimento de novas moléculas, capazes de substituir ou reforçar as opções existentes no futuro. Essa integração evidencia que o combate à malária não depende apenas da introdução de novas drogas, mas de uma rede de conhecimento contínua que una pesquisa clínica, vigilância genômica e inovação química.

Dessa forma, a literatura analisada sugere que os avanços no controle da malária só serão sustentáveis se forem acompanhados de monitoramento permanente, racionalização terapêutica e investimentos em inovação. A resistência é um processo evolutivo inevitável, mas pode ser retardada por políticas adequadas de rotação e combinação de fármacos, bem como pela detecção precoce de mutações relevantes. Além disso, o incentivo à pesquisa de novos compostos — especialmente de origem natural — e o uso de ferramentas de modelagem molecular ampliam as possibilidades de descoberta de agentes com mecanismos distintos, menos suscetíveis à resistência. Assim, o diálogo entre os estudos clínicos, moleculares e farmacognósticos evidencia a necessidade de uma abordagem integrada e interdisciplinar, na qual a eficácia terapêutica seja continuamente avaliada à luz da evolução genética do parasita e das novas oportunidades de inovação farmacêutica.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os artigos analisados nesta revisão revelam a complexidade do tratamento da malária, especialmente diante dos desafios impostos pela resistência medicamentosa. A eficácia de terapias combinadas, como arteméter-lumefantrina e diidroartemisinina-piperaquina, continua sendo um pilar no tratamento da malária, mas a resistência emergente destaca a necessidade urgente de novas abordagens terapêuticas. A modelagem molecular, incluindo a simulação de

interações entre poliaminas e alvos do parasita, oferece uma via promissora para a identificação de novos medicamentos.

Embora os avanços na descoberta de novos compostos e no uso de ferramentas computacionais representem progressos significativos, a validação desses tratamentos em ensaios clínicos e sua implementação em larga escala são fundamentais para garantir sua aplicabilidade em áreas endêmicas. A pesquisa deve continuar explorando novas combinações terapêuticas e abordagens inovadoras, como o uso de compostos naturais e derivados modificados, para enfrentar a resistência e garantir tratamentos mais eficazes e acessíveis.

Em suma, a luta contra a malária requer não apenas o desenvolvimento de novos fármacos, mas também o monitoramento contínuo da eficácia dos tratamentos existentes, com ênfase na adaptação das terapias às mudanças no perfil de resistência do *Plasmodium*. O progresso contínuo neste campo será decisivo para o controle global da doença e para a eliminação da malária.

REFERÊNCIAS

ADHIN, M. R.; LABADIE-BRACHO, M.; BRETAS, G. Molecular surveillance as monitoring tool for drug-resistant *Plasmodium falciparum* in Suriname. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 89, n. 2, p. 311–316, 2013. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.12-0695>. Acesso em: 30 abr. 2024.

ALMEIDA, M. M. F. S. Síntese de novos derivados aminoquinolínicos com potencial atividade antimalárica. 2014. 95 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2014. Acesso em: 10 maio. 2025.

ARAUJO, J. S. C.; SOUZA, B. C.; COSTA JUNIOR, D. B. *et al.* Identification of new promising *Plasmodium falciparum* superoxide dismutase allosteric inhibitors through hierarchical pharmacophore-based virtual screening and molecular dynamics. **Journal of Molecular Modeling**, v. 24, n. 1, p. 220, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00894-018-3746-0>. Acesso em: 15 dez. 2024.

AUTRETO, P. A. S.; LAVARDA, F. C. Febrifugine derivative antimalarial activity: quantum mechanical predictors. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 50, n. 1, p. 21–24, 2008. Acesso em: 11 ago. 2025.

AZIZI, H.; DAVTALAB ESMAEILI, E.; ABBASI, F. Availability of malaria diagnostic tests, anti-malarial drugs, and the correctness of treatment: a systematic review and meta-analysis. **Malaria Journal**, v. 22, n. 1, p. 127, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12936-023-04555-w>. Acesso em: 13 jan. 2025.

BARTOLI, T. A.; LEPORE, L.; D'ABRAMO, A. *et al.* Systematic analysis of direct antiglobulin test results in post-artesunate delayed haemolysis. **Malaria Journal**, v. 20, n. 1, p. 206, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03735-w>. Acesso em: 03 jun. 2025.

BENJAMIN-CHUNG, J.; LI, H.; NGUYEN, A. *et al.* Extension of efficacy range for targeted malaria-elimination interventions due to spillover effects. **Nature Medicine**, v. 30, n. 10, p. 2813–2820, out. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03134-z>. Acesso em: 10 mar. 2024.

BESHIR, K. B.; SUTHERLAND, C. J.; SAWA, P. *et al.* Residual *Plasmodium falciparum* parasitemia in Kenyan children after artemisinin-combination therapy is associated with increased transmission to mosquitoes and parasite recurrence. **Journal of Infectious Diseases**, v. 208, n. 12, p. 2017–2024, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jit431>. Acesso em: 5 ago. 2025.

BLANSHARD, A.; HINE, P. Atovaquone-proguanil for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, CD004529, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004529.pub3>. Acesso em: 07 jul. 2025.

BRITO-SOUSA, J. D.; MURTA, F.; VITOR-SILVA, S. *et al.* Real-life implementation of a G6PD deficiency screening qualitative test into routine vivax malaria diagnostic units in the Brazilian Amazon (SAFEPRIM study). **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 5, e0009415, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009415>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0009415>. Acesso em: 9 ago. 2024

CALDERÓN, A. I.; SIMITHY-WILLIAMS, J.; GUPTA, M. P. Antimalarial natural products drug discovery in Panama. **Pharmaceutical Biology**, v. 50, n. 1, p. 61–71, 2012. DOI: <https://doi.org/10.3109/13880209.2011.602417>. Acesso em: 27 ago.2025

CARMONA-FONSECA, J.; MAESTRE, A. Prevention of *Plasmodium vivax* malaria recurrence: efficacy of the standard total dose of primaquine administered over 3 days. **Acta Tropica**, v. 112, n. 2, p. 188–192, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.07.024>. Acesso em: 10 mai. 2025.

CARMONA-FONSECA, J. Primaquine and relapses of *Plasmodium vivax*: meta-analysis of controlled clinical trials. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. 1, p. 174–193, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500010014>. Acesso em: 8 ago.2025

CARRASQUILLA, G.; BARÓN, C.; MONSELL, E. M. *et al.* Randomized, prospective, three-arm study to confirm the auditory safety and efficacy of artemether-lumefantrine in Colombian patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 86, n. 1, p. 75–83, 2012. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0192>. Acesso em: 13 jan.2025

CHARLE, P.; BERZOSA, P.; DE LUCIO, A.; RASO, J.; NSENG NCHAMA, G.; BENITO, A. Artesunate/amodiaquine malaria treatment for Equatorial Guinea (Central Africa). **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 88, n. 6, p. 1087–1092, 2013. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.12-0290>. Acesso em: 11 set.2025

CHENG, K. C.; CAO, S.; RAVEH, A. *et al.* Actinoramide A identified as a potent antimalarial from titration-based screening of marine natural product extracts. **Journal of Natural Products**, v. 78, n. 10, p. 2411–2422, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00356>. Acesso em: 02 abr.2025

CONNECTED PAPERS. Connected Papers [Internet]. [S.l.]: Connected Papers, [2025]. Disponível em: <https://www.connectedpapers.com>. Acesso em: 10 ago. 2024.

CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; MORETH, M.; MANHANINI, D. P.; FIGUEIREDO, I. H.; PENIDO, C. *et al.* Synthesis and antimalarial activity of hydroxyethylpiperazine derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 3, p. 1363–1368, 2009. Acesso em: 13 nov.2024

DE LA HOZ RESTREPO, F. *et al.* Artesunato + amodiaquina versus artemeter-lumefantrina para o tratamento da malária não complicada por *Plasmodium falciparum*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 5, p. 563–569, 2015. Acesso em: 17 fev.2025

DICKO, A.; SAGARA, I.; SISSOKO, M. S. *et al.* Impact of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine targeting the transmission season on the incidence of clinical malaria in children in Mali. **Malaria Journal**, v. 7, p. 123, 2008. DOI: DINET, J. Busca de informação num catálogo de acesso público em linha (OPAC): os impactos da perícia de pesquisa de informação na utilização de operadores booleanos [Internet]. 2004. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-25769971>. Acesso em: 15 ago. 2024.

EBOHON, O.; IRABOR, F.; EBOHON, L. O.; OMOREGIE, E. S. Falha terapêutica após regime com terapia combinada arteméter-lumefantrina: relato de três casos na cidade de Benin, Nigéria. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, e20190163, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/RKvb7Y8kC8YtJ4HvSgYtK3d>. Acesso em: 14 ago. 2024.

EL BISSATI, K.; REDEL, H.; TING, L. M. *et al.* Novel synthetic polyamines have potent antimalarial activities in vitro and in vivo by decreasing intracellular spermidine and spermine concentrations. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, p. 9, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00009>. Acesso em: 14 ago. 2024.

FAYE, B.; NDIAYE, J. L.; NDIAYE, D.; DIENG, Y.; FAYE, O.; GAYE, O. Efficacy and tolerability of four antimalarial combinations in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal. **Malaria Journal**, v. 6, p. 80, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2875-6-80>. Acesso em: 5 ago. 2025.

HOELZ, L. V.; CALIL, F. A.; NONATO, M. C.; PINHEIRO, L. C.; BOECHAT, N. *Plasmodium falciparum* dihydroorotate dehydrogenase: a drug target against malaria. **Future Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 15, p. 1853–1874, 2018. DOI: <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0250>. Acesso em: 14 ago. 2024.

FERREIRA, M. U.; CASTRO, M. C. Challenges for malaria elimination in Brazil. **Malaria Journal**, v. 15, n. 1, p. 284, 20 maio 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1335-1>. Acesso em: 14 ago. 2024.

GATTI, F. M.; GOMES, R. A.; FONSECA, A. L.; LIMA, E. J.; VITAL-FUJII, D. G.; TARANTO, A. G.; VAROTTI, F. P.; TROSSINI, G. H. G. Antiplasmodial activity of sulfonylhydrazones: in vitro and in silico approaches. **Future Medicinal Chemistry**, v. 13, n.

3, p. 233–250, fev. 2021. DOI: <https://doi.org/10.4155/fmc-2020-0229>. Acesso em: 06 maio. 2025.

GEALL, A. J.; BAUGH, J. A.; LOYEVSKY, M.; GORDEUK, V. R.; AL-ABED, Y.; BUCALA, R. Targeting malaria with polyamines. **Bioconjugate Chemistry**, v. 15, n. 6, p. 1161–1165, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1021/bc0499578>. Acesso em: 14 ago. 2024.

GIAROLLA, J.; FERREIRA, E. I. Drug design for neglected disease in Brazil. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 3, p. 220–242, 2015. Acesso em: 10 ago. 2025.

HAEUSLER, I. L.; CHAN, X. H. S.; GUÉRIN, P. J.; WHITE, N. J. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. **BMC Medicine**, v. 16, n. 1, p. 200, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1188-2>. Acesso em: 14 ago. 2024.

HAMRE, K. E. S.; PIERRE, B.; NAMUYINGA, R.; MACE, K.; ROGIER, E. W.; UDHAYAKUMAR, V. et al. Establishing a national molecular surveillance program for the detection of *Plasmodium falciparum* markers of resistance to antimalarial drugs in Haiti. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 6, p. 2217–2223, 2020. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0833>. Acesso em: 10 set. 2025.

HOMBHANJE, F. W.; LINGE, D.; SAWERI, A. et al. Terapia de combinação de artemisinina-naphtoquina (ARCO) para malária falciparum não complicada em adultos de Papua Nova Guiné: um relatório preliminar sobre segurança e eficácia. **Malaria Journal**, v. 8, p. 196, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2875-8-196>. Acesso em: 15 ago. 2025.

HUMPHREYS, G. S.; MERINOPOULOS, I.; AHMED, J.; WHITTY, C. J.; MUTABINGWA, T. K.; SUTHERLAND, C. J.; et al. Amodiaquine and artemether-lumefantrine select distinct alleles of the *Plasmodium falciparum mdr1* gene in Tanzanian children treated for uncomplicated malaria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 51, n. 3, p. 991–997, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.00875-06>. Acesso em: 9 ago. 2024.

INOUE, J.; JOVEL, I.; MORRIS, U.; AYDIN-SCHMIDT, B.; ISLAM, A.; SEGURADO, A. C.; et al. Ausência de polimorfismos no domínio do propeller K13 do *Plasmodium falciparum* em isolados de campo coletados na Bacia Amazônica Brasileira entre 1984 e 2011. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 99, n. 6, p. 1504–1507, 2018. Acesso em: 9 ago. 2024.

JITTAMALA, P.; PUKRITTAYAKAMEE, S.; ASHLEY, E. A.; et al. Interações farmacocinéticas entre primaquina e pironaridina-artesunato em voluntários saudáveis tailandeses. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 1, p. 505–513, jan. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.03829-14>. Acesso em: 04 jun. 2025.

KOBBE, R.; KLEIN, P.; ADJEI, S.; AMEMASOR, S.; THOMPSON, W. N.; HEIDEMANN, H.; et al. A randomized trial on effectiveness of artemether-lumefantrine versus artesunate plus amodiaquine for unsupervised treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Ghanaian children. **Malaria Journal**, v. 7, p. 261, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2875-7-261>. Acesso em: 04 jun. 2025

KOFOED, P. E.; URSING, J.; RODRIGUES, A.; ROMBO, L. Paracetamol versus placebo no tratamento de malária não grave em crianças na Guiné-Bissau: um ensaio clínico randomizado. **Malaria Journal**, v. 10, p. 148, 2011. Acesso em: 04 jun. 2025

KRONENBERGER, T.; LINDNER, J.; MEISSNER, K. A.; ZIMBRES, F. M.; CORONADO, M. A.; SAUER, F. M.; et al. Vitamin B6-dependent enzymes in the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*: a druggable target? **BioMed Research International**, v. 2014, p. 108516, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/108516>. Acesso em: 04 jun. 2025

LIEW, L. P.; PEARCE, A. N.; KAISER, M.; COPP, B. R. Synthesis and in vitro and in vivo evaluation of antimalarial polyamines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 69, p. 22–31, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.07.055>. Acesso em: 09 jul. 2025

LOPES, I. L. Estratégia de busca na recuperação da informação: revisão da literatura [Internet]. 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ci/a/VPbDtPqgnFs5cm8GSLhtsyM/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 9 ago. 2024.

MADANITSA, M.; BARSOSIO, H. C.; MINJA, D. T. R.; MTOVE, G.; KAVISHE, R. A.; DODD, J.; et al. Effect of monthly intermittent preventive treatment with dihydroartemisinin-piperaquine with and without azithromycin versus monthly sulfadoxine-pyrimethamine on adverse pregnancy outcomes in Africa: a double-blind randomised, partly placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 401, n. 10381, p. 1020–1036, 25 mar. 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02535-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02535-1). Acesso em: 09 jul. 2025

MAKANGA, M.; BASSAT, Q.; FALADE, C. O.; PREMJI, Z. G.; KRUDSOOD, S.; HUNT, P.; et al. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine in the treatment of acute, uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a pooled analysis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 85, n. 5, p. 793–804, 2011. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.11-0069>. Acesso em: 09 jul. 2025

MARRERO-PONCE, Y.; IYARRETA-VEITÍA, M.; MONTERO-TORRES, A.; ROMERO-ZALDIVAR, C.; BRANDT, C. A.; AVILA, P. E.; et al. Ligand-based virtual screening and in silico design of new antimalarial compounds using nonstochastic and stochastic total and atom-type quadratic maps. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 45, n. 4, p. 1082–1100, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1021/ci050085t>. Acesso em: 09 jul. 2025

MATSIÉGUI, P. B.; MISSINOU, M. A.; NECEK, M.; MAVOUNGOU, E.; ISSIFOU, S.; LELL, B.; et al. Antipyretic effect of ibuprofen in Gabonese children with uncomplicated falciparum malaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Malaria Journal**, v. 7, p. 91, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2875-7-91>. Acesso em: 09 jul. 2025

MONTENEGRO, L. M.; DE LAS SALAS, B.; NEAL, A. T.; TOBON-CASTAÑO, A.; FAIRHURST, R. M.; LOPERA-MESA, T. M. State of artemisinin and partner drug susceptibility in *Plasmodium falciparum* clinical isolates from Colombia. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 104, n. 1, p. 263–270, jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0148>. Acesso em: 09 jul. 2025

NAIN, M.; DHORDA, M.; FLEGG, J. A.; GUPTA, A.; HARRISON, L. E.; SINGH-PHULGENDA, S.; et al. Systematic review and geospatial modeling of molecular markers of

resistance to artemisinins and sulfadoxine-pyrimethamine in *Plasmodium falciparum* in India. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 110, n. 5, p. 910–920, 2 abr. 2024. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.23-0631>. Acesso em: 09 jul. 2025

NAING, C.; WHITTAKER, M. A.; MAK, J. W.; AUNG, K. A systematic review of the efficacy of a single dose artemisinin-naphthoquine in treating uncomplicated malaria. **Malaria Journal**, v. 14, p. 392, 6 out. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12936-015-0919-5>. Acesso em: 13 jul. 2025

NUNES, R. R.; COSTA, M. D.; SANTOS, B. D. et al. Successful application of virtual screening and molecular dynamics simulations against antimalarial molecular targets. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, n. 12, p. 721–730, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-02760160207>. Acesso em: 13 fev. 2025

OBIDIKE, I.; OKHALE, S.; ABOH, M. I.; SALAWU, O. A. Isolation, fractionation and evaluation of the antiplasmodial properties of *Phyllanthus niruri* resident in its chloroform fraction. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 6, n. 3, p. 169–175, mar. 2013. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60018-8](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60018-8). Acesso em: 13 fev. 2025

OKEBE, J.; DABIRA, E.; JAITEH, F.; MOHAMMED, N.; BRADLEY, J.; DRAMMEH, N. F.; et al. Reactive, self-administered malaria treatment against asymptomatic malaria infection: results of a cluster randomized controlled trial in The Gambia. **Malaria Journal**, v. 20, n. 1, p. 253, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03761-8>. Acesso em: 13 fev. 2025

OLAOSEBIKAN, R.; ERNEST, K.; BOJANG, K.; MOKUOLU, O.; REHMAN, A. M.; AFFARA, M.; et al. A randomized trial to compare the safety, tolerability, and effectiveness of 3 antimalarial regimens for the prevention of malaria in Nigerian patients with sickle cell disease. **Journal of Infectious Diseases**, v. 212, n. 4, p. 617–625, 15 ago. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv093>. Acesso em: 13 fev. 2025

OLIVEIRA, T. D. **Planejamento, síntese e avaliação biológica de inibidores de falcipaina 2 como candidatos a antimaláricos**. 2019. Dissertação (Mestrado em Insumos Farmacêuticos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. DOI: <https://doi.org/10.11606/D.9.2019.tde-31072019-111809>.

OMARI, A. A. A.; GAMBLE, C.; GARNER, P. Artemether-lumefantrine (six-dose regimen) for treating uncomplicated falciparum malaria. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, CD005564, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005564>. Acesso em: 13 fev. 2025

OSORIO, L.; GONZALEZ, I.; OLLIARO, P.; TAYLOR, W. R. Artemisinin-based combination therapy for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Colombia. **Malaria Journal**, v. 6, p. 25, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2875-6-25>. Acesso em: 13 fev. 2025

PATSON, N.; MUKAKA, M.; D’ALESSANDRO, U.; et al. Joint modelling of multivariate longitudinal clinical laboratory safety outcomes, concomitant medication and clinical adverse events: application to artemisinin-based treatment during pregnancy clinical trial. **BMC**

Medical Research Methodology, v. 21, n. 1, p. 208, 2021. DOI:
<https://doi.org/10.1186/s12874-021-01412-9>. Acesso em: 13 fev. 2025

PENALI, L. K.; JANSEN, F. H. Tratamento de um dia com três doses de combinação fixa de artesunato/sulfametoxipirazina/pirimetamina para curar a malária por *Plasmodium falciparum*. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 4, p. 430–437, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2007.12.006>. Acesso em: 13 fev. 2025.

PEREIRA, L. M. O.; RESENDE, S. M.; LEITE ALVES, H. W. Obtaining the magnetic susceptibility of the heme complex from DFT calculations. **AIP Advances**, v. 6, p. 095105, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.4963641>. Acesso em: 01 abr. 2025

RECHT, J.; SIQUEIRA, A. M.; MONTEIRO, W. M.; HERRERA, S. M.; HERRERA, S.; LACERDA, M. V. G. Malaria in Brazil, Colombia, Peru and Venezuela: current challenges in malaria control and elimination. **Malaria Journal**, v. 16, p. 273, 2017. Acesso em: 01 abr. 2025.

REHMAN, A. M.; MAITEKI-SEBUGUZI, C.; GONAHASA, S.; OKIRING, J.; KIGOZI, S. P.; CHANDLER, C. I. R.; DRAKELEY, C.; DORSEY, G.; KAMYA, M. R.; STAEDKE, S. G. Intermittent preventive treatment of malaria delivered to primary schoolchildren provided effective individual protection in Jinja, Uganda: secondary outcomes of a cluster-randomized trial (START-IPT). **Malaria Journal**, v. 18, n. 1, p. 318, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12936-019-2954-8>. Acesso em: 01 abr. 2025

RESEARCHRABBIT. [Internet]. [S.l.]: **ResearchRabbit**, [2025]. Disponível em: <https://www.researchrabbit.ai/>. Acesso em: 9 ago. 2024. Acesso em: 01 abr. 2025

SHAH, N. K.; DHILLON, G. P.; DASH, A. P.; ARORA, U.; MESHNICK, S. R.; VALECHA, N. Antimalarial drug resistance of *Plasmodium falciparum* in India: changes over time and space. **Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 1, p. 57–64, jan. 2011. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70214-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70214-0). Acesso em: 01 abr. 2025

STAINES, H. M.; BURROW, R.; TEO, B. H. Y.; et al. Clinical implications of *Plasmodium* resistance to atovaquone/proguanil: uma revisão sistemática e meta-análise. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 3, p. 581–595, mar. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx431>. Acesso em: 01 abr. 2025

TCHAPARIAN, E.; SAMBOL, N. C.; ARINAITWE, E.; MCCORMACK, S. A.; BIGIRA, V.; WANZIRA, H.; et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of lumefantrine in young Ugandan children treated with artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria. **Journal of Infectious Diseases**, v. 214, n. 8, p. 1243–1251, 15 out. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw338>. Acesso em: 01 abr. 2025

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO (UNESP). Tipos de revisão de literatura [Internet]. Botucatu: UNESP, 2015. Disponível em: <https://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-evisao-de-literatura.pdf>. Acesso em: 10 maio 2024.

WILLCOX, M. L.; GRAZ, B.; FALQUET, J.; SIDIBÉ, O.; FORSTER, M.; DIALLO, D. Decocção de *Argemone mexicana* para o tratamento da malária falciparum não complicada.

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 101, n. 12, p. 1190–1198, dez. 2007. Acesso em: 01 abr. 2025

YEKA, A.; DORSEY, G.; KAMYA, M. R.; TALISUNA, A.; LUGEMWA, M.; RWAKIMARI, J. B.; et al. Artemether-lumefantrine versus dihydroartemisinin-piperaquine for treating uncomplicated malaria: a randomized trial to guide policy in Uganda. **PLoS One**, v. 3, n. 6, e2390, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002390>. Acesso em: 01 abr. 2025

ZANI, B.; GATHU, M.; DONEGAN, S.; OLLIARO, P. L.; SINCLAIR, D. Dihydroartemisinin-piperaquine for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, CD010927, 20 jan. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010927>. Acesso em: 01 abr. 2025

ZULUAGA-IDARRAGA, L. M.; TAMAYO PEREZ, M. E.; AGUIRRE-ACEVEDO, D. C. Eficácia terapêutica de esquemas alternativos de primaquina para prevenir recaídas por *Plasmodium vivax*: uma revisão sistemática e meta-análise. **Colombian Medical**, v. 46, n. 4, p. 183–191, 2015. DOI: <https://doi.org/10.25100/cm.v46i4.774952>. Acesso em: 01 abr. 2025