

Estratégias e desafios no combate à malária

*Amanda Piccoli Frasson*¹

*Adriana Gregory Barlette*¹

*Cristiano Dalpizolo*¹

*Ismael Pretto Sauter*²

Alexandre José Macedo^{1,3}

*Tiana Tasca*¹

Resumo

A malária é uma das mais importantes doenças parasitárias do mundo, apresentando como agente etiológico protozoários do gênero *Plasmodium*. Dados recentes apontam que aproximadamente 40% da população mundial está exposta à malária, especialmente os indivíduos que habitam países tropicais ou subtropicais. Nos últimos anos, observou-se uma crescente preocupação com o combate à doença. As estratégias de controle da infecção estão baseadas principalmente, no desenvolvimento de vacinas e medicamentos, assim como no avanço de políticas de erradicação do vetor, quimioprofilaxia e melhoria dos sistemas de saúde. Nesta revisão são apresentadas medidas terapêuticas, vacinação e aspectos econômicos e político-sociais, que podem contribuir para a eliminação da malária.

Palavras-chave: Malária. *Plasmodium*. Vacinação.

Abstract

Malaria is one of the most important parasitic diseases in the world, whose etiologic agents are protozoa of the genus Plasmodium. Recent data show that approximately 40% of the population is exposed to malaria, especially individuals who live in tropical or subtropical countries. In recent years, there was a growing concern with the disease combat. The control's infection strategies are based on development of vaccines and drugs, as well as the advancement of politics for the vector's eradication, chemoprophylaxis and improvement of health systems. In this revision therapeutic measures, vaccination, and economic, political and social aspects are presented, which may contribute to elimination of malaria.

Keywords: Malaria. Plasmodium. Vaccination.

¹ Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS.

² Programa de Pós Graduação em Microbiologia Agrícola e do Meio Ambiente, UFRGS.

³ Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular.

Recebido em 29/05/08 e aceito em 21/09/08.

1 Considerações iniciais

A malária é uma das mais importantes infecções parasitárias do mundo. O agente etiológico é um parasito do gênero *Plasmodium* e as espécies causadoras da doença no Brasil são *P. vivax*, *P. malarie* e *P. falciparum*, sendo este último considerado o mais grave por causar o maior número de óbitos (BRASIL, 2009). Segundo dados de março de 2009 da Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 40% da população mundial está exposta à malária. Destas, 2,5 bilhões de pessoas que estão sob risco, mais de 500 milhões ficam gravemente doentes a cada ano e mais de 1 milhão morre em decorrência desta enfermidade. A maioria dos acometidos reside em regiões tropicais e subtropicais, como África, Ásia e América Latina. A infecção tem sido um problema de saúde pública em cerca de 90 países. No Brasil chegam a 300 mil novos casos por ano (WHO, 2006). A maior incidência de casos de malária ocorre no continente africano, o qual é responsável por mais de 80% das infecções no mundo, e, conseqüentemente, possui o maior número de mortes (HAY *et al.*, 2004). A malária é a causa de um de cada cinco óbitos infantis na África. Calcula-se que uma criança africana tem em média 1,6 a 5,4 episódios de febre malárica por ano e que na África a cada 30 segundos morre uma criança da doença. Mulheres grávidas são o segundo maior grupo de risco (WHO, 2006).

A transmissão acontece pela picada da fêmea do mosquito *Anopheles*. Durante a picada são inoculados na pele os parasitos na forma de esporozoítos, os quais vão invadir as células do fígado, chamadas hepatócitos. No homem a malária possui uma fase hepática e uma fase eritrocitária. Durante a fase eritrocitária o parasito passa por uma etapa de multiplicação até chegar à forma de trofozoíto, formando esquizontes. A liberação destes esquizontes sanguíneos acompanhada da destruição da hemácia infectada libera na circulação sanguínea novos parasitos que infectarão novas hemácias perpetuando o ciclo. Nesta fase aparecem os sintomas da malária como cefaléia, febre, vômito entre outros, os quais caracterizam o

acesso malárico ou ataque paroxístico. Também nesta fase, atuam a maioria dos medicamentos utilizados para o tratamento da malária, os esquizontocidas sanguíneos. Os trofozoítos podem então, se diferenciar em gametócitos, a forma de contágio para outros mosquitos. Nesta etapa atuam os fármacos gametocidas (BRASIL, 2009).

O diagnóstico laboratorial da malária é realizado através do exame da gota espessa de sangue, que é um método simples, eficaz e de baixo custo. A técnica baseia-se na visualização do parasito através de microscopia de luz, após coloração permanente (azul de metileno e Giemsa), permitindo a diferenciação específica dos parasitos a partir da análise da sua morfologia e pelos estágios de desenvolvimento dos protozoários encontrados no sangue periférico (WHO, 2006). Segundo a OMS (2006), o rápido diagnóstico e tratamento da malária são elementos básicos para controlar a doença. Tratando no início, pode-se diminuir a duração da infecção e prevenir complicações posteriores, entre elas a maioria das mortes. O acesso ao tratamento deve ser considerado não só um componente do controle da malária e sim um direito fundamental de toda a população em risco.

Devido ao uso indiscriminado de medicamentos antimaláricos no século passado, o parasito tornou-se resistente a alguns medicamentos, como a cloroquina, o que aumentou a morbidade e a mortalidade pela doença. Na última década, com um novo grupo de medicamentos à base de artemisinina houve uma nova esperança no combate à malária (TARANTO *et al.*, 2006). Segundo Greenwood (2008), relatórios recentes têm indicado que é possível atingir um controle da malária com ferramentas já existentes. Com o apoio de várias organizações influentes tem-se percebido uma crescente ênfase na abordagem de eliminação da malária. Para isso foi sugerida uma revisão das prioridades de investigação, como o desenvolvimento de medicamentos e vacinas como potencial bloqueio da transmissão e ainda, políticas de erradicação do vetor, quimioprofilaxia e melhoria dos sistemas de saúde.

Esta revisão foi realizada dentro das atividades da disciplina “Mecanismos de Combate a Microrganismos Patogênicos” do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, e atende uma das atividades previstas no Programa de NANOBIOLOGIA EDITAL 04/CII-2008 – CAPES do projeto “Rede de Pesquisa e Formação em Biofuncionalização de Superfícies”.

2 Estratégias de tratamento

A OMS preconiza para o tratamento da malária o emprego de combinações de dois ou mais fármacos contra a forma esquizonte, com mecanismos de ação independentes atuando em diferentes alvos bioquímicos do parasito. Este conceito baseia-se no potencial que os fármacos terão em destruir o *Plasmodium* por vias diferentes, retardando também o desenvolvimento de resistência individual a cada fármaco (WHO, 2006). O tratamento clássico da malária utiliza fármacos como a cloroquina, que atua destruindo o esquizonte (COOPER; MAGWERE, 2008). Geralmente neste tipo de terapia há a combinação com outro fármaco, como a primaquina, que atua como gametocida e hipnozoitocida (WHITE, 2008). O baixo custo favorece este tipo de tratamento porém, devido à grande resistência apresentada a esses compostos (KETEMA *et al.*, 2009; FIDOCK *et al.*, 2008; BAIRD, 2009), novos fármacos estão sendo aplicados. A figura 1 ilustra as principais moléculas utilizadas na terapêutica contra a malária.

Estudos com derivados da artemisinina, o medicamento mais indicado atualmente no tratamento contra malária – capaz de destruir as formas jovens do parasito – mostram que sua atividade se deve à indução da formação de radicais livres que alquilam ou oxidam proteínas e lipídios dentro dos eritrócitos infectados (KANNAN *et al.*, 2005). Outro mecanismo de ação proposto é que a artemisinina e seus derivados precisam ser ativados através de uma clivagem redutora, capaz de alquilar enzimas do *Plasmodium*, levando à morte do parasito (WU, 2002). A principal estratégia farmacológica contra a malária, proposta pela OMS, envolve a terapia de combinação baseada na artemisinina (ACT), onde se utiliza um ou mais fármacos em conjunto com a artemisinina (ou com seus derivados), de modo a atingir o máximo de efeito e o mínimo de resistência. Atualmente, a OMS sugere a utilização de artemeter e lumefantrina (AL), artesunato e amodiaquina (AS+AQ), artesunato e mefloquina (AS+MQ) e artesunato e sulfadoxina-pirimetamina (AS+SP). Muitas destas combinações ainda não possuem um mecanismo de ação estabelecido, uma vez que podem atuar de forma sinérgica ou não (OMS, 2006).

Existem outras terapias baseadas na artemisinina sendo testadas. Um exemplo é a combinação de artemisinina-naftoquinina (ANQ), onde apenas uma dose é administrada diariamente. Em um estudo comparando a eficácia desta terapia com outra bastante utilizada – cloroquina + sulfadoxina-pirimetamina (CQ+SP) – verificou-se que ambas apresentam

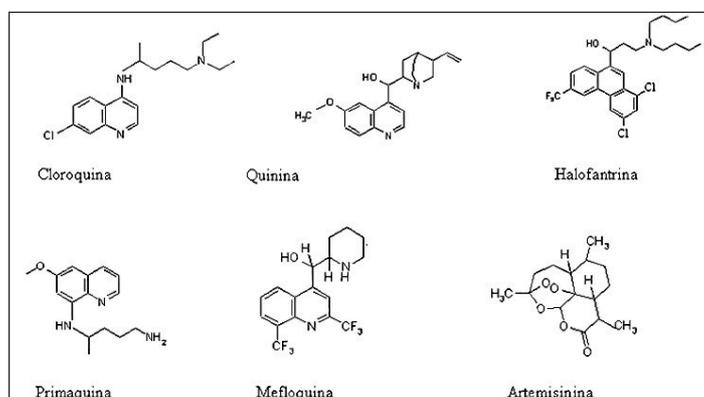


Figura 1 – Fórmulas estruturais dos principais fármacos empregados no tratamento da malária

boa eficácia, mas que a ANQ possui atividade mais rápida (HOMBHANJE *et al.*, 2009). A tabela 1 mostra os principais fármacos utilizados e os possíveis mecanismos de ação.

Tabela 1 – Fármacos antimaláricos e mecanismos de ação

Fármacos	Mecanismo de ação
Cloroquina Amodiaquina Quinina Mefloquina Halofantrina	Bloqueio da degradação da hemoglobina pelo parasito
Artemesinina Artesunato Artemeter	Metabolismo de proteínas
Doxiciclina Lincomicina	Síntese protéica

Fonte: CAMARGO *et al.*, 2009

A resistência aos medicamentos utilizados no tratamento da malária é o maior desafio para reduzir a mortalidade causada pelo *Plasmodium*. Existe uma grande preocupação com relação à emergente resistência dos parasitos às terapias combinadas com a artemisinina, o que gera um enorme interesse em descobrir uma nova geração de medicamentos para estes fins. Pesquisas apontam a utilização de medicamentos derivados de terpenos como uma boa estratégia no tratamento da malária, havendo um enorme interesse no seu uso em terapias combinadas.

As pesquisas atuais apontam para a utilização de novos alvos no tratamento da malária (tabela 2). Um destes possíveis alvos seria a família de genes *var*, responsável por produzir proteínas de superfície eritrocitária capazes de enganar o sistema imune do hospedeiro, em eritrócitos infectados (DURASINGH *et al.*, 2005). Outro alvo que tem se mostrado interessante é o apicoplasto, uma organela presente no citoplasma do parasito, responsável pela síntese metabólica de compostos essenciais. Medicamentos capazes de inibir a via de síntese de ácidos graxos do tipo II (RALPH *et al.*, 2004) ou a enzima 1-deoxi-D-xilose 5-fosfato (DOXP), que participa na biosíntese de isoprenóides (WIESNER; JOMAA, 2007), estão sendo testados.

Algumas vias metabólicas do *Plasmodium* também são importantes alvos. A biosíntese da coenzima A por precursores do pantotenato (vitamina B5) pode ser inibida por

análogos do ácido pantotênico, uma vez que eles inibem a pantotenato quinase, reprimindo assim a proliferação do parasito (SPRY *et al.*, 2005). Fármacos capazes de inibir a entrada do parasito nos eritrócitos também estão sendo visados. Alguns grupos de pesquisa investigam os derivados de ácido neuramínico, que compete com o ácido siálico pelo reconhecimento da EBA-175 (*erythrocyte binding protein-175*, proteína de ligação ao eritrócito-175), impedindo a invasão do parasito (FIDOCK *et al.*, 2008). Estes e outros alvos no parasito podem vir a ser importantes vias de escolha no combate à malária, mas ainda necessitam de estudos adicionais.

Tabela 2 – Novos alvos no tratamento da malária

Localização celular	Alvos terapêuticos
Apicoplasto	DOXP redutoisomerase Apicoplasto-girase Síntese de proteínas do apicoplasto Síntese de ácidos graxos
Citosol	Síntese de colina Biosíntese de coenzima A Hipoxantina-guanina fosforribosil transferase Leucina-aminopeptidase Metionina-aminopeptidase Tioredoxina-reductase Síntese de vitamina B6
Vacuólo digestivo	Proteases de cisteína e aspartato Detoxificação do grupamento heme
Membrana	Transporte de bipterina-folato Transporte de hexose H ⁺ - ATPase tipo V Interação parasito-hospedeiro durante a invasão
Mitocôndria	Dihidroorotato desidrogenase Complexo bc-1 mitocondrial
Núcleo	Proteinase K dependente de ciclina DNA Histona-acetiltransferase Histona-desacetilase
Hemácias	Proteína G heterotrimérica

Fonte: FIDOCK *et al.*, 2008

3 Aspectos econômicos e político-sociais

A malária atinge principalmente países com problemas sócio econômicos, políticos e ambientais. Os recursos financeiros aplicados em saúde nos países pobres geralmente são baixos, sendo insuficientes para o controle de doenças endêmicas. A malária constitui uma barreira para o crescimento econômico de países da Ásia, África e América Latina, representando uma séria ameaça à qualidade de vida de milhões de pessoas (SMITH; HAY, 2009). Atualmente, existe uma série de fatores que

protelam o controle, o tratamento e a eliminação dos focos de malária em países considerados áreas endêmicas, tais como: obstáculos políticos, interesses econômicos por parte da indústria farmacêutica, variabilidade epidemiológica e fatores ambientais (PASSOS; FIALHO, 1998). As medidas tradicionais de controle da malária são bastante efetivas em regiões desenvolvidas; no entanto, em países africanos ao sul do Saara, nunca foram aplicadas com abrangência nacional. Em outros países, com áreas conflituosas, com população nômade, ou ainda em regiões de ocupação recente, estas medidas perderam muito da sua efetividade fazendo com que, nos últimos anos, ocorresse uma elevação da incidência da malária (TAUIL, 1999).

No Brasil, a transmissão da malária foi eliminada, ou reduzida drasticamente, nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste. Atualmente, a incidência da doença no país está concentrada nos estados da Bacia Amazônica, com mais de 99% dos casos registrados. Nesta região, a infecção não está homogeneamente distribuída, incidindo prioritariamente em populações que vivem sob condições insatisfatórias de habitação e trabalho. Apesar de sua importância médica e epidemiológica, a história da malária no Brasil sofreu longos períodos de descaso político. Por outro lado, recentemente foi lançado edital público para formação da Rede Malária para apoiar atividade de pesquisa e inovação tecnológica sobre a doença, com o incentivo do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e das fundações estaduais de apoio à pesquisa (CNPq, 2009).

Em 1992, na Conferência Ministerial de Amsterdã sobre a Malária foi abandonado o objetivo de erradicação mundial da doença e estabelecido o que passou a ser conhecido como controle integrado da doença, onde as medidas preventivas deveriam ser adequadas às diferentes situações epidemiológicas. A nova estratégia entende a doença como resultante de múltiplos fatores determinantes, não apenas os de natureza biológica, como os ecológicos, econômicos, sociais e culturais. O seu controle passa a contemplar outras medidas além

das relacionadas diretamente ao combate ao vetor e ao parasito. A participação ativa da população, por meio da informação sobre a infecção, seus mecanismos de transmissão e de controle, a importância do diagnóstico e tratamento precoces, e a articulação intersetorial com os demais agentes públicos e privados envolvidos na determinação das condições favoráveis de transmissão, passam a ter importância crucial (WHO, 2006). Porém, é a integração das ações de luta contra a malária no sistema permanente de saúde local, fortificado e atuante, a principal estratégia para garantir a sustentabilidade dos resultados a serem alcançados. Isso implica capacitação de pessoal, revisão dos instrumentos de vigilância tendo em perspectiva o enfoque de risco, o que por sua vez exige revisão do sistema de informação e, especialmente, a garantia de uma ação articulada entre as diferentes instâncias de governo e instituições envolvidas, criando para isso mecanismos seguros de controle e regulação.

4 Vacinação

A tentativa do controle da malária através do emprego de uma vacina tem sido incentivada há anos, e ainda hoje trata-se de uma temática controversa e amplamente discutida. O desenvolvimento da vacina parece de grande importância para o controle da infecção, uma vez que a resistência aos fármacos utilizados na terapêutica vem aumentando e se disseminando ao redor do mundo, além da emergência da resistência do vetor frente aos inseticidas.

Na última década, as pesquisas para a elaboração da vacina têm recebido grandes investimentos (GREENWOOD, 2008). RTS,S, a mais avançada vacina em desenvolvimento, terá um gasto na sua próxima fase de 500 milhões de dólares (MAHER, 2008). Este elevado custo em pesquisas pode ser justificado pelo esforço em produzir uma vacina eficaz, que possa auxiliar na redução das taxas de mortalidade e morbidade, principalmente em crianças dos países endêmicos. Frente ao grande impacto da malária em jovens e crianças, uma vacina com eficácia em torno de 30% já seria um investimento de extremo valor. Em agosto

de 2006, a organização *Malaria Vaccine Technology Roadmap* estipulou como meta o surgimento de uma vacina até o ano de 2015, que oferecesse 50% de proteção frente à forma grave da infecção por pelo menos um ano. Hoje, no entanto, apenas uma apresenta condições de alcançar tal objetivo, a RTS,S (projeto da indústria farmacêutica Glaxo Smith Kline em conjunto com o Instituto de Pesquisa Walter Reed Army) (GREENWOOD, 2008).

O grande desafio do surgimento de uma vacina efetiva contra a malária é conseguir desenvolver imunidade frente ao agente etiológico, já que a infecção acontece repetidas vezes e se desenvolve de maneira crônica. Além disso, o conhecimento existente sobre a complexa interação hospedeiro-parasito ainda é uma grande limitação para o avanço das pesquisas. Embora existam diferentes estratégias de desenvolvimento e diversos candidatos à vacina, as três abordagens básicas sobre o mecanismo de ação são: o desenvolvimento de uma imunidade pré-eritrocítica bem elaborada, evitando assim a penetração dos merozoítos no sangue; a indução de uma imunidade limitada pela doença, tornando as crianças semi-ímmunes; ou ainda, uma abordagem baseada na população, induzindo respostas imunes que previnam subseqüentes transmissões pelo mosquito. Com os avanços da biologia molecular, os genomas de *P. falciparum* e *P. vivax* também são valiosos candidatos à vacina, apesar da dificuldade que ainda existe na seleção de alvos promissores.

A complexa epidemiologia da malária, o grande número de espécies causadoras da doença, os enumeráveis isolados encontrados e a vasta diversidade genética, social e geográfica da raça humana contribuem para o aparecimento de uma ampla variedade de relações hospedeiro-parasito, e isto pode representar um grande impacto na concepção da vacina. Muitos dos principais antígenos-candidatos exibem uma ampla diversidade genética, que tem sido relacionada à evasão imune. Por esta razão, sugere-se a realização de pesquisas epidemiológicas durante os estudos de campo, permitindo assim, avaliações subseqüentes dos efeitos alelo-específicos (STEWART; COPEL, 2009)

Novas perspectivas para vacinação contra a malária surgem com o emprego de anticorpos monoclonais (AcM). Os AcM são ferramentas atraentes para auxiliar na identificação de epítomos e mecanismos. Estes anticorpos apresentam especificidade aos antígenos do estágio sanguíneo assexuado do parasito e ainda, demonstram uma capacidade neutralizante *in vitro* e *in vivo*. A maioria dos AcM específicos são resultantes de tecnologia de hibridoma em camundongos, o que torna seu uso restrito tanto em investigações *in vitro*, quanto em estudos que empregam camundongos infectados com espécies de *Plasmodium* comuns de roedores. Esta situação ainda é um pouco frustrante aos pesquisadores, que não conseguem extrapolar os resultados obtidos *in vitro* para modelos *in vivo*. No entanto, novas estratégias que possam suprir essa deficiência vêm sendo investigadas. Uma das recentes alternativas é o desenvolvimento de anticorpos recombinantes humanos empregando o uso de bibliotecas genômicas, evitando assim a necessidade de hibridomas ou vacinas. Esta tecnologia permite a criação de anticorpos IgG monoclonais específicos para *P. falciparum* plenamente humanos e trabalhos recentes já demonstram eficácia desta metodologia em modelos *in vitro* e *in vivo*. McIntosh *et al.* (2007) realizaram em seu estudo uma combinação de IgG1 recombinante humana, parasitos e camundongos transgênicos para avaliar a importância de um receptor (receptor Fc γ) na proteção à malária *in vivo*, obtendo resultados satisfatórios na imunização. Esta nova abordagem ainda oferece vantagens, permitindo “ajustes moleculares” da especificidade aos antígenos e das características funcionais dos anticorpos produzidos desta forma (HVIID; BARFOD, 2008).

O desenvolvimento de uma vacina eficaz para auxiliar no combate à malária é um grande desafio para os pesquisadores. As maiores limitações encontram-se na aquisição de uma imunidade adequada frente ao *Plasmodium*, no conhecimento sobre a complexa relação hospedeiro-parasito e na ausência de modelos animais para os estudos *in vivo*. No entanto, com o avanço de novas tecnologias moleculares e imunológicas, a obtenção da vacina parece

estar mais próxima de atingir sucesso. Certamente, outras medidas em conjunto devem ser adotadas pelos governos na tentativa de controlar a infecção, mas os investimentos e as pesquisas para a produção de uma vacina são de absoluta importância e devem ser incentivados.

5 Considerações finais

As estratégias de combate e tratamento a malária estão em constante evolução. O desenvolvimento de vacinas, a busca por novos alvos e o fortalecimento das políticas de controle à infecção formam em conjunto, o principal plano para eliminação do *Plasmodium*. Diante dos avanços da ciência e do quadro atual da malária no mundo, as medidas imediatas a serem adotadas estão relacionadas ao desenvolvimento de terapias efetivas e combate ao vetor. A prospecção de uma vacina é a medida mais eficaz no combate à doença e apesar das dificuldades em seu desenvolvimento, os incentivos e investimentos devem continuar.

Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES e ao CNPq o apoio recebido.

Referências

BAIRD, J. K. **Resistance to therapies for infection by *Plasmodium vivax***. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 22, n. 3, p. 508-534, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia para profissionais de saúde sobre prevenção da malária em viajantes**. Disponível em: <http://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_prevencao_malaria_viajantes.pdf> Acesso em 20 de setembro de 2009.

CAMARGO, L. M. A., *et al.* Antimalarials and the fight against malaria in Brazil. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 5, p. 311-317, 2009.

COOPER, R.G., MAGWERE, T. Chloroquine: Novel uses & manifestations. **Indian Journal of Medical Research**, v. 127, p. 305-316, 2008.

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – <http://www.cnpq.br/saladeimprensa/noticias/2009/0408.htm>. Acesso em 26 de setembro de 2009.

DURASINGH, M.T. *et al.* Heterochromatin silencing and locus repositioning linked to regulation of virulence genes in *Plasmodium falciparum*. **Cell**, v. 121, n. 1, p. 13-24, 2005.

FIDOCK, D.A. *et al.* Recent highlights in antimalarial drug resistance and chemotherapy research. **Cell Press**, v. 24, n. 12, p. 537-544, 2008.

GREENWOOD B.M. Control to elimination: implications for malaria research. **Cell Press**, v. 24, n. 10, p. 449-454, 2008.

HAY S.I. *et al.* The global distribution and population at risk of malaria: past, present and future. **Lancet Infectious Diseases**, v. 4, n. 6, p. 327-336, 2004.

HOMBHANJE, F. W. *et al.* Artemisinin-naphthoquine combination (ARCO™) therapy for uncomplicated falciparum malaria in adults of Papua New Guinea: A preliminary report on safety and efficacy. **Malaria Journal**, v. 8, n. 196, p. 1-9, 2009.

HVIID, L., BARFOD, L. Malaria vaccines: immunity, models and monoclonal antibodies. **Cell Press**, v. 24, n. 9, p. 392-395, 2008.

KANNAN, R. *et al.* Reaction of artemisinin with haemoglobin: implications for antimalarial activity. **Biochemical Journal**, v. 385, p. 409-418, 2005.

KETEMA, T. *et al.* **Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* malaria in Serbo town, Jimma zone, south-west Ethiopia**. *Malaria Journal*. v. 8, n. 177, p. 1-8, 2009.

MAHER, B. The end of the beginning. **Nature**, v. 451, n. 28 p. 1042-1046, 2008.

MCINTOSH, R.S. *et al.* The importance of human *FcγRI* in mediating protection to malaria. **PLoS Pathogens**, v. 3, n. 5, p. 647-658, 2007.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. World Health Organization – Guidelines for the

treatment of malaria. Disponível em: <<http://www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf>> Acesso em 20 de setembro de 2009.

PASSOS, A.D.C, FIALHO, R.R. Malária: aspectos epidemiológicos e de controle. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 31, n. 2, p. 93-105, 1998.

RALPH, S.A. *et al.* Tropical infectious diseases: metabolic maps and functions of the *Plasmodium falciparum* apicoplast. **Nature Review Microbiologic**. v. 2, n. 203-216, 2004.

SMITH, D.L., HAY, S.I. Endemicity response timelines for *Plasmodium falciparum* elimination. **Malaria Journal**, v. 8, n. 87, 2009.

SPRY, C *et al.* A Class of Pantothenic Acid Analogs Inhibits *Plasmodium falciparum* Pantothenate Kinase and Represses the Proliferation of Malaria Parasites. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49, n. 11, p. 4649-4657, 2005.

STEWART, V. A., COPPEL, R. Issues in malaria vaccine development. **Parasite Immunology**, v. 31, p. 489-491, 2009.

TARANTO, A.G. *et al.* Estudos sobre o mecanismo de ação da artemisinina e dos endoperóxidos, a mais nova classe de agentes antimaláricos. **Sitientibus**, n. 34, p. 47-58, 2006.

TAUIL, P. Perspectiva de controle na próxima década: o papel das drogas antimaláricas. **Revista Patologia Tropical**, v. 28, n. 1, p. 8-9, 1999.

WHITE, N.J. The role of anti-malarial drugs in eliminating malaria. **Malaria Journal**. v. 7, n. 1, p. S8, 2008.

WIESNER, J., JOMAA, H. Isoprenoid Biosynthesis of the Apicoplast as Drug Target. **Current Drug Targets**, v. 8, p. 3-13, 2007.

WU, Y. How might qinghaosu (artemisinin) and related compounds kill the intraerythrocytic malaria parasite? A chemist's view. **Accounts of Chemistry Research**, v. 35, p. 255-259, 2002.