

POTENCIAL ANTIMALÁRICO DE PLANTAS MEDICINAIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ANTIMALARIAL POTENTIAL OF MEDICINAL PLANTS: AN INTEGRATIVE REVIEW

Mateus Feitosa Santos¹
Juciane Carvalho Afilhado²
Sabrina dos Santos Souza³
Jefferson Adan Cavalcante Lopes⁴
Lucas Emanuel Aquino Tavares⁵
Darcy Pereira Fernandes Filho⁶

RESUMO: **Introdução:** O potencial terapêutico das plantas medicinais tem despertado grande interesse nas últimas décadas em aplicações na área de saúde. Dentre as doenças tratadas por meio das plantas medicinais destaca-se a malária transmitida por meio da picada das fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles*. **Objetivo:** Revisar o potencial antimalárico de plantas medicinais. **Metodologia:** O presente artigo é uma revisão integrativa. Foram coletados artigos em um período de tempo de 2010 à 2022 obtidos nas plataformas: PubMed, Science Direct e Sci Finder. Foram usados Descritores em Saúde: Plantas Mediciniais, Malária, *Plasmodium*, Ensaio *in vivo*. Usaram-se critérios de inclusão e exclusão. **Resultados:** Foram catalogados 89 artigos sobre o potencial antimalárico de plantas medicinais e após a análise dos critérios de inclusão e exclusão apenas 13 artigos foram utilizados. **Discussão:** O potencial antimalárico das plantas medicinais pode ser avaliado por meio dos compostos químicos produzidos por estas. Flavonoides, Quinonas, Artemisina, Alcaloides foram as classes encontradas nos artigos analisados. **Conclusão:** As plantas medicinais são apontadas como métodos de tratamento para a malária, todavia, devem ser estudados os mecanismos de ação dos compostos químicos presentes em plantas medicinais afim de evitar efeitos colaterais.

Palavras-chave: Plantas Mediciniais. Malária. Artemisina. Flavonoides.

¹Graduando em Farmácia- Universidade Federal do Amazonas - Itacoatiara (AM), Brasil.

²Bacharel em Farmácia- Universidade Federal do Amazonas- Itacoatiara (AM), Brasil.

³Licenciada em Química; Centro Universitário FAMETRO, Manaus-AM, Mestranda Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia para Recursos Amazônicos.

⁴Bacharel em Farmácia Universidade Federal do Oeste do Pará, Santarém-PA, Brasil.

⁵ Bacharel em Farmácia, Universidade Federal do Oeste do Pará, Santarém -PA, Brasil.

⁶Bacharel em Farmácia: Universidade Federal do Oeste do Pará. Santarém-PA, Brasil.

ABSTRACT. Introduction: The therapeutic potential of medicinal plants has aroused great interest in recent decades in applications in the health area. Among the diseases treated by means of medicinal plants, malaria transmitted through the bite of female mosquitoes of the genus *Anopheles* stands out. **Objective:** To review the antimalarial potential of medicinal plants. **Methodology:** This article is an integrative review. Articles were collected over a period of time from 2010 to 2022 obtained from the platforms: PubMed, Science Direct and Sci Finder. Health Descriptors were used: Medicinal Plants, Malaria, Plasmodium, *in vivo* assay. Inclusion and exclusion criteria were used. **Results:** 89 articles on the antimalarial potential of medicinal plants were cataloged and after analyzing the inclusion and exclusion criteria, only 13 articles were used. **Discussion:** The antimalarial potential of medicinal plants can be evaluated through the chemical compounds produced by them. Flavonoids, Quinones, Artemisinin, Alkaloids were the classes found in the analyzed articles. **Conclusion:** Medicinal plants are indicated as treatment methods for malaria, the mechanisms of action of chemical compounds present in medicinal plants should be studied more carefully in order to avoid side effects.

Keywords: Medicinal Plants. Malaria. Artemisinin. Flavonoids.

INTRODUÇÃO

O Brasil é caracterizado como um país florestal, onde os 463 milhões de hectares de florestas plantadas e nativas correspondem à 55% de seu território, sendo que desse total, 325,5 milhões de hectares correspondem ao bioma Amazônico (ABRAF.,2013). Isso revela que a flora amazônica acumula uma grande quantidade de substâncias ainda não exploradas do ponto de vista farmacológico e que podem ser estudadas para pesquisas na área de química de produtos naturais.

O potencial terapêutico das plantas medicinais tem despertado grande interesse nas últimas décadas em aplicações na área de saúde. Hoje cerca de 30% das drogas prescritas no mundo são obtidas direta ou indiretamente de plantas. Entre o período de 1981 a 2002, 50% das drogas desenvolvidas foram obtidas a partir de produtos naturais, análogos semissintéticos ou ainda compostos sintéticos baseados em produtos naturais (MACÊDO *et al.*, 2018).

As plantas medicinais vêm sendo utilizadas desde muito tempo no tratamento de diversas doenças visando a promoção da saúde em locais onde os serviços de saúde são precários e necessitam de maior atenção. Dentre as doenças tratadas por meio das plantas medicinais destaca-se a malária sendo considerada uma doença infecciosa transmitida por um parasito unicelular pertencente ao gênero *Plasmodium*

(BRUCE.,1988). A malária é transmitida por meio da picada das fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles* (FORATTINI.,2002 & DOLABELLA *et al.*, 2015).

A malária é uma doença de interesse clínico e de estudos epidemiológicos em saúde pública pelo fato de esta possuir diversos pontos de análise dentre estes compreender o mecanismo da doença. Estudos epidemiológicos revelaram que só no ano de 2019 aproximadamente quatro bilhões de pessoas estavam susceptíveis à doença totalizando assim 228 milhões de casos e 405 mil mortes relacionadas à malária. No Brasil em 2020 133.837 casos de malárias foram detectados (SOUZA.,2019 & BRASIL.,2021).

Os primeiros relatos de plantas com potencial antimalárico foram descritos por meio dos jesuítas que eram membros da companhia de Jesus e observaram o uso das cascas de uma planta da Amazônia utilizada pelos indígenas para tratar da malária. O princípio ativo desta planta foi isolado por meio de técnicas avançadas sendo este o quinino que foi isolado no ano de 1820 pelos pesquisadores Pelletier e Caventou sendo este fármaco como um dos candidatos para o tratamento da malária até o século XX, até que no ano de 1910 foram avaliados os primeiros relatos de resistência a este fármaco pelo parasita

(PELLETIER & CAVENTOU, 1820, OLIVEIRA & SZCZERBOWSKI., 2009). O objetivo deste artigo é revisar o potencial antimalárico de plantas medicinais.

METODOLOGIA

O presente artigo consiste em uma revisão integrativa realizada por meio da coleta de dados e do aprofundamento sobre o tema com base em plataformas científicas. (GONÇALVES,2019).

Foram selecionados artigos de produção científica publicados no período de tempo entre 2010 à 2022, obtidos nas plataformas: PubMed, Science Direct e Sci Finder.

Para obtenção dos artigos foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Plantas Medicinais, Malária, *Plasmodium*, Ensaio *in vivo*.

Para análise dos critérios de inclusão foram incluídos os artigos em português e inglês, gratuitos que abordam o potencial antimalárico das plantas medicinais.

Foram excluídos os artigos que não contemplavam a temática abordada na revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise realizada na literatura baseada na busca de artigos a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) encontra-se na tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Artigos selecionados após critérios de inclusão e exclusão.

Base de Dados	Descritor utilizado	Nº de estudos.	Nº de estudos selecionados após critérios de exclusão
PubMED	Plantas Medicinais; Malária	19	4
Science Direct	Malária; <i>Plasmodium</i> , Ensaio <i>in vivo</i> .	38	4
Sci Finder	Plantas Medicinais; <i>Plasmodium</i> ; Malária.	32	5

Fonte: Os autores., (2023).

Ao todo foram catalogados 89 artigos sobre o potencial antimalárico de plantas medicinais e após a análise dos critérios de inclusão e exclusão apenas 13 artigos foram utilizados e estes encontram-se descritos no quadro 1 abaixo.

Quadro 1: Artigos selecionados, tipo de estudo e resultados obtidos.

Artigo e Autor	Tipo de estudo	Resultados obtidos.
1º) <i>Quassia amara</i> L. (Simaroubaceae) GILBERT B., (2010).	Artigo de revisão	A atividade antimalárica da planta deve-se ao metabólito presente na composição química a Quassina e entre outros compostos de interesse farmacológico.
2º) Atividade antimalárica das fisalinas B, D, F e G. SÁ <i>et al.</i> , (2011).	Estudo clínico e experimental.	O tratamento de camundongos infectados com <i>P. berghei</i> aumentou os níveis de parasitemia e mortalidade, enquanto o tratamento com 2 foi protetor, causando redução na parasitemia e atraso na mortalidade em camundongos infectados com <i>P. berghei</i> .
3º) Atividade larvicida de nanopartículas de prata sintetizadas usando extrato de folha de <i>Eclipta prostrata</i> contra vetores de filariose e malária. RAJAKUMAR., (2011)	Estudo clínico e experimental.	A eficácia máxima foi observada em AgNPs utilizando aquoso bruto e sintetizado contra <i>A. subpictus</i> (LC (50) =27,85 e 5,14 mg/L; LC (90) =71,45 e 25,68 mg/L), respectivamente.
4º) Eficácia antimalárica de um extrato quantificado de caule de <i>Nauclea Pobequinii</i> em voluntários humanos adultos com diagnóstico de malária <i>Falciparum</i> complicada. MESIA <i>et al.</i> , (2012)	Estudo clínico e experimental.	Ocorreu uma redução significativa da parasitemia em pacientes tratados com PR 29 CT1 e artesunato-amodiaquina com respostas parasitológicas clínicas adequadas (APCR) no dia 14 de 87,9 e 96,9%, respectivamente.
5º) <i>Bidens pilosa</i> L. (Asteraceae): Propriedades Botânicas, Usos Tradicionais, Fitoquímica e Farmacologia. BARRTOLOME <i>et al.</i> , (2013)	Revisão de Literatura.	A espécie <i>B. pilosa</i> possui cerca de 201 compostos fitoquímicos, sendo 19 deles fenilpropanóides, 70 alifáticos, 25 terpenóides e 60 flavonóides e potencial antimalárico confirmado.
6º) Análogos da cloroquina na descoberta de medicamentos:	Revisão de literatura.	Os análogos da cloroquina possuem efeitos metabólicos, variados enfatizando

novas direções de usos, mecanismos de ação e manifestações tóxicas da malária a doenças múltiplas. AL-BARI <i>et al.</i> , (2014)		sobretudo a atividade antimalárica por meio dos estudos de docking molecular visando compreender a interação entre o fármaco e receptor.
7º) Componentes bioativos e efeitos farmacológicos da <i>Canna indica</i> : Uma visão geral. AL-SNAFI <i>et al.</i> , (2015)	Revisão de Literatura.	<i>Canna indica</i> foi usada para tratamento da malária, como uma cura para diarreia e disenteria, contusões e cortes assim como outros potenciais bioativos são atribuídos à espécie estudada.
8º) Espécies de Aspidosperma como fontes de antimaláricos: a uleína é o principal alcaloide indólico antimalárico de <i>Aspidosperma parvifolium</i> (Apocynaceae). DOLABELLA <i>et al.</i> , (2015)	Estudo Revisão e Experimental	Luteína apresentou-se eficaz na terapêutica contra o desenvolvimento da malária.
9º) Uma revisão sistemática das propriedades antimaláricas, propriedades imunossupressoras, propriedades antiinflamatórias e propriedades anticancerígenas da <i>Artemisia annua</i> . ALESAEIDI, (2016)	Revisão Sistemática.	Artemisinina derivada da planta medicinal <i>Artemisia spp</i> e é um agente antimalárico eficaz sua atividade ocorre em virtude da presença de compostos químicos de composição já avaliada em outros estudos de atividades biológicas.
10º) Uma Revisão da Farmacogenética de Antimaláricos e Implicações Clínicas Associadas. ELEWA <i>et al.</i> , (2017)	Revisão de Literatura.	Os efeitos adversos da amodiaquina foram mais comuns em pacientes com diminuição do metabolismo do CYP2C8 o que influem na pesquisa com marcadores genéticos para a malária e análises de metabolômica.
11º) Atividade antimalárica de metabólitos vegetais. PAN <i>et al.</i> , (2018)	Revisão de Literatura.	Nos últimos 17 anos, cerca de 175 compostos antiplasmodiais foram descobertos em plantas medicinais de interesse clínico para tratamento da malária sendo considerados peças fundamentais para a síntese de novas moléculas com potencial bioativo.
12º) Eficácia antimalárica de <i>Nyctanthes arbortristis</i> e seu efeito em combinação com Artesunato em modelo de camundongo induzido por <i>Plasmodium berghei</i> K173. SINGH., (2019)	Estudo clínico e experimental.	A combinação do extrato metanoico à 80% de NAT com uma dose sub eficaz de Artesunato, resultou em uma melhora no tempo médio de sobrevivida, parasitemia e níveis de hemoglobina o que corroborou com a atividade antimalária de <i>Nyctanthes arbortristis</i> .
13º) Emergência e expansão clonal de parasitas mutantes <i>Plasmodium falciparum</i> kelch13 R561H resistentes à artemisinina <i>in vitro</i> em Ruanda. UWIMANA <i>et al.</i> , (2020)	Estudo clínico e experimental.	A análise filogenética revelou a expansão de uma linhagem indígena R561H. A edição genética confirmou que esta mutação pode levar à resistência à artemisinina <i>in vitro</i> .

Fonte: Os autores., (2023).

Diferentes classes, gêneros e espécies de mosquitos podem ser considerados vetores de doenças humanas graves, e são responsáveis por milhões de mortes todos os anos. Nos últimos anos o uso de inseticidas sintéticos para controle de mosquitos tem sido responsável pela acentuada resistência fisiológica além de alto custo

operacional e isto tem despertado o interesse da comunidade científica para o desenvolvimento de Inseticidas botânicos para controle de vetores.

Gilbert ., (2010) avaliou a eficácia do potencial antimalárico derivado da planta *Quassia amara L* pertencente à família Simaroubaceae e constatou que a planta apresenta atividade antimalárica pela presença de compostos de interesse farmacológico sendo estas: simalikalactona D e a quassimarina, os componentes principais responsáveis por atividade antimalárica e antineoplásica, e se encontram presentes principalmente nas folhas juvenis e na seiva estes resultados também foram apontados por Bertani *et al.*, (2006; Kupchan & Steelman, 1976).

Diferentes classes de metabólitos secundários presentes em plantas medicinais são utilizadas na terapêutica dentre estas destacam-se as fisalinas que possuem potencial antimalárico já comprovado. Sá *et al.*, (2011) avaliaram o potencial bioativo de 3 fisalinas isoladas de *Physalis angulata* e comprovou-se que as fisalinas apresentaram-se eficazes contra *Plasmodium falciparum* no ensaio *in vitro* e no teste utilizando camundongos a fisalina B apresentou atividade antimalárica mais acentuada este potencial pode estar associado à composição química dos metabólitos presentes na espécie testada.

Nanopartículas de prata desde muito tempo vem sendo associadas ao desenvolvimento de ensaios laboratoriais dentre estes os testes antimaláricos isto é observado no estudo realizado por Rajakumar *et al.*, (2011) que avaliou a síntese de nanopartículas de prata mediadas por extrato bruto de *Eclipta prostrata* que é rica em metabólitos tais como: Wedelolactona, dimetiledelolactona (isoflavonóides); sitosterol e estigmasterol (esteroides).

No ensaio *in vitro* as AgNPs aquoso bruto de *E. prostrata* apresentaram-se eficazes contra *A. subpictus* (LC (50) =27,85 e 5,14 mg/L; LC (90) =71,45 e 25,68 mg/L) esses resultados sugerem que os AgNPs sintetizados têm potencial para serem usados como uma abordagem ecologicamente correta para o controle de *Culex tritaeniorhynchus* e *A. subpictus*. Este método é considerado como uma nova abordagem para controlar vetores de interesse clínico e e de análises em estudos de saúde pública (SUBARANI *et al.*,2013).

Mesia *et al.*, (2012) avaliou o potencial antimalárico do caule de *Nauclea Pobeguini* em 65 pacientes e observou que a PR 259 CT₁, constituído por um extrato etanólico a 80 % da casca do caule de *Nauclea pobeguini* contendo 5,6 % de estritosamida

foram eficazes no tratamento dos pacientes testados assim como o estudo mostrou uma diminuição significativa da parasitemia em pacientes tratados com PR 29 CT1 e artesunato-amodiaquina com respostas parasitológicas clínicas adequadas (APCR) no dia 14 de 87,9 e 96,9%, respectivamente comprovando que o extrato possui potencial antimalárico e que pode ser utilizado futuramente para o desenvolvimento de fitoterápicos eficazes.

Estudos químicos na área de produtos naturais realizados por Barrolome *et al.*, (2013) e Al Bari *et al.*, (2014) comprovaram que diferentes compostos químicos presentes em plantas medicinais podem ser modulados laboratorialmente por meio de estudos em docking molecular visando potencializar cada vez efeitos terapêuticos para o tratamento da malária. Análogos da cloroquina vem sendo estudados para a descoberta de medicamentos com potencial bioativo, estes resultados corroboram com os obtidos por Pan *et al.*, (2018) & Dolabella., (2015).

Plantas pertencentes à família Cannaceae vem sendo estudadas por serem produtoras de compostos bioativos com potencial antimalárico. A espécie *Canna indica* é rica em metabólitos secundários como: alcaloides, flavonoides, terpenóides, glicosídeos cardíacos, esteroides, taninos, saponinas, pigmentos de antocianina, flobatininas e muitos outros compostos químicos. Estes resultados referentes à composição química e potencial biológico também foram descritos por outros autores como: Odugbemi *et al.*, (2007), Mishra., (2013).

Diferentes metabólitos podem atuar contra o desenvolvimento da malária dentre estes pode-se citar a Artemisina derivada da planta medicinal *Artemisia spp* e considerada um agente antimalárico eficaz. Alesaeidi., (2016) descreve em seu estudo experimental diferentes classes de metabólitos de interesse clínico que possuem potencial antimalárico dentre estes destacam-se os flavonoides neste estudo notou-se que a AaF₃H é combinada na variedade de cultivo sempre que há um maior nível de flavonóides produzidos em *Artemisia annua*.

A Artemisinina em sua forma transformada a partir da *Artemisia*, é de grande importância em virtude de suas atividades terapêuticas e antimaláricas, os genes ABC disponíveis nesta planta contribuem para um aumento no rendimento deste produto transformado assim marcadores moleculares são responsáveis pela produção destes metabólitos. Os metabólitos terpenos (principalmente mono e sesqui), flavonóides e ácidos polifenólicos correspondem aos principais constituintes químicos da planta

sendo estes as classes de metabólitos responsáveis por esta atividade biológica (BRYANT.,2016 & KIM.,2016).

Modelos experimentais utilizando marcadores moleculares da malária avaliaram que diferentes condições podem interferir nos resultados assim como a farmacogenética. Estudos envolvendo o uso de isolados de plantas como o composto: Amodiaquina que nos estudos realizados por Elewa., (2017) avaliou que os efeitos adversos da amodiaquina foram mais comuns em pacientes com diminuição do metabolismo do CYP2C8 comprovando assim que metabólitos presentes em plantas podem ocasionar efeitos frente às enzimas P₄₅₀ (CYP): CYP2C8, CYP2C19, CYP2A6, CYP2D6, CYP2B6 que codificam o citocromo P₄₅₀ estes resultados estão associados ao mecanismo de ação utilizado pela interação fármaco-receptor estes resultados são similares aos obtidos por: Xiong.,(2021) e Uwimana *et al.*,(2020).

Estudos pré-clínicos utilizando *Nyctanthes arbortristis* visando avaliar o seu efeito em combinação com Artesunato em modelo de camundongo induzido por *Plasmodium berghei* K173 avaliaram que a associação artesunato/mefloquina é efetiva e indispensável para o tratamento antimalárico, contudo a exposição durante todo o processo gestacional pode induzir a perdas pós-implantação e malformações (teratogenia). Nas concentrações testadas no estudo, a exposição ao artesunato induziu o processo de embriofetividade e ocasionou alterações teratológicas e histopatológicas nas espécies. A exposição direta à mefloquina resultou diretamente na redução do ganho de massas das progenitoras assim como na hidrocefalia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As plantas medicinais são produtoras de uma classe infinita de metabólitos secundários de interesse clínico as quais são utilizadas na terapêutica com diferentes usos dentre estes destaca-se o potencial antimalárico.

Os principais metabólitos isolados de plantas com potencial antimalárico até o presente momento são: Artemisina, Fisalinas, Alcaloides, Aminoquinolinas, Álcoois quinolínicos e entre outros.

Por serem uma forma alternativa para o tratamento da malária vale ressaltar que as plantas possuem mecanismos de ação diferente em virtude de diversos fatores e que em muitos casos ainda não foram totalmente elucidados e que necessitam de estudos mais aprofundados visando descrever a interação fármaco- receptor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-BARI AA. Chloroquine analogues in drug discovery: New directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. **J Antimicrob Chemother** [Internet]. Nov 12 2014; v.70, n(6), p. 1608-21.

ALESAEIDI S, SEPIDE M. A Systematic Review of Anti-malarial Properties, Immunosuppressive Properties, Anti-inflammatory Properties, and Anti-cancer Properties of *Artemisia Annu*. **Electr Phys**. ISSN 2008-5842. Oct. 2016; v.8, n(10), p.3150-3155.

ALLINGER, N. L.; CAVA, M. P.; JONGH. D. C.; JOHNSON, C. R.; LEBEL, N. A.; STEVENS, C. L. In: Química Orgânica. 2ª ed. São Paulo: LTC. 2017.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PRODUTORES DE FLORESTAS PLANTADAS (ABRAF). Anuário estatístico da ABRAF 2013 ano base 2012. Brasília, DF, 2013. 146p.

BAIRD, J. K. Chloroquine resistance in *Plasmodium vivax*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 48, n. 11, p. 4075-4083, 2004.

BARTOLOME AP, VILLASEÑOR IM, YANG WC. *Bidens pilosa* L. (Asteraceae): Botanical Properties, Traditional Uses, Phytochemistry, and Pharmacology. **Hindawi Publ Corp**. 2013; 1-51.

BERTANI, S. et al. Simalikalactone D is responsible for the antimalarial properties of an Amazonian traditional remedy use made with *Quassia amara* L. (Simaroubaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, n.108, p.155-157, 2006.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico**. 2021.

BRYANT L, PATOLE C, CRAMER R. **Análise proteômica da planta medicinal *Artemisia annua*: Dados de extratos de folhas e tricomas**. Resumo de dados. 2016; 7 :325-31.

BRUCE-CHWATT, L. J. History of malaria from prehistory to eradication. In: *Malaria: Principles and Practice of Malariology*. McGregor, I. A. (ed.). Churchill Livingstone, Edinburg, London, Melbourne and New York, 1988. p. 1-60.

CAMARGO, L. M.; OLIVEIRA, S.; BASANO, S.; GARCIA, C. R. S. Antimalarials and the fight against malaria in Brazil. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, v. 5, p. 311-317, 2009.

DOLABELLA, M. F.; PÓVOA, M. M.; BRANDÃO, G. C.; ROCHA, F. D.; SOARES, L. F.; PAULA, R. C. de; OLIVEIRA, A. B. de. *Aspidosperma* species as sources of anti- malarials: uleine is the major antimalarial indole alkaloid from *Aspidosperma parvifolium* (Apocynaceae). **Malaria Journal**, v.14, p. 498-510, 2015.

FORATTINI, O. P. In: *Culicidologia Médica*, v. 2: **Identificação, Biologia,**

Epidemiologia. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, p. 54 – 62, 292 e 321, 2002.

GILBERT B, FAVORETO R. *Quassia amara* L. (*Simaroubaceae*). **Rev Fitos.** 2010; v.5,n (3): p.4-19. ISSN 1808-9569.

KIM KE, KO KH, HEO RW, YI CO, SHIN HJ, KIM JY, et al. O extrato da folha de *Artemisia annua* atenua a esteatose hepática e a inflamação em camundongos alimentados com dieta rica em gordura. **J med food.** 2016; v.19, n.(3), p.290-9.

KUPCHAN, S. M. & STREELMAN, D. R. Quassimarin, a new antileukemic quassinoid from *Quassia amara*. **Journal of Organic Chemistry**, 41: 3.481-3.482, 1976.

MACEDO, M. J. F. *et al.* (2018). Fabaceae medicinal flora with therapeutic potential in Savanna areas in the Chapada do Araripe, Northeastern Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.28, n(6), p.738-750.

MESIA K, TONA L, MAMPUNZA MM, NTAMABYALIRO N, MUANDA T, MUYEMBE T et al. Antimalarial efficacy of a quantified extract of *Nauclea Pobequinii* stem bark in human adult volunteers with diagnose dun complicated *Falciparum malaria*. Part 2: A clinical phase IIB trial. **Planta Med.** 2012; 78(9): 853-60. ISSN 0032-0943.

MISHRA S, YADAV A, SINGH SK. A review of *Canna indica* Linn: pharmacognostic and pharmacological profile. **Journal of Harmonized Research in Pharmacy**, 2(2), 2013, 131-144.

1569

ODUGBEMI TO, AKINSULIRE RO, AIBINU IE AND FABEKU PO. Medicinal plant useful for malarial therapy in Okeigbo, Ondo State, South west, Nigeria. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicine**, 2, 2007, 191-198.

OLIVEIRA, A. R. M. de; SZCZERBOWSKI, D. Quinina: 470 anos de história, controvérsias e desenvolvimento. **Química Nova**, v.32, n.7, p. 1971-1974, 2009.

PAN WH, XU XY, SHI N, TSANG SW, ZHANG HJ. Antimalarial activity of plant metabolites. **Int J Mol Sci.** 2018; 19(5): 1382. ISSN 1422-0067.

PELLETIER, P. J.; CAVENTOU, J. B. **Annales de Chimie et de Physique.** 1820, XV, 289.

RAJAKUMAR G, ABDUL RAHUMAN A. Larvicidal activity of synthesized silver nanoparticles using *Eclipta prostrata* leaf extract against filariasis and malaria vectors. **Acta Trop.** 2011 Jun;v.11, n(3), p.196-203.

SÁ MS, MENEZES MN, KRETTLI AU, RIBEIRO IM, TOMASSINI TCB, RIBEIRO RS et al. Antimalarial activity of physalins B, D, F, and G. **J Nat Prod.** 2011; v.74, n(10), p.2269-72. ISSN 0163-3864.

SINGH AK, PAL A, DUTT HK. Antimalarial efficacy of *Nyctanthes arbor-tristis* and its effect on combination with Artesunate in *Plasmodium berghei* K173 induced mice model. **Int J Res Pharmacol Pharmacother.** 2019; v.8, n(1), p.1-9. ISSN 2278-2656.

SOUZA, P. F.; XAVIER, D. R.; MUTIS, M. C. S.; MOTA, J. C. da; PEITER, P. C.; MATOS, V. P. de; MAGALHÃES, M. de A. F. M.; BARCELLOS, C. Spatial spread of malaria and economic frontier expansion in the Brazilian Amazon. **Plos One**, v. 14, n. 6, p. e0217615, 2019.

SUBARANI S, SABHANAYAKAM S, KAMARAJ C. Studies on the impact of biosynthesized silver nanoparticles (AgNPs) in relation to malaria and filariasis vector control against *Anopheles stephensi* Liston and *Culex quinquefasciatus* Say (Diptera: Culicidae). **Parasitol Res.** 2013 Feb;112(2):487-99.

UWIMANA, A.; LEGRAND, E.; STOKES, B. H.; NDIKUMANA, J-L. M.; WARSAME, M.; UMULISA, N.; et al. Emergence and clonal expansion of in vitro artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* kelch13 R561H mutant parasites in Rwanda. **Nature Medicine**, v. 26, p. 1602–1608, 2020.

XIONG Y, HUANG J. Anti-malarial drug: the emerging role of artemisinin and its derivatives in liver disease treatment. **Chin Med.** 2021 Aug v.18, n.16, p.80.