

**CENTRO UNIVERSITÁRIO FAVENI**

**LINDOMJONSON DA SILVA COSTA**

**UMA REVISÃO DA LITERATURA REFERENTE A RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA  
ENVOLVENDO O PATÓGENO DA MALÁRIA**

**PORTO VELHO – RO**

**2025**

**CENTRO UNIVERSITÁRIO FAVENI**

**LINDOMJONSON DA SILVA COSTA**

**UMA REVISÃO DA LITERATURA REFERENTE A RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA  
ENVOLVENDO O PATÓGENO DA MALÁRIA**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado como requisito parcial  
à obtenção do título especialista  
em Microbiologia.

**PORTO VELHO – RO**

**2025**

# UMA REVISÃO DA LITERATURA REFERENTE A RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA ENVOLVENDO O PATÓGENO DA MALÁRIA

Lindomjonson da Silva Costa<sup>1</sup>

Declaro que sou autor(a)<sup>1</sup> deste Trabalho de Conclusão de Curso. Declaro também que o mesmo foi por mim elaborado e integralmente redigido, não tendo sido copiado ou extraído, seja parcial ou integralmente, de forma ilícita de nenhuma fonte além daquelas públicas consultadas e corretamente referenciadas ao longo do trabalho ou daqueles cujos dados resultaram de investigações empíricas por mim realizadas para fins de produção deste trabalho.

Assim, declaro, demonstrando minha plena consciência dos seus efeitos civis, penais e administrativos, e assumindo total responsabilidade caso se configure o crime de plágio ou violação aos direitos autorais. (Consulte a 3ª Cláusula, § 4º, do Contrato de Prestação de Serviços).

**RESUMO-** O presente estudo possui como objetivo uma revisão da literatura envolvendo a resistência microbiana voltada para a malária, e mostrar como isso impacta significativamente a população humana no mundo. Trazer a discussão de estudos inovadores da biologia parasitaria do *Plasmodium* spp. e a descobertas de novos candidatos antimaláricos, assim como o mecanismo de ação e descobertas inovadores quando a evolução humana acompanhada deste parasito milenar. Neste estudo terá a discussão de seis artigos atualizados dos últimos 10 anos, além de citação de materiais clássicos como base sobre o tema. No decorrer desse trabalho poderá analisar o quanto a resistência antiplasmodial é um grande problema de saúde pública.

**PALAVRAS-CHAVE:** Resistência. *Plasmodium*. Malária.

---

<sup>1</sup> lindomjonson@gmail.com

## 1 INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana (RAM) é definida pelo Ministério da Saúde, como: “A capacidade de microrganismos como bactérias, fungos e parasitos resistirem à ação de medicamentos antimicrobianos” (Brasil, 2021). Estas resistências são consideradas um grave problema de saúde pública, e classificadas pela Organização Mundial de Saúde como uma das 10 principais ameaças à saúde global enfrentadas pela humanidade atualmente (Acrítica, 2022).

Diante disso, os casos são alarmantes ultrapassando mais de cinco milhões de mortes associados a RAM, apenas em 2019. Estudos feitos pelo Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA) mostrou que tal evento, se não controlado, poderá levar a uma catástrofe na economia mundial, podendo ser reduzido cerca de 3,4 trilhões do PIB anualmente, além de resultar em uma extrema pobreza para aproximadamente 24 milhões de pessoas (UNEP, 2025; WHO, 2023).

Com isso, dentre estas referidas resistências, há relatos descritos na literatura sobre a resistência do protozoário do gênero *Plasmodium* spp., parasito este responsável por desencadear a malária em humanos, uma doença parasitária, febril aguda, potencialmente fatal (OPAS, 2024). Tal resistência foram registradas especialmente nos continentes Asiáticos e Africano (Noedl *et al.*, 2008; WHO, 2015; WHO, 2018), porém esta resistência também está presente no Brasil, uma vez que a cepa de *Plasmodium falciparum*, o causador da malária grave, se encontra hoje como resistente a cloroquina (Couto *et al.*, 1995; Wernsdorfer e Kouznetsov, 1980).

Atualmente, diversos estudos estão sendo realizados para entender como o *Plasmodium* desenvolve resistência e como combatê-la, já que a malária é a principal doença parasitária, responsável por 608.000 mortes em 2022, com 95,4% das vítimas no continente africano (WHO, 2023). A malária continua a ser um grave problema de saúde pública, afetando mais de 100 países em regiões tropicais e subtropicais, conhecidos como os "Perpetuadores da malária" (WHO, 2005 *Apud* CIVES, 2005). Este estudo é relevante por reunir informações sobre a resistência antimalárica, oferecendo

uma visão geral em uma linguagem acessível tanto para a comunidade científica quanto para o público em geral.

Esta revisão da literatura trata-se de uma pesquisa de levantamento de dados, descritiva e qualitativa a qual foi abordado sobre a resistência microbiana envolvendo a parte dos antimaláricos. Esta pesquisa foi desenvolvida nos meses de setembro de 2024 a abril de 2025. Para a coleta das informações foi utilizado artigos pesquisados em sites confiáveis como o PubMed e recentes dos últimos 10 anos (2015-2025). Para aplicação desta pesquisa foi utilizado como critério de inclusão: artigos que tinham como palavras-chaves: “resistência”; “*Plasmodium*” e “malária”.

No decorrer deste trabalho, será observado quatro divisões principais, iniciando pela introdução, a qual contextualiza o tema proposto, mostrando o impacto mundial, objetivos e justificativa deste estudo. Em seguida o desenvolvimento irá descrever os principais estudos encontrados sobre o tema e discuti-los. E por fim, será concluído de forma sucinta a pesquisa aqui exposta, expondo os resultados de maneira compacta.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 Acometimento da malária ao ser humano**

A malária é transmitida ao ser humano através da picada da fêmea do mosquito *Anopheles* spp., que inocula os esporozoítos do gênero *Plasmodium* spp. durante o processo de alimentação. Esses protozoários chegam ao fígado, onde se alojam nos hepatócitos por 7 a 10 dias, e após a eclosão, iniciam a fase sintomática da doença (Biggs e Brown, 2001; Sousa e Ferreira, 2002). Durante essa fase hepática, os esporozoítos se multiplicam, formando esquizontes, que ao se romperem liberam merozoítos na corrente sanguínea, iniciando o ciclo eritrocítico.

No sangue, os merozoítos infectam as hemácias, onde se alimentam da hemoglobina, transformando-a em globina e hematina, formando o pigmento malárico, a hemozoína (Sousa e Ferreira, 2002). Dentro da célula, os protozoários se desenvolvem em trofozoítos jovens e maduros, até a formação dos esquizontes eritrocíticos, que se rompem e liberam novos merozoítos na corrente sanguínea, reiniciando o ciclo e infectando novas hemácias.

Alguns merozoítos se diferenciam em gametócitos, que são então ingeridos por um vetor durante sua alimentação sanguínea. No intestino do mosquito, os gametócitos se desenvolvem, dando origem aos oocistos, que ao se romperem liberam esporozoítos na hemolinfa do mosquito. Parte desses esporozoítos se alojam na glândula salivar do vetor, sendo liberados durante uma nova picada para iniciar um novo ciclo infectante em um hospedeiro vertebrado (Sousa e Ferreira, 2002).

## **2.2 Fator alarmante da malária no mundo**

Embora a malária possua tratamento padronizado no Brasil e no mundo, com protocolos de prevenção, ela ainda continua a afetar a humanidade globalmente, causando inúmeras mortes. De acordo com a OMS, em 2022, houve 249 milhões de casos registrados em 85 países, um aumento de 9,6% em comparação com 2019, quando foram registrados 227 milhões de casos (WHO, 2023). No Brasil, em 2021, foram registrados 144 mil casos, com 99,99% concentrados na Amazônia Legal, incluindo Rondônia, considerado um estado endêmico com um índice de 6 casos por cada 1.000 habitantes (SIVEP, 2021).

A malária é uma doença parasitária com grande impacto na morbidade e mortalidade, sendo um problema grave de saúde pública global, especialmente em países tropicais e subtropicais. Apesar do tratamento gratuito fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o Brasil registrou 44 óbitos em 2020, com um aumento de 11,4% no número de óbitos para 49 em 2021 (SIVEP, 2021). O impacto da malária nas complicações, que podem levar ao óbito dependendo da espécie infectante, continua a preocupar autoridades de saúde pública (Bartoloni *et al.*, 2012).

No âmbito global, o Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária (PNCM) da ONU estabeleceu, em 2015, como parte dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, a meta de eliminar a malária até 2035, reduzindo a transmissão em 90% e erradicando-a de pelo menos 35 países (Brasil, 2022). Contudo, o aquecimento global e a adaptação do vetor a novas regiões não tropicais tornam o cenário mais alarmante (Rossati, 2017). Portanto, a pesquisa em saúde é essencial para descobrir novas estratégias para conter, tratar e, eventualmente, erradicar a malária.

### 2.3 Levantamento da literatura com relação a resistência antiplasmodial

Quadro 1. Artigos e suas temáticas envolvendo a malária e a resistência desenvolvida.

ANO	TÍTULO	RELATO	AUTORES
2016	Resistência aos antimaláricos	Reporta a preocupação na expansão da resistência do <i>P. falciparum</i> , na qual já se estende desde os anos de 1970, até os dias atuais, e tomando proporção alarmante a cada ano. O artigo descreve a importância de entender os mecanismos que o parasito utiliza para desenvolver essa resistência, a geografia que o vetor é adaptado e as ferramentas de monitoramento, unindo todos esses pontos para descobrir como conter a resistência aos medicamentos antimaláricos, e ressalta que é fundamental para evitar sua expansão.	Emmanuele Venanzi e Rogelio López-Vélez
2017	Resistência a medicamentos antimaláricos: ligando a biologia do parasita <i>Plasmodium falciparum</i> à clínica	O presente artigo data referências desde os anos 2000, onde enfatiza a adoção de terapias combinadas a artemisinina para o tratamento da malária, mas destaca também o surgimento de resistências, resultando no crescimento de casos na falha terapêutica. Neste relato, abrange como essas resistências são desenvolvidas e o mecanismo de ação dos antimaláricos, além de teste <i>in vitro</i> para perfis de resistência, e ao final foi discutido meios de combate a essa resistência ajudando assim a otimizar o tratamento e auxiliar na campanha global de erradicação da malária.	Benjamin Blasco, Didier Leroy, e David A. Fidock
2018	Epidemiologia, Resistência a Medicamentos e Fisiopatologia de Malária por <i>Plasmodium vivax</i>	O artigo traz em seu relato algo inovador, uma vez que foca no <i>P. vivax</i> , causador da malária branda, ou assim era descrito. O artigo traz consigo estudos no mecanismo de resistência aos antimaláricos, e a fisiopatologia do <i>P. vivax</i> , uma vez que o mesmo tem maior prevalência no sudeste asiático e América Latina, e nos dias atuais este protozoário está desenvolvendo agravos a saúde com risco de morte, o artigo traz consigo essa discussão.	Kiran K. Dayanand, Rajeshwara N. Achur, D. Channe Gowda

2019	<p><i>Plasmodium</i> Genômica e Genética: Novos Insights sobre a Patogênese da Malária, Resistência a Medicamentos, Epidemiologia e Evolução</p>	<p>Os autores trazem neste artigo as discussões pertinentes as lacunas referentes ao conhecimento biológico dos parasitos e na interação patógeno-hospedeiro. Cita sobre um avanço no desenvolvimento de vacinas contra a malária, e diversos estudos que apontam a problemática sobre as resistências desenvolvidas ao longo das décadas pelo <i>Plasmodium</i> spp.. O estudo discute sobre a biologia do protozoário causador da malária, interação patógeno-hospedeiro, infectividade do mosquito, modificações genéticas e alvos para o tratamento, corroborando no avanço destes conhecimentos, e auxiliando no desenvolvimento de vacinas e novas medicações.</p>	<p>Xin-zhuan Su, Kristin D. Lane, Lu Xia, Juliana M. Sá, Thomas E. Wellems</p>
2020	<p>O resistoma antimalárico encontrando novos alvos de drogas e seus modos de ação</p>	<p>Tendo em vista que a malária ainda é um grande problema de saúde pública especialmente para as pessoas do continente africano e asiático, e em vista de inúmeros casos de Resistencia registrados na literatura. Este relato explica que umas das estratégias para conter e tratar a malária é buscando novos compostos contra o <i>Plasmodium</i> spp. Explana que já há uma grande biblioteca sobre tais novos compostos, todavia muitos deles não se sabe seu mecanismo de ação. Neste artigo será uma revisão de alguns destes compostos presentes na literatura.</p>	<p>Krypton Carolino e Elizabeth A. Winzeler</p>
2020	<p>Genética humana e resistência à malária</p>	<p>O artigo traz consigo dados históricos, descrevendo que a mortalidade vinculada a malária está em muitas partes do mundo a mais de cinco mil anos atras, e o autor descreve em suas palavras que o <i>Plasmodium</i> “é a força mais forte para pressão seletiva no genoma humano”, estando este parasito presente no longo da evolução humana. E este artigo descreve que a evolução da malária grave no hospedeiro é dependente do efeito genético aditivo do mesmo. E mostra a evolução humana para se adaptar ao protozoário invasor de células, com o intuito de repelir ou impedir a invasão. Estudar e discutir esses meios de adaptação humana podem posteriormente mostrar novas abordagens na terapia contra a malária.</p>	<p>Silvia N. Kariuki e Thomas N. Williams</p>

Fonte: Autoria própria, 2025.

Venanzi e López-Vélez (2016) destacam a resistência antiplasmodial, que remonta ao início do século XX, quando a OMS definiu resistência como a capacidade do *Plasmodium* sobreviver ou multiplicar após exposição adequada ao medicamento. A resistência do *P. falciparum* é favorecida por fatores como baixa concentração de fármacos no vacúolo digestivo do parasito e mutações nos genes pfctr K76T e pfmdr1 N86Y e D1246Y, que afetam a resposta à cloroquina, amodiaquina e aumentam a sensibilidade à mefloquina e artemisininas (Reed et al., 2000).

A cloroquina ainda é usada em alguns países, como Haiti e República Dominicana, e no tratamento de outras espécies de *Plasmodium* (*P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*). No entanto, seu uso indevido gerou resistência, que surgiu na América Latina e Sudeste Asiático nos anos 1950 e se espalhou pela Índia e África (Hall et al., 1967; Venanzi e López-Vélez, 2016). A artemisinina (ART) é considerada a mais potente contra todas as espécies de malária, mas sua resistência foi registrada em 2008 no Camboja e Tailândia (Noedl et al., 2008). A mutação no gene PfK13 foi associada ao atraso na eliminação do parasita com artemisinina (Ariey et al., 2014; Venanzi e López-Vélez, 2016).

Os autores alertam sobre fatores que favorecem o surgimento de resistência, destacando o Sudeste Asiático como o berço da resistência (Anderson et al., 2005). A mineração local atrai imigrantes de áreas não endêmicas, o que, aliado à proliferação do vetor e à distribuição de medicamentos de procedência duvidosa, contribui para o surgimento e disseminação de cepas resistentes. O retorno de trabalhadores com essas cepas para suas regiões de origem representa um risco significativo para a propagação da resistência, um problema crescente para a OMS (Venanzi e López-Vélez, 2016).

Blasco, Leroy e Fidock (2017) destacam o ano de 2000 como um marco na terapia da malária, com a combinação dos derivados da artemisinina a outros medicamentos, que aumentaram a eficácia no tratamento. Contudo, o surgimento de resistências a esses medicamentos gerou um alarme mundial, com a previsão de mais de 100.000 mortes adicionais por malária (Lubel et al., 2014). A artemisinina continua sendo a primeira linha de tratamento, sendo eficaz na redução da biomassa parasitária em até 10.000 vezes a cada 48 horas (White et al., 2014; Blasco, Leroy e Fidock, 2017).

Seu mecanismo de ação está relacionado ao agrupamento endoperóxido, que interage com o heme livre ( $\text{Fe}^{2+}$ ) e impede a cristalização do mesmo, resultando em uma degradação letal do parasito (Tilley et al., 2016). Após a resistência a artemisinina ser detectada em Camboja (Dondorp et al., 2009), estudos in vitro mostraram que cepas resistentes sobreviveram após 6h de tratamento com Dihidroartemisinina (DHART) (Witkowski et al., 2013). Um estudo clínico multicêntrico de Ashley (2014) demonstrou que pacientes com eliminação tardia de parasitemia tratados com ART apresentavam maior número de gametócitos, facilitando a disseminação de genes resistentes.

A medicação Malarone (Atovaquona-proguanil) também é eficaz na profilaxia e no tratamento de malária não grave, mas sua rápida resistência e alto custo tornam seu uso debatido (Looareesuwan et al., 1996; Saunders et al., 2016; Blasco, Leroy e Fidock, 2017). Além disso, novos alvos terapêuticos estão sendo explorados, como o KAE609 (Cipargamin), que apresenta uma depuração mais rápida em comparação a outros medicamentos (Rottmann et al., 2010; White et al., 2014), e atua na  $\text{Na}^+$  ATPase PfATP4, impedindo a transmissão aos vetores (Spillman et al., 2013; Jiménez-Díaz et al., 2014).

Outro candidato promissor é o MMV390048, que age nos múltiplos estágios do *Plasmodium*, inibindo a fosfatidilinositol 4-quinase lipídica, essencial para o revestimento da membrana dos merozoítos (McNamara et al., 2013). Estratégias envolvendo a lumefantrina também são promissoras, pois sua resistência foi registrada apenas uma vez e não confirmada (Plucinski et al., 2015). Os autores também sugerem a inibição da ferroquelatase, envolvida na biossíntese do heme, como uma estratégia para afetar a adaptação do parasito (Smith et al., 2015). O avanço nessas pesquisas pode abrir caminho para novas estratégias de controle e erradicação da malária.

Dayanand, Achur e Gowda (2018) discutem que, apesar de *Plasmodium falciparum* ser a principal causa de malária grave, *Plasmodium vivax* é responsável pela maior parte dos casos de malária globalmente. A infecção por *P. vivax* pode levar a complicações graves, como anemia, falência de múltiplos órgãos e até óbito, e tem se tornado uma preocupação crescente, principalmente em regiões onde antes não era comum (Dayanand, Achur e Gowda, 2018). Embora a *P. falciparum* predomine na

África, a *P. vivax* tem se espalhado para áreas não endêmicas, o que representa uma nova ameaça à saúde pública (Mendes et al., 2011; Poirier et al., 2016).

A baixa prevalência de *P. vivax* na África é explicada pela ausência do receptor Duffy, essencial para a entrada do parasita nas hemácias. No entanto, alguns relatos indicam que *P. vivax* tem se adaptado a essas populações, invadindo hemácias oxidadas ou utilizando variantes do receptor Duffy presentes em algumas comunidades africanas (Guerra et al., 2006). Isso é particularmente alarmante, pois a infecção por *P. vivax* afeta principalmente indivíduos jovens, diferentemente de *P. falciparum*, que tem maior impacto em adultos (Mueller et al., 2013). Essa mudança pode alterar o perfil epidemiológico da malária na África e exigir novas abordagens de controle.

Os autores também analisam o sequestro de hemácias infectadas por *P. falciparum* nos endotélios microvasculares, um processo que contribui para a obstrução microvascular e falência de órgãos (Turner et al., 1994; Pongponratn et al., 2003). Embora o sequestro de *P. vivax* seja menos frequente, ele também ocorre e está relacionado a uma resposta inflamatória significativa, especialmente no baço, que pode aumentar o estresse oxidativo e agravar a doença (Erel et al., 1997; Hemmer et al., 2006; Douglas et al., 2012). Isso reflete a evolução de *P. vivax*, que antes era considerada uma infecção menos grave, mas que agora apresenta riscos aumentados, incluindo a possível resistência aos tratamentos antimaláricos (Dayanand, Achur e Gowda, 2018).

Su et al. (2019) discutem o sequenciamento genômico das principais espécies de *Plasmodium* responsáveis pela malária, que auxiliou em vários estudos sobre genética, identificação de alvos moleculares e no controle da transmissão de *P. falciparum* (Bright et al., 2012; Pain et al., 2008; Rutledge et al., 2017). Essa variabilidade genômica também foi fundamental para o desenvolvimento de métodos de genotipagem, permitindo discriminação entre parasitas e avançando estudos epidemiológicos e genéticos (Su et al., 1997; Su et al., 1998). Em relação à resistência aos antimaláricos, Su descreve a variação do número de cópias (VNC) dos genes de resistência, associada à diminuição da sensibilidade a medicamentos como Mefloquina e halofantrina (Wilson et al., 1993; Price et al., 2004).

Além disso, estudos sobre a resistência ao tratamento com Artemisinina (ART) identificaram mutações no gene *pfK13*, relacionadas à diminuição da eliminação dos

parasitas (Witkowski et al., 2013; Miotto et al., 2015). Em relação à origem de *P. vivax*, Su et al. (2019) sugerem que esta espécie pode ter uma origem asiática, com uma possível transmissão entre humanos e macacos (Um et al., 2005), mas também há evidências de sua conexão com a África Ocidental e Central, onde o tipo sanguíneo Duffy-negativo é prevalente, sugerindo uma adaptação do parasita de macacos africanos para os humanos (Liu et al., 2014; Gilabert et al., 2018). Esses avanços genômicos têm sido cruciais para o entendimento da biologia e evolução do parasita, permitindo o desenvolvimento de novas estratégias para o controle e erradicação da malária.

Carolino e Winzeler (2020) discutem que a resistência do *Plasmodium* spp. aos antimaláricos, incluindo aqueles combinados com ART, e a adaptação do vetor aos inseticidas têm colocado em risco o objetivo de erradicar a malária, apesar dos esforços de tratamento e conscientização. Com isso, a descoberta de novos compostos tem se tornado essencial. Os autores descrevem o processo de triagem fenotípica, onde compostos são testados em contato com o parasito para determinar sua atividade antiparasitária. Esforços globais em diversos laboratórios estão criando uma biblioteca química com compostos testados contra as diferentes formas do *Plasmodium* spp. Entre os candidatos promissores estão a Cipargamina (KAE609) e o Ganaplacida (KAF156), que já estão em ensaios clínicos de fase II. Um estudo de Antonova-Koch (2018) envolveu a triagem de 500.000 compostos, selecionando 681 candidatos promissores para tratar hipnozoítos e gametócitos, com a primaquina e tafenoquina sendo atualmente as únicas medicações para esses estágios.

Além disso, Delves et al. (2018) realizaram um estudo com mais de 70.000 compostos, selecionando 17 para o bloqueio da transmissão da malária, com alguns compostos mostrando 70% de eficácia na eliminação de gametócitos in vitro. O mecanismo de ação desses compostos foi estudado, com alguns alvos sendo identificados, como o Pfs25 e o citocromo bc1, com destaque para os compostos MMV000787, MMV021735 e MMV030666, derivados do Medicines for Malaria Venture (MMV), que têm ação similar à da atovaquona. Estes compostos agem interrompendo a cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, o que causa uma catástrofe metabólica, levando à morte do parasito. Carolino e Winzeler (2020) também destacam que os estágios sanguíneos do *Plasmodium* são os mais visados na busca por novos

compostos, já que sua eliminação rápida resulta em menor parasitemia e reduz a probabilidade de resistência. O avanço na descoberta de novos antimaláricos, aliado a estudos de genética, biologia parasitária, adaptação intracelular e controle vetorial, oferece esperança na luta contra a malária, com o objetivo de erradicá-la e reduzir seu impacto global (Laurens, 2018).

Kariuki e Williams (2020) discutem a malária como a doença parasitária com o maior número de óbitos infantis nos últimos 5.000 anos, especialmente na África, que concentrou 95% das mortes pela doença em 2023 (WHO, 2024). Eles revisaram estudos sobre adaptações humanas à malária, como a hipótese de Haldane sobre a talassemia, que proporciona uma proteção de 40% em homozigotos contra a malária (Ndila et al., 2018). Outras adaptações incluem a proteção conferida pelo fator sanguíneo O e pela deficiência de glicose-6-fosfatase (G6PD), que torna as hemácias mais resistentes à invasão pelo *P. vivax* (Rowe et al., 1997). Essas adaptações genéticas demonstram a pressão seletiva da malária no genoma humano, como exemplificado pela polimerização da hemoglobina S (HbAS), que inibe o crescimento do *P. falciparum* (Archer et al., 2018).

Os autores também abordam as vias terapêuticas possíveis, como a mutação Dantu nas moléculas de glicoforina, que impede a invasão do *Plasmodium* nos eritrócitos, bloqueando o ciclo do parasito e estagnando a doença (Kariuki e Williams, 2020). Embora existam muitos estudos focados em novas estratégias para erradicar a malária, ainda há desafios pela frente. No entanto, as evidências existentes já orientam ensaios clínicos e estratégias de prevenção, como observado na redução de 64% nos casos de malária em Porto Velho, RO, em 2025, indicando que as medidas atuais estão sendo eficazes (SIVEP, 2025).

### 3 CONCLUSÃO

Com os artigos expostos e as ideias discutidas, é possível ver o avanço na pesquisa frente a resistência parasitária do plasmodium, e como essa doença faz parte da evolução humana, estando presente a mais de 5 mil anos, com um poder de impacto na seleção do genoma humano sob uma enorme pressão. Os estudos mostraram diversos mecanismo de atuação e alguns compostos promissores que estão em fase de testes clínicos avançados. Embora a resistência aos derivados da ART esteja emergindo, os estudos estão pareando com esta ameaça na descoberta de novas candidatos, e concomitante os estudos para erradicação da malária, visando o controle vetorial, conscientização da população, e estudos para descoberta de novas vacinas. Mostrasse otimista os resultados, contudo mais estudos precisam ser elaborados para a obtenção de uma das metas da OMS, na qual estabelece a ambiciosa missão de erradicar a malária até 2030, a OMS continua trabalhando com países parceiros, instituições e pesquisadores renomadas para alcançar está meta.

## 4 REFERÊNCIAS

- ACRÍTICA. OMS lista as 10 principais doenças e ameaças à saúde da população mundial em 2019. *Acrítica*, 2022. Disponível em: <https://www.acritica.com/channels/coronavirus/news/oms-lista-as-10-principais-doencas-e-ameacas-a-saude-da-populacao-mundial-em-2019>. Acesso em: 20 mar. 2025.
- Anderson TJ, Roper C. The origins and spread of antimalarial drug resistance: lessons for policy makers. *Acta Trop*. 2005; 94:269–280. [PubMed: 15878153]
- Antonova-Koch Y, Meister S, Abraham M, Luth MR, Otilie S, Lukens AK et al.: Open-source discovery of chemical leads for next-generation chemoprotective antimalarials. *Science* 2018, 362 <http://dx.doi.org/10.1126/science.aat9446>
- Archer NM, Petersen N, Clark MA, Buckee CO, Childs LM, Duraisingham MT (2018) Resistance to *Plasmodium falciparum* in sickle cell trait erythrocytes is driven by oxygen-dependent growth inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 115(28):7350–7355. <https://doi.org/10.1073/pnas.1804388115>
- Ariey F, et al. A molecular marker of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature*. 2014; 505:50–55. [PubMed: 24352242]
- Ashley EA, et al. Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med*. 2014; 371:411–423. [PubMed: 25075834]
- Bartoloni, Alessandro; Zammarchi, Lorenzo. Clinical aspects of uncomplicated and severe malaria. *Mediterr J Hematol Infect Dis.*, v. 4, n. 1, 2012. Acesso em: 25 mar. 2025.
- Biggs, BA. e Brown, GV. (2001). Malaria. In: Gillespie, S. e Pearson, RD. Principles and Practice of Clinical Parasitology. Reino Unido, John Wiley and Sons, pp. 53-98. Acesso em: 25 mar. 2025.
- Blasco, B.** et al. *Antimalarial drug resistance: mechanisms and implications for treatment*. *Nature Medicine*, v. 23, n. 4, p. 474-482, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nm.4381>. Acesso em: 25 mar. 2025.
- Brasil, Ministério da saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Boletim Epidemiológico. Dia da Malária nas Américas – um panorama da malária no Brasil em 2022 e no primeiro semestre de 2023. 18 jan. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2024/boletim-epidemiologico-volume-55-no-01>. Acesso em: 25 mar. 2025.
- BRASIL.** Confirma dados mundiais sobre resistência microbiana. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)*, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confirma-dados-mundiais-sobre-resistencia-microbiana>. Acesso em: 20 mar. 2025.
- Bright AT, Tewhey R, Abeles S, Chuquiyauri R, Llanos-Cuentas A, Ferreira MU, Schork NJ, Vinetz JM, Winzeler EA. 2012. Whole genome sequencing analysis of *Plasmodium vivax* using whole genome capture. *BMC Genomics* 13:262. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-262>.
- CAROLINO K., Elizabeth A.; WINZELER, Elizabeth A. The antimalarial resistome – finding new drug targets and their modes of action. *Current Opinion in Microbiology*, v. 57, p. 49-55, 2020. ISSN 1369-5274. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.06.004>. Acesso em: 25 mar. 2025.
- CIVES.** Malária nos países. *Centro de Informações sobre Vacinas e Imunizações (CIVES)*, 2005. Disponível em: <https://cives.ufrj.br/informacao/malaria/mal-paises.html>. Acesso em: 25 mar. 2025.
- COUTO, M. L. et al. Evolução temporal da resistência in vitro do *Plasmodium falciparum* às drogas antimaláricas em duas áreas da Amazônia brasileira com distintas características sócio-econômicas e geográficas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 28, n. 2, p. 121-128, 1995. Disponível em: <https://www.scielo.br/rjrsbmt/a/Z4Y9JNcY9DrFXGy5hWPHSSn/>. Acesso em: 25 mar. 2025.
- Dayananda KK, Achur RN, Gowda DC. Epidemiology, drug resistance, and pathophysiology of *Plasmodium vivax* malaria. *J Vector Borne Dis*. 2018 Jan-Mar;55(1):1-8. doi: 10.4103/0972-9062.234620. PMID: 29916441; PMCID: PMC6996296.
- Delves M, Lafuente-Monasterio MJ, Upton L, Ruecker A, Leroy D, Gamo FJ, Sinden R: Fueling open innovation for malaria transmission-blocking drugs: hundreds of molecules targeting early parasite mosquito stages. *Front Microbiol* 2019, 10:1-10 <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2019.02134>
- Delves MJ, Miguel-Blanco C, Matthews H, Molina I, Ruecker A, Yahya S et al.: A high throughput screen for next-generation leads targeting malaria parasite transmission. *Nat Commun* 2018, 9 <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-05777-2>

- Dondorp AM, et al. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med*. 2009; 361:455–467. [PubMed: 19641202]
- Douglas NM, Anstey NM, Buffet PA, Poesoprodjo JR, Yeo TW, White NJ, et al. The anaemia of *Plasmodium vivax* malaria. *Malar J* 2012; 11: 135–135. [PubMed: 22540175]
- Erel O, Kocyigit A, Avci S, Aktepe N, Bulut V. Oxidative stress and antioxidative status of plasma and erythrocytes in patients with vivax malaria. *Clin Biochem* 1997; 30(8): 631–9. [PubMed: 9455617]
- Gilbert A, Otto TD, Rutledge GG, Franzon B, Ollomo B, Arnathau C, Durand P, Moukodoum ND, Okouga AP, Ngoubangoye B, Makanga B, Boundenga L, Paupy C, Renaud F, Prugnolle F, Rougeron V. 2018. *Plasmodium vivax*-like genome sequences shed new insights into *Plasmodium vivax* biology and evolution. *PLoS Biol* 16:e2006035. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2006035>.
- Guerra CA, Snow RW, Hay SI. Mapping the global extent of malaria in 2005. *Trends Parasitol* 2006; 22(8): 353–8. [PubMed: 16798089]
- Haldane JBS (1949) Disease and evolution. *Ric Sci Suppl* 19:3–10
- Hall SA, Wilks NE. A trial of chloroquine-medicated salt for malaria suppression in Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 1967;16(4):429–42.
- Hemmer CJ, Holst FG, Kern P, Chiwakata CB, Dietrich M, Reisinger EC. Stronger host response per parasitized erythrocyte in *Plasmodium vivax* or ovale than in *Plasmodium falciparum* malaria. *Trop Med Int Health* 2006; 11(6): 817–23. [PubMed: 16772003]
- Jiménez-Díaz MB, et al. (+)-SJ733, a clinical candidate for malaria that acts through ATP4 to induce rapid host-mediated clearance of *Plasmodium*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111:E5455–E5462. [PubMed: 25453091]
- Kariuki SN, Williams TN. Human genetics and malaria resistance. *Hum Genet*. 2020 Jun;139(6-7):801-811. doi: 10.1007/s00439-020-02142-6. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32130487; PMCID: PMC7271956.
- Kumar S, Bhardwaj TR, Prasad DN, Singh RK: Drug targets for resistant malaria: historic to future perspectives. *Biomed Pharmacother* 2018, 104:8-27 <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.009>
- Laurens MB: The promise of a malaria vaccine—are we closer? *Annu Rev Microbiol* 2018, 72:273-292 <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-micro-090817-062427>.
- Liu W, Li Y, Shaw KS, Learn GH, Plenderleith LJ, Malenke JA, Sunda raraman SA, Ramirez MA, Crystal PA, Smith AG, Bibollet-Ruche F, Ayoub A, Locatelli S, Esteban A, Mouacha F, Guichet E, Butel C, Ahuka-Mundeye S, Inogwabini B-I, Ndjango J-BN, Speede S, Sanz CM, Morgan DB, Gonder MK, Kranzusch PJ, Walsh PD, Georgiev AV, Muller MN, Piel AK, Stewart FA, Wilson ML, Pusey AE, Cui L, Wang Z, Färnert A, Sutherland CJ, Nolder D, Hart JA, Hart TB, Bertolani P, Gillis A, LeBreton M, Tafon B, Kiyang J, Djoko CF, Schneider BS, Wolfe ND, Mpoudi-Ngole E, Delaporte E, Carter R, Culleton RL, Shaw GM, Rayner JC, Peeters M, Hahn BH, Sharp PM. 2014. African origin of the malaria parasite *Plasmodium vivax*. *Nat Commun* 5:3346. <https://doi.org/10.1038/ncomms4346>.
- Looareesuwan S, et al. Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 1996; 54:62–66. [PubMed: 8651372]
- Lubell Y, et al. Artemisinin resistance--modelling the potential human and economic costs. *Malar J*. 2014; 13:452. [PubMed: 25418416]
- McNamara CW, et al. Targeting *Plasmodium* PI(4)K to eliminate malaria. *Nature*. 2013; 504:248 253. [PubMed: 24284631]
- Mendes C, Dias F, Figueiredo J, Mora VG, Cano J, de Sousa B, et al. Duffy Negative Antigen Is No Longer a Barrier to *Plasmodium vivax* – Molecular Evidences from the African West Coast (Angola and Equatorial Guinea). *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5(6): e1192. [PubMed: 21713024]
- Miotto O, Amato R, Ashley EA, MacInnis B, Almagro-Garcia J, Amara tunga C, Lim P, Mead D, Oyola SO, Dhorda M, Imwong M, Woodrow C, Manske M, Stalker J, Drury E, Campino S, Amenga-Etego L, Thanh TN, Tran HT, Ringwald P, Bethell D, Nosten F, Phy AP, Pukrittayakamee S, Chotivanich K, Chuor CM, Nguon C, Suon S, Sreng S, Newton PN, Mayxay M, Khanthavong M, Hongvanthong B, Htut Y, Han KT, Kyaw MP, Faiz MA, Fanello CI, Onyamboko M, Mokuolu OA, Jacob CG, Takala Harrison S, Plowe CV, Day NP, Dondorp AM, Spencer CC, McVean G, Fairhurst RM, White NJ, Kwiatkowski DP. 2015. Genetic architecture of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum*. *Nat Genet* 47:226 –234. <https://doi.org/10.1038/ng.3189>
- Mueller I, Galinski MR, Tsuboi T, Arevalo-Herrera M, Collins WE, King CL. Natural acquisition of immunity to *Plasmodium vivax*: epidemiological observations and potential targets. *Advance in parasitol* 2013; 81: 77–131.
- Ndiath MO: Insecticides and insecticide resistance. *Malar Control Elimination* 2019:287-304 [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-9550-9\\_18](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-9550-9_18).
- Ndiia CM, Uyoga S, Macharia AW, Nyutu G, Peshu N, Ojal J, Shebe M, Awuondo KO, Mturi N, Tsofa B, Sepulveda N, Clark TG, Band G, Clarke G, Rowlands K, Hubbart C, Jefreys A, Kari uki S, Marsh K, Mackinnon M, Maitland K, Kwiatkowski DP, Rockett KA, Williams TN (2018) Human candidate gene poly morphisms and risk of severe malaria in children in Kilif, Kenya: a case-control association study. *Lancet Haematol*. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(18\)30107-8](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(18)30107-8)

Noedl H, Se Y, Schaecher K, et al. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. *N Engl J Med* 2008;359(24):2619-20.

Noel, 2008 - NOEDL, H.; SE, Y.; SCHAECHER, K.; SMITH, B. L.; SOCHEAT, D.; FUKUDA, M. M. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. *New England Journal of Medicine*, v. 359, n. 24, p. 2619-20, 2008.

**OPAS.** Malária - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. *Organização Pan-Americana da Saúde*, 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/malaria>. Acesso em: 20 mar. 2025.

Pain A, Böhme U, Berry AE, Mungall K, Finn RD, Jackson AP, Mourier T, Mistry J, Pasini EM, Aslett MA, Balasubrammaniam S, Borgwardt K, Brooks K, Carret C, Carver TJ, Cherevach I, Chillingworth T, Clark TG, Galinski MR, Hall N, Harper D, Harris D, Hauser H, Ivens A, Janssen CS, Keane T, Larke N, Lapp S, Marti M, Moule S, Meyer IM, Ormond D, Peters N, Sanders M, Sanders S, Sargeant TJ, Simmonds M, Smith F, Squares R, Thurston S, Tivey AR, Walker D, White B, Zuiderwijk E, Churcher C, Quail MA, Cowman AF, Turner CMR, Rajandream MA, Kocken CHM, Thomas AW, Newbold CI, Barrell BG, Berriman M. 2008. The genome of the simian and human malaria parasite *Plasmodium knowlesi*. *Nature* 455: 799 – 803. <https://doi.org/10.1038/nature07306>.

Poirier P, Doderer-Lang C, Atchade PS, Lemoine J-P, de l'Isle M-LC, Abou-bacar A, et al. The hide and seek of *Plasmodium vivax* in West Africa: report from a large-scale study in Beninese asymptomatic subjects. *Malar J* 2016; 15(1): 570. [PubMed: 27887647]

Pongponratn E, Turner GD, Day NP, Phu NH, Simpson JA, Stepniewska K, et al. An ultrastructural study of the brain in fatal *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69(4): 345–59. [PubMed: 14640492]

Price RN, Uhlemann AC, Brockman A, McGready R, Ashley E, Phaipun L, Patel R, Laing K, Looareesuwan S, White NJ, Nosten F, Krishna S. 2004. Mefloquine resistance in *Plasmodium falciparum* and increased *pfmdr1* gene copy number. *Lancet* 364:438 – 447. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16767-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16767-6).

Reed MB, Saliba KJ, Caruana SR, Kirk K, Cowman AF. Pgh1 modulates sensitivity and resistance to multiple antimalarials in *Plasmodium falciparum*. *Nature* 2000;403(6772):906–9.

Rossati, Antonella. Global Warming and Its Health Impact. *IJOVEM*, p. 20, 1 jan. 2017. Acesso em: 25 mar. 2025.

Rottmann M, et al. Spiroindolones, a potent compound class for the treatment of malaria. *Science*. 2010; 329:1175–1180. [PubMed: 20813948] 99.

Rutledge GG, Bohme U, Sanders M, Reid AJ, Cotton JA, Maiga-Ascofare O, Djimde AA, Apinjoh TO, Amenga-Etego L, Manske M, Barnwell JW, Renaud F, Ollomo B, Prugnolle F, Anstey NM, Auburn S, Price RN, McCarthy JS, Kwiatkowski DP, Newbold CI, Berriman M, Otto TD. 2017. *Plasmodium malariae* and *P. ovale* genomes provide insights into malaria parasite evolution. *Nature* 542:101–104. <https://doi.org/10.1038/nature21038>.

Saunders DL, et al. Atovaquone-proguanil remains a potential stopgap therapy for multidrug resistant *Plasmodium falciparum* in areas along the Thai-Cambodian border. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60:1896–1898.

SIVEP. Malária – Brasil. Dados públicos. 2021. Disponível em: <https://public.tableau.com/profile/malaria.brasil#!/>. Acesso em: 25 mar. 2025.

SIVEP. Malária – Brasil. Dados públicos. 2021. Disponível em: <https://public.tableau.com/profile/malaria.brasil#!/>. Acesso em: 25 mar. 2025.

**SIVEP.** Sivep-Malária/SVSA/MS. *Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária*, 2025. Disponível em: <https://sivep-malaria.svs.saude.gov.br/>. Acesso em: 25 mar. 2025.

Smith CM, et al. Red cells from ferrochelatase-deficient erythropoietic protoporphyria patients are resistant to growth of malarial parasites. *Blood*. 2015; 125:534–541. [PubMed: 25414439]

Sousa, JC. e Ferreira, VFC. (2002). *Microbiologia- volume 3. Lidel- edições técnicas*, pp. 393- 420. Acesso em: 25 mar. 2025.

Spillman NJ, et al. Na(+) regulation in the malaria parasite *Plasmodium falciparum* involves the cation ATPase PfATP4 and is a target of the spiroindolone antimalarials. *Cell Host Microbe*. 2013; 13:227–237. [PubMed: 23414762]

Su XZ, Lane KD, Xia L, Sá JM, Wellems TE. *Plasmodium* Genomics and Genetics: New Insights into Malaria Pathogenesis, Drug Resistance, Epidemiology, and Evolution. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Jul 31;32(4):e00019-19. doi: 10.1128/CMR.00019-19. PMID: 31366610; PMCID: PMC6750138.

Su X-Z, Wellems T. 1998. Genome discovery and malaria research: current status and promise, p 253–266. In Sherman IW (ed), *Malaria: parasite biology, pathogenesis, and protection*. American Society for Microbiology, Washington, DC.

Su X-Z, Wellems TE. 1997. *Plasmodium falciparum*: a rapid DNA fingerprinting method using microsatellite sequences within var clusters. *Exp Parasitol* 86:235–236. <https://doi.org/10.1006/expr.1997.4174>

Tilley L, Straimer J, Gnädig NF, Ralph SA, Fidock DA. Artemisinin action and resistance in *Plasmodium falciparum*. *Trends Parasitol*. 2016; 32:682–696. [PubMed: 27289273]

Tishkof SA, Williams SM (2002) Genetic analysis of African populations: human evolution and complex disease. *Nat Rev Genet* 3(8):611–621. <https://doi.org/10.1038/nrg865>

Turner GD, Morrison H, Jones M, Davis TM, Looareesuwan S, Buley ID, et al. An immunohistochemical study of the pathology of fatal malaria. Evidence for widespread endothelial activation and a potential role for intercellular adhesion molecule-1 in cerebral sequestration. *Am J pathol* 1994; 145(5): 1057–69. [PubMed: 7526692]

**UNEP.** O que está alimentando a crise mundial de resistência. *Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (UNEP)*, 2025. Disponível em: <https://www.unep.org/pt-br/noticias-e-reportagens/reportagem/o-que-esta-alimentando-crise-mundial-de-resistencia>. Acesso em: 20 mar. 2025.

**VENANZI, F. S.** *Antimalarial resistance*. 2015. Disponível em: [https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq\\_0214-3429\\_29\\_sup1\\_16venanzi.pdf](https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_29_sup1_16venanzi.pdf). Acesso em: 25 mar. 2025.

**WERNSDORFER, W. H.; KOUZNETSOV, R. L.** Título do artigo. *Bulletin of the World Health Organization*, 1980. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2395921/pdf/bullwho00426-0002.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2025.

White NJ, et al. Malaria. *Lancet*. 2014; 383:723–735. [PubMed: 23953767]

White NJ, et al. Spiroindolone KAE609 for falciparum and vivax malaria. *N Engl J Med*. 2014; 371:403–410. [PubMed: 25075833]

WHO 2005 - WORLD HEALTH ORGANIZATION: International Travel and Health. Genebra, 2005. (versão eletrônica disponível em: <http://www.who.int>)

WHO 2015 - WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Antimalarial drug resistance. 2015. Disponível em: [http://www.who.int/malaria/areas/drug\\_resistance/overview/en/](http://www.who.int/malaria/areas/drug_resistance/overview/en/). Acesso em: 21 mar. 2025.

WHO 2018 - WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Artemisinin resistance and artemisinin-based combination therapy efficacy. 2018. Disponível em: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23555en/>. Acesso em: 21 mar. 2025.]

WHO, World Health Organization. Relatório Mundial da Malária da OMS. World malaria report 2023. 30 nov. 2023. Acesso em: 25 mar. 2025.

WHO. (2023). Relatório Mundial da Malária 2023. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>. Acesso em: 03 Ago. 2024.

**WHO.** *Antimicrobial resistance report*. 2023. Disponível em: [documento local]. Acesso em: 20 mar. 2025.

**WHO.** Malária. *Organização Mundial da Saúde (WHO)*, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/malaria>. Acesso em: 25 mar. 2025.

**WHO.** OMS pede ação revigorada para combater malária. *Nações Unidas*, 2020. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/103324-oms-pede-a%C3%A7%C3%A3o-revigorada-para-combater-mal%C3%A1ria>. Acesso em: 25 mar. 2025.

Wilson CM, Volkman SK, Thaithong S, Martin RK, Kyle DE, Milhous WK, Wirth DF. 1993. Amplification of *pfdmr1* associated with mefloquine and halofantrine resistance in *Plasmodium falciparum* from Thailand. *Mol Biochem Parasitol* 57:151–160. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(93\)90252-S](https://doi.org/10.1016/0166-6851(93)90252-S).

Witkowski B, Amaratunga C, Khim N, Sreng S, Chim P, Kim S, Lim P, Mao S, Sopha C, Sam B, Anderson JM, Duong S, Chhor CM, Taylor WR, Suon S, Mercereau-Puijalon O, Fairhurst RM, Menard D. 2013. Novel phenotypic assays for the detection of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia: in-vitro and ex-vivo drug-response studies. *Lancet Infect Dis* 13:1043–1049. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70252-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70252-4).

Witkowski B, et al. Novel phenotypic assays for the detection of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia: in-vitro and ex-vivo drug-response studies. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13:1043–1049. [PubMed: 24035558]

Yahiya S, Rueda-Zubiaurre A, Delves MJ, Fuchter MJ, Baum J: The antimalarial screening landscape—looking beyond the asexual blood stage. *Curr Opin Chem Biol* 2019, 50:1-9 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.01.029>



Assinado por **Lindomjonson Da Silva Costa** - Cuidador de alunos - Em: 09/06/2025, 10:41:02